

Adherència del tractament antibiòtic en els quadres infecciosos a l'atenció primària mitjançant monitoratge electrònic

» Autors

Nuria Sierra Montalbán¹, Silvia Hernández Anadón¹, Carles Llor Vilà¹, Ana Moragas Moreno¹, Marta Hernández Anadón², Carolina Bayona Faro³

¹Metge de família. Centre de Salut Jaume I, Tarragona

²Resident de segon any de medicina de família. Hospital Joan XXIII de Tarragona

³Metge de família. Centre de Salut Valls Urbà, Valls

» Correctors

Ernest Vinyoles i Carles Alsina

» Correspondència

Nuria Sierra Montalbán

Adreça electrònica: nuriasm100@yahoo.es

Publicat: 1 de març de 2010

Aquest es un article Open Access distribuït segons llicència de Creative Commons (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/2.5/es/>)

<http://pub.bsalut.net/butlleti/vol28/iss1/5/>

RESUM

OBJECTIU: Avaluar l'adherència del tractament antibiòtic observada en pacients amb quadres infecciosos no complicats i tractats amb diverses pautes antibiòtiques.

DISSENY: Estudi observacional i prospectiu des del 2003 fins al 2008.

ÀMBIT D'ESTUDI: Dos centres d'atenció primària de Catalunya.

SUBJECTES: Pacients de 18 anys o més amb sospita d'infecció d'etiologia bacteriana de faringe, tracte respiratori inferior, tracte urinari, cutània o dental.

MESURAMENTS PRINCIPALS: L'adherència terapèutica es va mesurar amb monitoratge electrònic o MEMS, avaluant percentatge de preses i presa d'almenys el 80% dels comprimits continguts en l'envàs.

RESULTATS: Es van reclutar 530 pacients. D'aquests, 7 no van tornar l'envàs i dos més no donaren el consentiment informat per participar a l'estudi. Dels 521 pacients vàlids per a l'anàlisi d'adherència, 276 presentaren infecció del tracte respiratori inferior i 196 faringitis. El percentatge de comprimits presos va ser més alt per a les primeres (mitjana: $81,4 \pm 18,5\%$) mentre que el percentatge més baix s'observà en els pacients amb infeccions urinàries ($64 \pm 31,2\%$; $p < 0,01$). El percentatge va ser més alt entre els que prengueren antibiòtics d'una presa diària ($94,6 \pm 12,1\%$), seguit dels de dos ($83 \pm 19,9\%$), tres ($74,5 \pm 18,1\%$) i quatre ($49,2 \pm 29,6\%$; $p < 0,001$). Semblantment, van prendre almenys el 80% de dosis el 87%, 72,3%, 49,1% i 16,7% dels pacients, respectivament ($p < 0,001$). En l'anàlisi multivariant, l'incompliment es va associar amb la presència d'efectes secundaris, nombre de preses diàries i durada del tractament.

CONCLUSIONS: L'adherència al tractament antibiòtic entre els pacients amb processos infecciosos és baix en el nostre país, sobretot quan es donen pautes antibiòtiques de tres i quatre preses diàries.

PARAULES CLAU: Antibiòtic, Adherència, Compliment, Infecció respiratòria, Faringitis

SUMMARY

AIM: To assess the drug-adherence to antibiotic therapy observed among patients with non-complicated infectious diseases and treated with different antibiotic regimens.

DESIGN: Observational and prospective study from 2003 to 2008.

SETTING OF THE STUDY: Two primary care centres in Catalonia.

SUBJECTS: Outpatients aged 18 or more with infections of suspected bacterial aetiology of pharynx, lower respiratory tract, urinary tract, skin or dental.

MAIN MEASUREMENTS: Patient adherence was assessed with electronic monitoring or MEMS. The percentage of doses taken and the intake of more than 80% of the doses were taken into account.

RESULTS: A total of 530 patients were enrolled. Seven patients did not return the container and two more refused to give informed consent. Out of the 521 patients considered valid for adherence analysis, 276 presented a lower respiratory tract infection and 196 pharyngitis. The mean of doses taken was higher for the former ($81.4 \pm 18.5\%$) while the lowest percentage was observed among patients with

urinary tract infections ($64\pm 31.2\%$; $p<0,01$). The percentage was higher among those patients assigned to once-daily regimens ($94.6\pm 12.1\%$), followed by twice-daily ($83\pm 19.9\%$), thrice-daily ($74,5\pm 18,1\%$) and q.i.d. ($49,2\pm 29,6\%$; $p<0.001$). Similarly, at least 80% of the doses were taken by 87%, 72.3%, 49.1%, and 16.7% of the patients, respectively ($p<0.001$). In the multivariable analysis, nonadherence was associated with the presence of side effects, number of daily taking and length of treatment.

CONCLUSIONS: The adherence rate to antibiotic therapy was low among patients with respiratory tract infections in our country, mainly when patients are given antibiotic regimens that have to be administered thrice or four times per day.

KEY WORDS: Antibiotic, Adherence, Compliance, Respiratory tract infection, Pharyngitis

INTRODUCCIÓ

L'adherència terapèutica es defineix com la mesura en la qual els comportaments del pacient coincideixen amb la prescripció mèdica¹. És a dir, si a un pacient se li prescriu un tractament de quatre preses diàries per tractar un procés infecció però només pren dos comprimits diaris, la seva adherència terapèutica és del 50%. A la pràctica es considera actualment que un pacient compleix amb un tractament determinat si aquest pren més del 80% de les dosis de la medicació prescrita, essent incomplidors els que prenen per sota del rang inferior¹. La manca d'adherència és motiu de falta d'efectivitat i de dispendi econòmic fonamentalment, no solament perquè es prescriu una medicació que no es pren sinó també perquè es descriuen més ingressos hospitalaris, elevant d'aquesta manera els costos². Tanmateix, encara quan la malaltia és simptomàtica i els pacients són conscients de les seves conseqüències, alguns pacients no prenen la medicació tal com els metges els recomanen.

El compliment terapèutic s'ha estudiat molt en patologies cròniques però no tant en processos aguts com en el cas de les patologies infeccioses³. En una metaanàlisi es va observar que el 37,8% dels pacients s'obliden de prendre alguna dosi d'antibiòtic⁴. A més, des d'una perspectiva comunitària, l'incompliment terapèutic afavoreix l'emergència de resistències bacterianes⁵. De poc serveix disposar de fàrmacs excel·lents, segurs i eficaços, si després el pacient no els pren correctament. Les conseqüències de l'incompliment depenen òbviament de la malaltia que estem tractant, del tractament que s'incompleix, de la seva gravetat i de la comorbiditat associada. El metge, en moltes ocasions, ignora aquest fet i no pot valorar amb claredat la utilitat del tractament.

Els mètodes per quantificar adherència terapèutica solen classificar-se en dos grans grups: directes i indirectes. Els mètodes directes es basen en la determinació del fàrmac, dels seus metabòlits o d'un traçat que s'hi ha incorporat, en algun líquid biològic del pacient, habitualment sang i/o orina, assumint que aquesta determinació expressa que el malalt ha pres la medicació prescrita. Els pacients poden complir amb la medicació just abans d'acudir al centre de salut i això no implica que

hagi complert durant un període de temps. Aquestes tècniques no es recomanen a la pràctica atesa la seva alta sofisticació, cost i complexitat. Els mètodes indirectes valoren el compliment a partir d'informacions facilitades pel pacient, a través de mesurar esdeveniments que probablement o de forma indirecta, es relacionen amb el compliment. Són mètodes senzills, barats, que reflecteixen en grau major o menor la conducta del pacient i són els més útils a la pràctica clínica; tanmateix, tenen l'inconvenient de no ser objectius i sobreestimen el compliment real, amb la qual cosa identifiquen només part dels dolents complidors. Hi ha molts mètodes indirectes; d'aquests, els més exactes són el recompte de comprimits efectuat per sorpresa al domicili del pacient i el monitoratge electrònic. En aquest estudi avaluem l'adherència terapèutica en pacients amb diversos tipus d'infeccions i tractats amb diverses pautes antibiòtiques.

MATERIAL I MÈTODES

Es tracta d'un estudi observacional i prospectiu realitzat en cinc consultes de medicina general, en dos centres de salut (Jaume I i Valls Urbà), des de 2003 fins a 2008. Es van incloure consecutivament pacients de 18 anys o més que acudien a la consulta amb faringitis suposadament estreptocòccica i infeccions del tracte respiratori inferior de probable etiologia bacteriana. En el primer cas es van incloure pacients amb odinofàgia i tres o quatre criteris de Centor⁶ (exsudat faringoamigdal, absència de tos, adenopaties laterocervicals doloroses i/o història de febre). En el cas de les infeccions del tracte respiratori inferior es van incloure pacients amb malaltia aguda no complicada de menys d'una setmana de durada que es presentava a la consulta amb tos i almenys dos dels següents símptomes i signes d'infecció respiratòria baixa⁷: augment en el volum d'esput, purulència i/o augment de la dispnea. També es van incloure infeccions del tracte urinari, infeccions cutànies de probable etiologia bacteriana i infeccions dentals suposadament bacterianes i llur inclusió es va basar en la clínica dels pacients. A partir de l'any 2006 es van incloure en algunes consultes tests ràpids d'StrepA i proteïna C reactiva, recomanant-se a tots els metges no prescriure antibiòtics amb resultats negatius d'StrepA i amb nivells de proteïna C reactiva inferiors a 20 mg/L (8,9). No obstant això, els metges foren lliures en cada cas d'emprar o no aquests mètodes diagnòstics ràpids a la consulta, d'emprar antibiòtics o no i, a més, ells decidiren quin antibiòtic i quina pauta havien de donar-li al pacient.

Es van excloure aquells pacients que havien rebut prèviament tractament antibiòtic, aquells que presentaven criteris d'hospitalització o qualsevol altra condició que requerís l'ajut d'altres persones per a l'administració de fàrmacs o que presentés hipersensibilitat als β -lactàmics, macròlids o quinolones. Els pacients van ser tractats amb els diferents antibiòtics inclosos prèviament als envasos MEMS 6 (Medication Event Monitoring System, Aardex Ltd, Zug, Suïssa), que consisteix en un contenidor de pastilles estàndard i un tap que conté un microprocessador que enregistra l'hora cada vegada que el pacient obre l'envàs. Als pacients se'ls va demanar consentiment informat per participar en un estudi sobre ús racional d'antibiòtics però no se'ls va informar sobre els objectius reals de l'estudi en la primera visita sinó que se'ls va demanar el consentiment quan tornaren l'envàs MEMS una vegada finalitzessin el tractament. En tots els casos es va demanar als pacients que prenguessin tots els comprimits del contenidor segons la pauta estàndard en cada cas, demanant la presa d'un comprimit en totes les pautes a excepció de la fenoximetilpenicil·lina i de la formulació d'alliberació retardada

d'amoxicil·lina i àcid clavulànic en què es demanava que es prenguessin dos comprimits alhora cada dotze hores. Les dades contingudes als microprocessadors eren transferides a l'ordinador i processats amb el programa PowerView v. 1.3.2 (Aardex Ltd). No es van comptabilitzar les múltiples obertures de l'envàs en un període menor de 15 minuts.

Es va considerar el nombre de vegades que es va obrir l'envàs en total i per dia de curs de tractament i el percentatge de pacients que van obrir almenys el 80% de les vegades partint dels comprimits continguts als envasos. Es van utilitzar proves de khi quadrat, t d'Student-Fisher, anàlisi de la variància i es va fer una anàlisi de regressió logística considerant com a variable dependent l'incompliment (menys del 80% de les dosis preses) i considerant la resta de variables com a independents. Es van considerar diferències estadísticament significatives quan $p < 0,05$.

RESULTATS

Es van reclutar durant els 6 anys d'estudi un total de 530 pacients. D'aquests, 7 no van tornar l'envàs i dos més no donaren el consentiment informat per participar a l'estudi. D'aquests 521 pacients vàlids per a l'anàlisi d'adherència, 501 es van reclutar al Centre de Salut Jaume I. La mitjana d'edat va ser de $47,3 \pm 21,4$ anys, amb 282 dones (54,1%) (**Taula I**). Un total de 276 varen ser diagnosticats d'infecció del tracte respiratori inferior (52,9%) i 196 de faringitis (**Taula I**). En 285 casos es van donar antibiòtics que es donen tres vegades al dia (54,7%), seguit d'antibiòtics que s'administren dues vegades diàries (184 casos; 35,3%), una vegada al dia (46; 8,8%) i quatre vegades diàries (6 casos; 1,2%) (**Taula I**). La pauta antibiòtica més utilitzada va ser amoxicil·lina i àcid clavulànic 500/125 mg 24 comp (167 casos; 32,1%) seguit d'amoxicil·lina 500 mg 24 comp (118 casos; 22,6%) i fenoximetilpenicil·lina 400 mg 30 càpsules (15,5%). A la **taula II** es descriuen les distintes pautes antibiòtiques que es van analitzar en aquest estudi.

Tal com es pot veure a la **figura I**, el percentatge de comprimits presos va ser més alt per a les infeccions del tracte respiratori inferior, del $81,4 \pm 18,5\%$ mentre que el percentatge més baix es va observar en els pacients amb infeccions del tracte urinari, amb el $64 \pm 31,2\%$ ($p < 0,01$). Tal com es pot observar a la **taula II** el percentatge de dosis preses va ser més alt entre els que prengueren antibiòtics d'una sola presa diària ($94,6 \pm 12,1\%$). A continuació, li seguien els antibiòtics que es donen dues vegades al dia ($83 \pm 19,9\%$) i els que es prenen tres vegades diàries ($74,5 \pm 18,1\%$), mentre que els antibiòtics que menys es prengueren van ser aquells que s'administren quatre vegades diàries ($49,2 \pm 29,6\%$; $p < 0,001$). Es va observar un grau d'adherència correcta; és a dir, prengueren almenys el 80% de totes les dosis 40 persones assignades a antibiòtics d'una sola presa diària (87%), 133 de les assignades a pautes antibiòtiques que s'administren dues vegades al dia (72,3%), 140 pacients dels assignats a pautes de tres vegades al dia (49,1%) i una de quatre preses diàries (16,7%; $p < 0,001$).

En l'anàlisi multivariant, la variable que més es va associar a incompliment terapèutic va ser la presència d'efectes secundaris; concretament quan aquesta s'hi presentà l'incompliment fou 3,6 vegades més freqüent (IC95%: 1,5-9) que quan no s'hi va presentar. També van ser significatives el nombre de preses diàries i la durada del tractament; de fet, per cada comprimit que es pren més durant

el dia el risc d'incompliment fou 2,6 vegades més gran (IC95%: 1,9-3,7) i per cada dia de més que es prenia l'antibiòtic l'incompliment va ser 1,3 vegades més alt (IC95%: 1-1,6). La comorbiditat associada així com edat i règim del pacient no es van associar a un major incompliment terapèutic.

Taula 1. Característiques dels pacients inclosos en l'estudi

	Faringitis	Infecció respiratòria baixa	Infecció urinària	Infecció cutània	Infecció dental	Total
Nombre de pacients	196	276	23	23	3	521
Edat, anys. Mitjana (D.E.)	29.1 (10,3)	59.3 (17,9)	65.7 (18,8)	41.6 (17,7)	52.7 (23,6)	47.3 (21,4)
Sexe masculí. n (%)	92 (46,9)	127 (46,0)	8 (34,8)	11 (47,8)	1 (33,3)	239 (45,9)
Pensionistes. n (%)	19 (9,7)	154 (55,8)	13 (56,5)	5 (21,7)	1 (33,3)	192 (36,9)
Tabaquisme. n (%)	68 (34,7)	106 (38,4)	3 (13,0)	6 (26,1)	1 (33,3)	184 (35,3)
Hipertensió arterial. n (%)	13 (6,6)	75 (27,3)	11 (47,8)	5 (21,7)	1 (33,3)	105 (20,2)
Diabetis. n (%)	13 (6,6)	36 (13,1)	6 (26,1)	5 (21,7)	-	60 (11,5)
Dislipèmia. n (%)	8 (4,1)	49 (17,8)	3 (13,0)	3 (13,0)	-	63 (12,1)
Efectes secundaris. n (%)	11 (5,6)	8 (2,9)	2 (8,7)	2 (8,7)	-	23 (4,4)
Nre. preses al dia						
-Una. n (%)	-	45 (16,3)	-	1 (4,3)	-	46 (8,8)
-Dues. n (%)	96 (49,0)	70 (25,4)	6 (26,1)	10 (43,5)	2 (66,7)	184 (35,3)
-Tres. n (%)	100 (51,0)	161 (58,3)	17 (73,9)	6 (26,1)	1 (33,3)	285 (54,7)
-Quatre. n (%)	-	-	-	6 (26,1)	-	6 (1,2)
Dies de tractament						
-3. n (%)	-	13 (4,7)	-	-	-	13 (2,5)
-5. n (%)	-	4 (1,4)	-	-	-	4 (0,8)
-7. n (%)	90 (45,9)	62 (22,5)	1 (4,3)	15 (65,2)	2 (66,7)	170 (32,6)
-8. n (%)	100 (51,0)	161 (58,3)	17 (73,9)	6 (26,1)	1 (33,3)	285 (54,7)
-10. n (%)	6 (3,1)	36 (13,0)	5 (21,7)	2 (8,7)	-	49 (9,4)

Taula 2: Nombre d'obertures de l'envàs i adherència observats amb les distintes pautes antibiòtiques

Pauta antibiòtica	n	Comprimits presos % (D.E.)	Preses d'almenys el 80% de les
4 preses diàries			
Cloxacil·lina 500 mg 30 c.	6	49,2 (29,6)	1 (16,7)
Total	6	49,2 (29,6)	1 (16,7)
3 preses diàries			
Amoxicil·lina 500 mg 24 c.	118	77,2 (14,5)	61 (51,7)
Amoxicil·lina i àcid clavulànic 500/125 mg 24 c.	167	72,7 (20,1)	79 (47,3)
Total	285	74,5 (18,1)	140 (49,1)
2 preses diàries			
Fenoximetilpenicil·lina	81	83,4 (17,6)	61 (75,3)
Cefuroxima axetil 500 mg 20 c.	6	85,0 (8,4)	5 (83,3)
Cefditorèn 200 mg 20 c.	22	77,7 (18,0)	13 (59,1)
Ciprofloxacina 500 mg 20 c.	1	35,0 (-)	0 (0)
Amoxicil·lina i àcid clavulànic 1.000/62,5 mg 28	73	84,6 (22,7)	53 (72,6)
Norfloxacina 400 mg 14 c.	1	100 (-)	1 (100)
Total	184	83,0 (19,9)	133 (72,3)
1 presa diària			
Azitromicina 500 mg 3 c.	13	97,4 (9,2)	12 (92,3)
Moxifloxacina 400 mg 7 c.	13	95,6 (12,2)	12 (92,3)
Levofloxacina 500 mg 10 c.	20	92,0 (13,6)	16 (80,0)
Total	46	94,6 (12,1)	40 (87,0)

DISCUSSIÓ

Aquest estudi posa de manifest el baix grau de compliment al tractament antibiòtic administrat als pacients ambulatoris amb diferents processos infecciosos de probable etiologia bacteriana. Abans de discutir els resultats d'aquest estudi és precís considerar les seves limitacions. En primer lloc, no es tracta d'un assaig clínic; el nostre objectiu no era comparar si el compliment amb determinats antibiòtics era millor o no que amb altres antibiòtics sinó conèixer si els pacients que atenem en les nostres consultes es prenen o no la medicació antibiòtica que els subministrem. D'altra banda, tampoc no es pretenia avaluar el grau de guariment clínic o la rapidesa de guariment amb les diferents pautes. D'altra banda, el diagnòstic va ser clínic, per la qual cosa no pot assegurar-se que totes les infeccions incloses fossin bacterianes. Els facultatius en aquest estudi eren lliures d'utilitzar l'antibiòtic que consideressin més oportú; tanmateix, en tots els casos es posava èmfasi en com havien de prendre els pacients la medicació i en cap cas no es va comentar l'objectiu real de l'estudi, per no influir a la presa de la medicació. Ací és on arrela la fortalesa d'aquest estudi ja que només d'aquesta forma podem aproximar-nos a l'adherència terapèutica real del pacient. Tanmateix, no pot assegurar-se que cada vegada que s'obria l'envàs del MEMS es procedís a la presa de la medicació ni tampoc podem assegurar que quan s'administrava penicil·lina V o la nova formulació d'amoxicil·lina i àcid clavulànic, els pacients prenguessin dos comprimits alhora. Encara així, pensem que la metodologia utilitzada és la que més s'atansa a la presa real de medicació per part dels pacients.

Pocs estudis han analitzat l'adherència de les pautes antibiòtiques i encara menys, amb la utilització de monitors electrònics. Prèviament el nostre grup ha publicat com les pautes antibiòtiques que es donen dues vegades al dia es compleixen més que quan es donen antibiòtics que s'administren tres cops al dia en la faringitis ¹⁰ i com els antibiòtics que s'administren una sola vegada es compleixen millor que els que es donen dos cops en les infeccions del tracte respiratori inferior¹¹. A més, observem resultats similars als de Kardas i Cals, qui va observar recentment com les pautes antibiòtiques que s'administren una vegada al dia s'associen a un millor compliment que les pautes que es prenen dues vegades en les exacerbacions de la bronquitis crònica¹² o les pautes que es donen tres vegades al dia¹³. No obstant això, ells van observar percentatges més alts d'adherència amb les pautes de més preses diàries que en el nostre estudi, probablement perquè en llurs estudis es comentava al pacient l'objectiu real del mateix en tractar-se d'assaigs clínics. En el present estudi, aquests resultats es confirmen amb la suma de totes les infeccions, incloent aquelles del tracte urinari, cutànies i dentals. A més, s'observa com les pautes antibiòtiques que s'administren quatre vegades al dia s'associen a una pitjor adherència quan es comparen amb la resta.

És una realitat que els pacients deixen de prendre la medicació quan comencen a trobar-se millor. No hi ha dubte que a partir d'aquests resultats hauríem d'incidir més en les estratègies adreçades a

millorar l'adherència terapèutica. En aquest sentit, qualsevol intent de simplificar el nombre de dosis diàries ha de ser benvingut.

FINANÇAMENT

Els autors d'aquest estudi van comprar els pots de MEMS a l'empresa Aardex en el 2003 i en el 2006. El primer cop van rebre finançament per part de la Societat Catalana de Medicina de Família i la segona vegada a través d'una beca de GSK. Els autors no han rebut cap compensació econòmica per fer aquest estudi.

BIBLIOGRAFIA

1. Haynes RB, Wang E, Da Mota Gomes M. A critical review of interventions to improve compliance with prescribed medications. *Patient Educ Counselling* 1987; 10: 155-156.
2. Urquhart J. Pharmacoeconomic consequences of variable patient compliance with prescribed drug regimens. *Pharmacoeconomics* 1999; 15: 217-228.
3. Haynes RB, Yao X, Degani A, Kripalani S, Garg A, McDonald HP. Interventions to enhance medication adherence. *Cochrane Database Syst Rev* 2005;(4):CD000011.
4. Kardas P, Devine S, Golembesky A, Roberts C. A systematic review and meta-analysis of misuse of antibiotic therapies in the community. *Int J Antimicrob Agents* 2005; 26: 106-113.
5. Vrijens B, Urquhart J. Patient adherence to prescribed antimicrobial drug dosing regimens. *J Antimicrob Chemother* 2005; 55: 616-627.
6. Centor RM, Witherspoon JM, Dalton HP, Brody CE, Link K. The diagnosis of strep throat in adults in the emergency room. *Med Decis Making* 1981; 1: 239-246.
7. Anthonisen NR, Manfreda J, Wwarren CP, Hershfield ES, Harding HK, Nelson NA. Antibiotic therapy in exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease- *Ann Intern Med* 1987; 106: 196-204.
8. Llor C, Hernández S, Gómez FF, Santamaría JM, Calviño O, Fernández Y. Validación de una técnica antigénica rápida en el diagnóstico de la faringitis por estreptococo betahemolítico del grupo A. *Aten Primaria* 2008;40:489-94.
9. Falk G, Fahey T. C-reactive protein and community-acquired pneumonia in ambulatory care: systematic review of diagnostic accuracy studies. *Fam Pract* 2009; 26: 10-21.
10. Llor C, Sierra N, Hernández S, Bayona C, Hernández M, Moragas A, Calviño O. EL cumplimiento del tratamiento antibiotic en la faringitis aguda es muy bajo, principalmente con antibióticos que se toman tres veces al día. *Rev Esp Quimioter* 2009;22:20-4.
11. Llor C, Sierra N, Hernández S, et al. The higher the number of daily doses of antibiotic treatment in lower respiratory tract infection the worse the adherence. *J Antimicrob Chemother* 2009; 63: 396-9.
12. Kardas P. Comparison of patient adherence with once-daily and twice-daily antibiotic regimens in respiratory tract infections: results of a randomized trial. *J Antimicrob Chemother* 2007; 59: 531-6.
13. Cals JW, Hopstaken RM, Le Doux PH, et al. Dose timing and patient adherence with two antibiotic treatment regimens for lower respiratory tract infections in primary care. *Int J Antimicrob Agents* 2008; 31: 531-6.