

Polyfarmacie
Handleiding voor de moderator

Handleidingen voor Kwaliteitsbevordering

Antwerpen
2018

Domus Medica vzw

BELANGRIJK!

Het is niet de bedoeling dat dit programma schools wordt gevolgd. Het is wel de bedoeling dat de deelnemers een idee krijgen hoe ze aan kwaliteitsbevordering in hun praktijk kunnen doen. Peer-review onder collega's is hiertoe een ideale basis.

Veel succes!!

Dit document wordt beschreven als:

Van Leeuwen Ellen <*LOK Polyfarmacie*> Antwerpen: Domus Medica, 2018
(Handleidingen voor Kwaliteitsbevordering, 2018).

INHOUD

1. DOEL	7
2. Voorbereiding van de LOK-vergadering.....	7
3. Het programma zelf	9
EVALUATIE.....	9
DIA'S/TRANSPARANTEN	9
Dia 1: Inhoudstabel.....	9
Dia 2: Leerdoelen	9
Dia 6-9: Casus Felix.....	9
Dia 11-12: Definities.....	10
Slide 13.....	11
Slide 14-15:	11
Slide 16-17-18	13
Slide 20-21 Phebe studie/KCE rapport 2006.....	13
Slide 22.....	14
Dia 23 Pharmanet gegevens 2012.....	14
Dia 24 Polyfarmacie per lok	15
Dia 26 Gevolgen van polyfarmacie	15
Dia 27 Casus Voorschrijfcascade	15
Dia 29 Veel voorkomende klachten of aandoeningen die het gevolg kunnen zijn.....	16
van geneesmiddelengebruik	16
Dia 30-31 Anticholinerge ongewenste effecten	16
Dia 32 Geneesmiddelgerelateerde ziekenhuisopnames	17
Dia 33 Geneesmiddelen gerelateerde ziekenhuisopnames: vermijdbare bijwerkingen en bijbehorende geneesmiddelgroepen	17
Dia 34 Factoren voor problemen met medicatie bij ouderen	18
Dia 35 Polypathologie en polyfarmacie	18
Dia 36 Sociale aspecten en therapietrouw vaardigheden.....	19
Dia 37 Medicatiefouten	19
Dia 39-40 Farmakokinetiek	19
Dia 41 Metabolisatie in de lever	20
Dia 42	21
Dia 43	21
Dia 44 Farmacokinetische interacties	22
Dia 45 Illustratie FK interacties	22
Dia 46 http://www.bcfi.be/nl/chapters/1?frag=9990243#cyp	22
Dia 47-48 Farmakodynamiek	22
Dia 49 Farmakodynamisch interactie	23
Dia 51-53 Geneesmiddelen bij ouderen	24
Dia 54 Hulpmiddelen.....	26
Dia 55 STOPP/START van naderbij bekeken https://www.nhg.org/sites/default/files/content/nhg_org/uploads/2015-07-07_start-en_stopp-criteria_zakboekje_2015.pdf	26
Dia 57 Doelstellingen bij polyfarmacie bij ouderen	27
Dia 58 Medicatienazicht.....	27
Dia 60-61 Afbouw praktisch	27
Dia 62	28
Dia 63	28
Dia 65-66	28
Dia 68:	29
Dia 69	29
4. Disclaimer	29
Bijlage 1	30

Bijlage 1a	31
Bijlage 1b	33

1. DOEL

Aan het einde van de LOK

- Kent u veel voorkomende problemen en risico's bij gebruik van polyfarmacie (bij kwetsbare ouderen)
- Weet u waarom ouderen een risicogroep zijn
- Weet u wat rationeel voorschrijven is
- Hebt u inzicht bij het optimaliseren van medicatieveiligheid bij kwetsbare ouderen
- Bent u in staat op gestructureerde wijze een kritische evaluatie van het medicatieschema uit te voeren

Inhoud van deze LOK:

1. Casus
2. Polyfarmacie en rationeel voorschrijven
3. Epidemiologie
4. Waarom is polyfarmacie problematisch?
5. Aanbevelingen polyfarmacie
6. Multidisciplinaire aanpak
7. Casussen
8. Bronnen
9. TAKE HOME MESSAGES
10. Vragen

2. Voorbereiding van de LOK-vergadering

- De moderator is iemand van de LOK-groep. Van hem/haar wordt verwacht dat hij/zij het programma leidt. Hij¹ bewaakt de timing en het verloop van de discussies. Daarom is het aangewezen dat moderator- en expertfunctie door twee verschillende collegae uitgevoerd worden.
- De expert kan een xyz zijn, of kan ook een huisarts zijn die zich gespecialiseerd heeft in de materie.
- Het is belangrijk om samen met de expert het programma en de casuïstiek vooraf door te nemen.
- In de bijlage vindt u teksten bij de dia's waaruit expert en moderator kunnen putten.
- Bij vragen of feedback over de inhoud van dit programma kan u steeds contact opnemen met Dr Ellen Van Leeuwen. (ellen.vanleeuwen@ugent.be)

<i>Praktische aspecten</i>

¹ "Hij" kan overal vervangen worden door "zij".

- | |
|--|
| <ul style="list-style-type: none">• Het programma is geschikt voor een groep van max. 25 deelnemers.• De duur van het programma is ongeveer 2 uren. |
| <ul style="list-style-type: none">• Kies een ruimte die voldoende groot is.• Het programma voorziet immers dat er in kleinere groepjes van 2 à 3 collegae wordt gewerkt.• Zorg voor een beamer voor de powerpointpresentatie in bijlage.• Stuur/mail vooraf een uitnodiging aan alle deelnemers.• Omdat wij dit programma goed willen afstemmen op de gebruikers, is het noodzakelijk dat zowel moderator als deelnemers het evaluatieformulier invullen. Deze formulieren vindt u in bijlage x en bijlage Y. Kopieer bijlage Y naargelang het aantal deelnemers dat u verwacht. |

3. Het programma zelf

EVALUATIE

Uw mening over deze handleiding is voor ons belangrijk: op die manier kunnen we ingaan op eventuele wensen of opmerkingen, om zo het pakket nog te optimaliseren. Wij willen daarom aandringen op het invullen van de evaluatieformulieren, zowel door de moderator als door de deelnemers. U kunt deze formulieren terugsturen naar het secretariaat van de Domus Medica of e-mailen.

DIA'S / TRANSPARANTEN

Zie begeleidende powerpoint-presentatie.

Om deze te kunnen openen heeft u een pdf-lezer (vb. Acrobat Reader) nodig. Na het openen van het programma kiest u "Beeld", daarna "Volledig scherm".

Om terug tot het gewone scherm te komen, na het beëindigen van de presentatie, drukt u op "Esc", de knop links boven op uw klavier.

Als moderator van deze LOK overloopt u deze slides. Het eerste deel zijn een aantal theoretische aspecten van geneesmiddelen bij ouderen, het tweede deel zijn casussen.

Dia 1: Inhoudstabel

Dia 2: Leerdoelen

Dia 6-9: Casus Felix

Bij het optreden van nieuwe symptomen bij polyfarmacie moet steeds gedacht worden aan een medicamenteuze oorzaak. Vaak wordt dit ongewenst effect van een geneesmiddel onvoldoende herkend en wordt een nieuwe medicamenteuze behandeling opgestart. Dit leidt tot een cascade van geneesmiddelengebruik die polyfarmacie nog meer in de hand werkt.

Het opstarten van oxybutynine, een anticholinergicum, kan verwardheid met sedatie geven bij ouderen. Dit wordt nog versterkt door het SSRI (citalopram) en het anticholinergicum in de inhalatiemedicatie. Haloperidol zou dit effect nog meer versterken. Het opstarten van haloperidol is dus niet aangewezen en zou nog meer problemen induceren (reëel risico op ongewenste effecten en interacties)

In de casus zijn er nog problemen met geneesmiddelen te identificeren:

- *De chronische pijn wordt behandeld met tramadol (met veel risico op ongewenste effecten en interacties). De eerste keuze bij de behandeling van pijn is paracetamol.*
- *Door het gebruik van tramadol en citalopram is er een verhoogd valrisico dat nog versterkt zou worden door het opstarten van haloperidol.*
- *Langer dan een jaar behandelen met een betablokker voor hartfalen na hartinfarct heeft geen meerwaarde. Een betablokker wordt door ouderen vaak minder goed verdragen en in deze situatie is interactie mogelijk met de inhalatiebetamimetica. Bij ouderen worden minder strenge streefwaarden voor de bloeddruk nagestreefd.*
- *De behandeling van de angina pectoris bestaat uit molsidomine, zonder een duidelijke bewezen werkzaamheid.*
- *Bij ouderen meer dan 80 jaar en/of beperkte levensverwachting kan de plaats van een statine in vraag gesteld worden.*
- *De hogere kost van merkgeneesmiddelen dan bij. generische geneesmiddelen.*

Aansluitend wordt in overleg met de patiënt de prioriteiten in de aanpak van de probleemgeneesmiddelen vastgelegd in een definitief behandelplan.

- *Bouw tramadol geleidelijk af en vervang bij toenemende pijn door paracetamol.*
- *Stop oxybutynine en vervang door niet-medicamenteuze maatregelen voor incontinentie.*
- *Tracht citalopram af te bouwen en te stoppen.*
- *Stop molsidomine.*
- *Stop simvastatine.*
- *Evalueer de bloeddruk en tracht de betablokker te stoppen en bij toenemende bloeddrukwaarden te vervangen door hydrochloorthiazide*
- *Schrijf generisch voor bij het hernieuwen van de voorschriften.*

In overleg met de patiënt worden de prioriteiten voor deze probleemgeneesmiddelen vastgelegd in een definitief behandelplan.

Dia 11-12: Definities

Er is geen eenduidige definitie voor polyfarmacie. Men kan kiezen voor een kwantitatieve benadering waarbij men spreekt over van polyfarmacie vanaf het gebruik van meerdere (volgens de meeste definities 5 of meer) geneesmiddelen. De hogere incidentie van acute en chronische aandoeningen leiden, op basis van richtlijnen, tot meer farmacotherapie. Hiermee verwachten we dat zowel de kwaliteit van leven als de levensverwachting positief wordt beïnvloed. Polyfarmacie moet daarom niet steeds als iets negatiefs gezien worden. Bij de ene patiënt kan 5 of meer geneesmiddelen perfect te verantwoorden zijn, bij de andere patiënt kan dit meer dan strikt klinisch noodzakelijk zijn.

Op welke manier ook, het gebruik van geneesmiddelen is geassocieerd met een aantal problemen.

Men onderscheidt in het algemeen drie soorten problemen:

1. Overbodig gebruik of zonder indicatie ("overuse")
2. Verkeerd gebruik (verkeerd gebruik in de keuze, dosering, therapieduur, vorm, geschiktheid bij bepaalde patiëntengroepen en kost) ("misuse")
3. Onderbehandeling (geen therapie voor preventie of behandeling van een ziekte) ("underuse")

Geneesmiddelen die frequent geassocieerd zijn met onderbehandeling bij ouderen zijn analgetica, antihypertensiva, anticoagulantia, geneesmiddelen bij hartfalen, geneesmiddelen ter preventie van osteoporose... Onderbehandeling kan men verklaren dat artsen bij het voorschrijven van nieuwe geneesmiddelen angst hebben om nog meer geneesmiddel gebonden problemen te veroorzaken.

Waar men vroeger dus keek naar het aantal geneesmiddelen is er nu een evolutie om polyfarmacie kwalitatief te benaderen: een **shift van 'too many' naar "many"**, of een shift naar geschikte en vermijden ongeschikte medicatie.

Bij **inappropriate ("irrationele") polyfarmacie** zijn de risico's bij het gebruik van de voorgeschreven geneesmiddelen groter dan de te verwachten voordelen en waarbij men overbehandeling, verkeerd gebruik en onderbehandeling identificeert.

Appropriatie ("rationele") polyfarmacie is het voorschrijven van geneesmiddelen die klinisch geïndiceerd zijn, voor een duidelijke op evidentie gebaseerde indicatie, met een gunstige risico- en kostenbatenverhouding, die goed verdragen worden en rekening houden met de karakteristieken van de patiënt (voorkeuren, zorgdoelen, levensverwachting). Bij deze benadering wegen de te verwachten voordelen op

tegenover de potentiële risico's bij gebruik van de voorgeschreven middelen en is het hoofddoel van de behandeling het verbeteren van de kwantiteit en kwaliteit van leven met het beperken van de ongewenste effecten van geneesmiddelen.

Appropriate polyfarmacie kan ook nog benaderd worden als **het optimaliseren** (en dus niet zozeer verminderen) van geneesmiddelen voor patiënten met complexe en/of meerdere aandoeningen waarbij het geneesmiddelengebruik gebaseerd is op de beste evidence en meer op maat van de patiënt.

Meer en meer wordt ook vastgesteld dat ook het stoppen van ongeschikte farmacotherapie een zinvol ("**deprescribing**") onderdeel is van een rationeel voorschrijfgedrag. Het doel is om te komen tot een farmacotherapie die rekening houdt met geïndividualiseerde therapiedoelen, het huidig functioneren, de levensverwachting en voorkeuren van de patiënt.

Hoe dan ook, het tegelijkertijd langdurig gebruik van meerdere, zelf 'geschikte' geneesmiddelen gaat steeds gepaard met geneesmiddelen gebonden problemen en vraagt continue een kritische evaluatie van de voorschrijver.

Masnoon N, Shakib S, Kalisch-Ellett L, Caughey GE. What is polypharmacy? A systematic review of definitions. BMC Geriatrics. 2017;17:230. doi:10.1186/s12877-017-0621-2.

Cadogan CA, Ryan C, Hughes CM. Appropriate Polypharmacy and Medicine Safety: When Many is not Too Many. Drug Safety. 2016;39:109-116. doi:10.1007/s40264-015-0378-5.

Scott IA, Hilmer SN, Reeve E, et al. Reducing inappropriate polypharmacy: the process of deprescribing. JAMA Intern Med 2015; 175: 827-834.

Hughes CM, Cooper JA, Ryan C. Going beyond the numbers— a call to redefine polypharmacy. Br J Clin Pharmacol 2014; 77: 915-916.

Somers A, Van der Linden L, De Paepe P, Spriet I, Petrovic M. Medicatienazicht bij een oudere patiënt met polyfarmacie. TIJDSCHRIFT VOOR GENEESKUNDE. 2017;73(5):248–52

De Vries et al (2008). Farmacotherapie op maat.

Slide 13

Definitie van rationeel voorschrijven volgens de WHO (zie

<http://apps.who.int/medicinedocs/en/d/Jwhozip23e/>)

Rationeel voorschrijven is een weloverwogen op literatuur gebaseerde keuze van geneesmiddel, dosering, therapieduur, toedieningsvorm aangepast aan de individuele patiënt en begeleid met patiëntenvoorlichting. Het gekozen geneesmiddel is optimaal werkzaam, veilig en gebruiksvriendelijk aan de laagst mogelijke kost. Er moet een besliskundige drempel bereikt zijn om een geneesmiddelenbehandeling te starten, te continueren en te wijzigen.

Slide 14-15:

Dat een geneesmiddel statistisch significant is goed maar hoe klinisch relevant is dit? En hoeveel beter is het dan het reeds bestaande? En wat zijn de bijwerkingen? En zal het wel genomen worden? En wat kost het? Om deze aspecten mee te nemen in het kiezen van een geneesmiddel baseert men zich voor het rationeel voorschrijven van geneesmiddelen op 4 keuzecriteria. Op basis van deze vier criteria vergelijkt men geneesmiddelengroepen en prioriteert men de geneesmiddelengroepen om een formularium op te stellen en een geneesmiddelenkeuze te maken.

1. Effectiviteit:

Bij het beoordelen van effectiviteit zijn de effecten op de harde eindpunten belangrijker dan de effecten op de intermediaire eindpunten en deze op hun beurt

belangrijker dan de effecten op de risicofactoren voor het optreden van de harde eindpunten.

- Harde eindpunten zijn therapeutische hoofddoelen: mortaliteit verminderen en het vermijden van zware invaliderende morbiditeit (bvb acuut myocardinfarct, cerebrovasculaire aandoeningen...)
- Risicofactoren voor cardiovasculaire aandoeningen zijn hypertensie, hypercholesterolemie, roken ...
- Intermediaire eindpunten zijn tekenen van orgaanschade ten gevolge van een of meerdere risicofactoren. Indien orgaanschade is opgetreden, wordt aanvaard dat deze patiënt een groot risico heeft op optreden van harde eindpunten (bvb micro-albuminurie, harthypertrofie en verhoogde intima media dikte van de halsslagader als teken van beginnende atherosclerose...).

Bij het beoordelen van de effectiviteit en voor het vergelijken van geneesmiddelengroepen gebruiken we de *number needed to treat* (NNT). Dit is het aantal patiënten dat per tijdseenheid behandeld moet worden om 1 event te voorkomen.

Bvb NOAC-warfarine bij VKF

(http://www.riziv.fgov.be/SiteCollectionDocuments/consensus_literatuur_samenvatting_20171130.pdf)

- *Preventie van CVA/systemisch embolus: NNT/2y=152 (92 tot 625)*

In een vergelijkbare populatie zouden ongeveer 152 mensen gedurende 2 jaar met apixaban behandeld moeten worden in plaats van warfarine om 1 bijkomende beroerte te voorkomen (95% BI 92 tot 625).

- *Optreden van intracraniale bloedingen: NNT/2y=250 (135 tot 1021)*

In een vergelijkbare populatie zouden ongeveer 250 mensen gedurende 2 jaar met rivaroxaban behandeld moeten worden in plaats van warfarine om 1 intracraniale bloeding te voorkomen (95% BI 135 tot 1.021).

Zie ook www.thennt.com

2. Veiligheid

Onder veiligheid verstaat men de mogelijke ongewenste effecten (zowel het aantal als de ernst en frequentie) en toxische effecten.

Bvb oedeem door calciumagonisten versus elektrolytstoornissen door diureticum in de behandeling van hypertensie, verhoogd suiciderisico door opstarten van een SSRI's versus meer medische risico's door overdosering bij TCA's (door een suicidepoging) in de behandeling van depressie.

3. Geschiktheid

Onder geschiktheid staan gegevens over de contra-indicaties, de interacties en het gebruiksgemak (zowel toedieningsvorm als doseerfrequentie) voor de patiënt als voor de arts. De beste therapietrouw wordt bereikt met een één-daagse dosering en vanaf drie innames per dag neemt de therapietrouw ernstig af.

Interacties kunnen zowel van farmakokinetische als farmakodynamische aard zijn en kunnen optreden met naast een geneesmiddel ook met voedsel en kruiden (bvb pompelmoessap, sint janskruid).

Bvb werkingsduur van orale morfine 6uur versus 72 uur bij fentanyl pleister in de behandeling van pijn.

4. Prijs

Rationeel voorschrijven omvat de kostprijs: de prijs voor de patiënt, maar ook het kostenaspect voor de gemeenschap is belangrijk.

Hiervoor gebruikt men de prijs per dag of per maand van het geneesmiddel, zowel voor de patiënt (zelf te betalen bedrag) als voor de maatschappij (het terugbetaalde bedrag).

Bvb NOAC versus VIT K antagonisten in de behandeling met antistolling bij VKF

Het gewicht van elke criterium afzonderlijk hangt af van de ziekte. Bij een kortdurende ziekte zal de prijs minder bepalend zijn dan bij een chronische behandeling (behandeling voor cystitis versus antihypertensiva). Voor een levensbedreigende ziekte zal de therapie vooral effectief moeten zijn (antibiotica bij levensbedreigende infecties) en kan de veiligheid een lagere relatieve waarde hebben. Voor een spontaan genezende ziekte zal de medicatie vooral veilig moeten zijn en mag ze iets minder effectief zijn (bvb symptomatische behandeling bij bovenste luchtweginfectie).

Bron:

De Vries et al. (2008) Farmacotherapie op maat

www.thennt.com

Slide 16-17-18

Het rationeel voorschrijven van geneesmiddelen vraagt in principe telkens opnieuw klinisch redeneren om telkens vanuit een werkdiagnose door farmacotherapeutisch redeneren tot een op elk afzonderlijke patiënt afgestemd behandelplan komen.

In de opleiding geneeskunde (o.a. UGent en UAntwerpen) wordt dit (net als in vele andere landen) uitgelegd via het 6-stappenplan. Het aangeleerde stappenplan is gebaseerd op het EBM gebaseerde 6-stappenplan van de WHO Guide for Good Prescribing. Het 6 stappenplan biedt een overzichtelijk schema om de farmacotherapie van patiënten op een meer systematische en rationele manier te gaan zien. Als de studenten in de praktijk werkzaam zijn zullen ze zich dat proces van klinisch redeneren meer eigen gemaakt hebben, en naderhand zullen zij net als ervaren artsen enkele stappen van het behandelplan bijna “intuïtief” doen maar het is van groot belang om in begin van de opleiding het denkproces aan te leren. Onderzoek heeft aangetoond dat het werken met dit plan verbetering geeft in het rationeel voorschrijven van geneesmiddelen. Dit klinisch redeneren verhindert kopiegedrag, dit wordt gezien bij studenten op stage die voorschrijfgedrag van stagemeesters kopiëren (*bvb het voorschrijven van een betablokker als eerste keuze bij een ongecompliceerde hypertensie patiënt door de student nadat hij zag dat de stagebeleider de keuze maakt voor een betablokker na een acuut myocardinfarct één maand vooraf*)

Het WHO 6-stappenplan

De Vries et al. (2008) Farmacotherapie op maat.

WHO Guide to good prescribing

<http://apps.who.int/medicinedocs/pdf/whozip23e/whozip23e.pdf>

<http://apps.who.int/medicinedocs/documents/s15940e/s15940e.pdf>

Slide 20-21 Phebe studie/KCE rapport 2006

Deze cross-sectionele studie onderzocht de kwaliteit van het geneesmiddelengebruik en het voorschrijfgedrag van artsen in de residentiële ouderenzorg.

De medicatielijst, aangevuld met klinische gegevens van de huisartsen, werd bij 1730 ouderen uit 76RVT's met een gemiddelde leeftijd van 85 jaar, beoordeeld op kwaliteit (volume, uitgaven) en geschiktheid (appropriateness) met de Beers-, Acove- en Bednurs criteria.

Slechts 1% van de residenten bleek geen medicatie te nemen. Gemiddeld gebruikten de ouderen 8,1 geneesmiddelen, waarvan 7 (88%) chronisch (range 0-22). Als grote therapeutische klassen waren de psychotrope en cardiovasculaire geneesmiddelen in de meerderheid. De prevalentie van psychofarmaka met frequent gebruik van één of meer geneesmiddelen was zeer hoog (79%): 54 % nam regelmatig benzodiazepines, 40 % antidepressiva, 33% chronische antipsychotica en 8% anti-Alzheimermiddelen. Per bewoner berekende men een gemiddelde uitgave van 140 euro per maand waarvan een persoonlijk aandeel van 23 euro voor terugbetaalde medicatie en 27 euro voor niet-terugbetaalde medicatie.

VANDER STICHELE RH, VAN DE VOORDE C, ELSEVIERS M, VERRUE C, SOENEN K, SMET M, ET AL.: Geneesmiddelengebruik in de Belgische verzorgingstehuizen. Health Services Research (HSR). Brussel: Federaal Kenniscentrum voor de gezondheidszorg (KCE); 2006. KCE reports 47 A(D/2006/10.273/61)

Azermai, Elseviers M, Petrovic M et al. Hum. Psychopharmacol Clin Exp 2011; 26: 12–20.

Slide 22

GerHoMed-studie

Aansluitend aan de Phebe studie vergeleek de GerHoMed-studie het medicatiegebruik bij “frailty” ouderen in de thuissituatie met de resultaten van het Phebe onderzoek (*wordt er in thuissetting minder voorgeschreven?*). In dit cross-sectioneel onderzoek werd de medicatielijst van 568 kwetsbare ouderen met minimum 1 maand thuisverpleging, met een gemiddelde leeftijd van 81 jaar, geëvalueerd.

Polyfarmacie bleek bijna even frequent bij de thuiswonende kwetsbare ouderen als bij RVT-bewoners. Gemiddeld gebruikten de ouderen 7,3 geneesmiddelen waarvan 6,4 geneesmiddelen voor chronisch gebruik. De gemiddelde uitgave aan geneesmiddelen lag wel iets lager bij thuiswonende ouderen ondanks het kleine verschil in het totale gebruik van geneesmiddelen.

DILLES T, DEFRENNE C, ELSEVIERS M, SWENNEN A, VERRUE C, VAN DER MUSSELE S, VAN ROMPAY B: Kwalitatieve geneesmiddelenzorg, handboek. Uitgeverij Kluwer, 2009: pg 13-27.

Momenteel loopt de Come-on studie in België.

De “COME-ON” studie staat voor “Collaboratieve approach to Optimise MEdication use for Older people in Nursing homes”, op vraag van het RIZIV en uitgevoerd door UCL – KU Leuven. Deze studie onderzoekt het effect van verschillende interventies (training en educatie, lokaal overleg en multidisciplinair patiënten overleg) op het rationeel en efficiënt geneesmiddelengebruik in woonzorgcentra. De onderzoeksgroep bestaat uit 2205 RVT bewoners (33 RVT's= usual care; 30 RVT's= interventiegroep) (<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4788941/>)

Dia 23 Pharmanet gegevens 2012

In 2014 publiceerde het RIZIV een infospot over polyfarmacie op basis van Pharmanet gegevens (2012).

Ongeveer 18,9% van de 65-plussers maakte chronisch gebruik van 5 of meer verschillende chronische geneesmiddelen gedurende het jaar 2012. Bij de 75-plussers loopt dit aantal zelfs op tot bijna 23%. Er bleek geen verschil te zijn tussen mannen en vrouwen qua gebruik van polyfarmacie.

In de grafiek is te zien dat het percentage polyfarmaciepatiënten oploopt met stijgende leeftijd. Het percentage polyfarmaciepatiënten gaat pas naar beneden bij de kleinere patiëntengroepen van 90 en 95 jaar en ouder.

<http://www.inami.fgov.be/nl/publicaties/Paginas/infospotpolyfarmacie.aspx#.WCngqfrhDIU>

Dia 24. Polyfarmacie per lok

In 2015 ontving elke lok feedback gegevens over het globaal voorschrijfgedrag van de leden. Dit rapport geeft het percentage patiënten met 5 of meer chronisch terugbetaalde geneesmiddelen per leeftijdscategorie. De cijfers zijn terug te vinden in een Excel file op de RIZIV website (laatst opgezocht 13/02/2018). De cijfers voor de eigen LOK kan je vooraf opzoeken en toevoegen aan de presentatie:

<http://www.riziv.fgov.be/nl/professionals/individuele zorgverleners/artsen/kwaliteit/feedback/Paginas/lok-feedback-2013.aspx#.WnOUdojOXIU>

Kanttekening: deze gegevens zeggen echter niks over de kwaliteit (geschiktheid) van voorschrijven en dit zijn al oudere gegevens zijn. Als voorbereiding voor deze lok (of een volgende lok) zou je als lok zelfregistraties kunnen organiseren, en daarmee aan de slag gaan. In de toekomst plant het RIZIV nog nieuwe campagnes over polyfarmacie en rationeel voorschrijven.

Dia 26. Gevolgen van polyfarmacie

Polyfarmacie is geassocieerd met een toename van mortaliteit en morbiditeit.

Bij polyfarmacie zag men een afname van therapietrouw, een toename van interacties (veel niet altijd klinisch relevant, bijna altijd wel vermijdbaar), een toename van ongewenste effecten (in een toename van spoedopnames, morbiditeit en sterfte) en een toename van het valrisico, een toename van cognitieve achteruitgang en een toename van verminderd functioneren.

Patterson SM, Cadogan CA, Kerse N, Cardwell CR, Bradley MC, Ryan C, et al. Interventions to improve the appropriate use of polypharmacy for older people. The Cochrane database of systematic reviews. 2014;10:CD008165

Allred DP, Kennedy MC, Hughes C, Chen TF, Miller P. Interventions to optimise prescribing for older people in care homes. Cochrane Database Syst Rev. 2016;2:CD009095.

doi:10.1002/14651858.CD009095.pub3

Farmaka (2014). Presentatie Polyfarmacie bij ouderen.

<https://www.farmaka.be/frontend/files/publications/files/polyfarmacie-bij-ouderen-deel-2-presentatie.pdf>

Dia 27. Casus Voorschrijfcascade

Bij het optreden van symptomen moet steeds gedacht worden aan een ongewenst medicamenteuze oorzaak. Vaak wordt dit niet herkend en wordt een nieuwe medicamenteuze behandeling opgestart. Zo komen we tot een cascade van geneesmiddelengebruik die polyfarmacie in de hand werkt.

Illustratie: zie casus.

De hypertensie wordt behandeld met ramipril waarbij een storende hoest ontstaat waarvoor behandeling met dextromethorfan. De patiënt krijgt voor de verhoogde bloeddruk ook een calciumantagonist die het oedeem verklaart.

Behandeling met furosemide verergert de incontinentie waarvoor oxybutynine gestart wordt, wat de cognitieve achteruitgang en verwardheid versterkt en nog versterkt wordt door lorazepam (slaapproblemen door chronisch hoesten...), waarvoor werd beslist om donezepil te geven om de cognitieve achteruitgang te verbeteren. Oxybutynine en donezepil zijn mekaars antagonisten. Voor de verwardheid krijgt mevrouw ook risperidon, waardoor ze parkinsonisme. Voor het parkinsonisme wordt prolopa gestart. Wegens de maaglast door chronisch aspirinegebruik en nog versterkt door ibuprofen voor de omeprazol en de oxybutynine wordt omeprazol toegevoegd. Langdurig omeprazol voor de maaglast geeft een tekort aan vitamine B12 met nood aan substitutie... Ondertussen zijn er zoveel geneesmiddelen met centrale werking dat niet alleen de cognitieve functies nadelig worden beïnvloed, maar ook het valrisico verhoogd is.

Dia 29 Veel voorkomende klachten of aandoeningen die het gevolg kunnen zijn van geneesmiddelengebruik

Frequente symptomen bij ouderen bij ouderen zijn hoofdpijn, gastro-intestinale last, ulcus of GI bloeding, urine-incontinentie, vermindering van cognitie, verwardheid, delier, vallen, droge mond, extrapiramidaal, constipatie, parkinsonisme... Bij het optreden van deze symptomen moet steeds gedacht worden aan een medicamenteuze oorzaak.

Farmaka (2014). Presentatie Polyfarmacie bij ouderen.

<https://www.farmaka.be/frontend/files/publications/files/polyfarmacie-bij-ouderen-deel-2-presentatie.pdf>

Dia 30-31 Anticholinerge ongewenste effecten

Het effect van “anticholinergica” berust op hun anticholinerge effect: *bvb butylhyoscinebromide bij abdominale krampen, anticholinergica bij blaasfunctiestoornissen, anticholinergica bij astma en COPD, anticholinergica bij de ziekte van Parkinson.*

Heel wat andere geneesmiddelen hebben anticholinerge eigenschappen, maar worden niet omwille van deze eigenschappen gebruikt; ze geven echter wel anticholinerge ongewenste effecten. *Bvb bepaalde antidepressiva (vooral TCA's: amitriptyline, nortryptiline, maar ook bepaalde SSRI's), bepaalde antipsychotica (vooral clozapine, haloperidol, olanzapine, risperidon) en carbamazepine.*

Centrale anticholinerge ongewenste effecten zijn vooral duizeligheid, zelden cognitieve achteruitgang en delirium, met of zonder agitatie.

Perifere anticholinerge ongewenste effecten zijn vooral monddroogte (met verhoogd risico van tandcariës) en droge ogen, verminderde zweetsecretie, nausea en obstipatie, mydriase en accommodatiestoornissen, urineretentie, tachycardie en ritmestoornissen (zelden).

Extra voorzichtigheid is vooral geboden bij ouderen: ze zijn gevoeliger voor de anticholinerge ongewenste effecten en gebruik wordt zoveel mogelijk vermeden, zeker bij kwetsbare ouderen. Indien deze toch nodig zijn, wordt gestart in een lage dosis (start met ¼ tot ½ van de normale) en wordt traag opgebouwd en wordt de dosis zo laag mogelijk gehouden en wees waakzaam voor ongewenste effecten. Overdreven sedatie kan ook optreden door het associëren met andere geneesmiddelen met sederend effect of met alcohol.

Dia 32 Geneesmiddelgerelateerde ziekenhuisopnames

Uit een meta-analyse uitgevoerd in 2002 is gebleken dat 15 à 20% van de ziekenhuisopnames bij ouderen kan toegeschreven worden aan geneesmiddelgerelateerde problemen versus 4% bij personen onder de 65 jaar, en 88% daarvan waarschijnlijk vermijdbaar was versus 24% onder de 65. De prevalentie nam toe met de leeftijd (Beijer 2002).

Beijer HJ, de Blaey CJ. Hospitalisations caused by adverse drug reactions (ADR): a meta-analysis of observational studies. *Pharm World Sci* 2002; 24: 46-54.

Een studie uit het Verenigd Koninkrijk analyseerde prospectief de gegevens van 18.820 patiënten die gedurende een periode van 6 maanden werden opgenomen in een ziekenhuis. Bij elke opname werd nagegaan of de oorzaak lag in een ongewenst effect van een geneesmiddel. De gegevens tonen aan dat 6.5% van alle opnames werden veroorzaakt door een ongewenst effect dat aan een geneesmiddel kon gerelateerd worden. De meeste hiervan waren te vermijden.

Pirmohamed M, James S, Meakin S, et al. Adverse drug reactions as cause of admission to hospital: prospective analysis of 18 820 patients. *BMJ : British Medical Journal*. 2004;329(7456):15-19.

Een observationeel onderzoek in Nederland in 2008 heeft aangetoond dat gemiddeld 6% van alle ongeplande ziekenhuisopnames rechtstreeks te wijten was aan een geneesmiddelgerelateerd probleem waarbij de helft daarvan waarschijnlijk vermijdbaar was en dat prevalentie toenam met de leeftijd.

Leendertse AJ, Egberts AC, Stoker LJ, et al. Frequency of and risk factors for preventable medication-related hospital admissions in the Netherlands. *Arch Intern Med* 2008;168(17):1890-6.

Wauters et al (2016) vergeleken het geneesmiddelengebruik van 503 ouderen van minstens 80 jaar oud die niet in een rusthuis verbleven in België met het aantal overlijdens en ziekenhuisopnames gedurende een periode van 18 maanden. Men zag bij 67 % onderbehandeling, bij 40% zowel te weinig geneesmiddelen als de verkeerde en bij 13% dubbelgebruik. Uit het onderzoek bleek ook dat een kwart van de 80-plussers met hartfalen niet de juiste geneesmiddelen krijgt en een kwart met hart- en vaatziekten geen bloedverdunners kreeg. Nochtans bleek de kans op ziekenhuisopnames voor elk niet-ingenomen geneesmiddel met 26% voor ziekenhuisopnames te stijgen en zelfs met 39% voor overlijden.

Wauters, M., Elseviers, M., Vaes, B., Degryse, J., Dalleur, O., Vander Stichele, R., Christiaens, T., and Azermay, M. (2016) Too many, too few, or too unsafe? Impact of inappropriate prescribing on mortality, and hospitalization in a cohort of community-dwelling oldest old. *Br J Clin Pharmacol*, 82: 1382–1392.

Dia 33 Geneesmiddelen gerelateerde ziekenhuisopnames: vermijdbare bijwerkingen en bijbehorende geneesmiddelgroepen

Geneesmiddelen die het meest geassocieerd waren met een ziekenhuisopname in de HARM- studie waren bloedverdunners, NSAID, psychofarmaka, corticosteroïden, insuline en andere antidiabetica en anti-epileptica. De meest voorkomende problemen die ziekenhuisopname gaven waren bloedingen, elektrolytstoornissen / dehydratie, fracturen, ontregeling diabetes, constipatie.

Leendertse AJ, Egberts AC, Stoker LJ, et al. Frequency of and risk factors for preventable medication-related hospital admissions in the Netherlands. *Arch Intern Med* 2008;168(17):1890-6.

Dia 34 Factoren voor problemen met medicatie bij ouderen

De hogere incidentie van geneesmiddel gerelateerde problemen bij ouderen kan toegeschreven worden aan vier factoren:

1. Fysiologische wijzigingen die optreden in het kader van het verouderingsproces met farmacokinetische en -dynamische veranderingen tot gevolg
2. Polyfarmacie ten gevolge van polypathologie
3. De therapietrouwvaardigheden bepaald door het veranderd sociaal aspect en het verminderd vermogen bij ouderen om zelfstandig medicatie in te nemen. Alleenwonende ouderen, en zeker ouderen met cognitieve problemen, hebben meer kans op therapieontrouw.
4. Medicatiefouten worden gedefinieerd als elke vermijdbare gebeurtenis die een niet correct geneesmiddelengebruik veroorzaakt en kan leiden tot schade bij de patiënt.

De belangrijkste bewezen risicofactor voor een geneesmiddelenbijwerking (of adverse drug reactions) bleek het aantal geneesmiddelen dat wordt ingenomen door de patiënt. Het risico op bijwerkingen stijgt naarmate men een groter aantal geneesmiddelen inneemt: 4% stijging met 5 verschillende geneesmiddelen, 10% met 6 tot 10, 28% met 11 tot 15 en 50% met 16 verschillende geneesmiddelen.

Shah BM, Hajjar ER. Polypharmacy, adverse drug reactions, and geriatric syndromes. *Clin Geriatr Med* 2012; 28:173-186.

Cooper JW. Probable adverse drug reactions in a rural geriatric nursing home population: a four-year study. *J Am Geriatric Soc*. 1996;44:194-7.

Farmacotherapeutisch Kompas. Geneesmiddelen bij ouderen.

<https://www.farmacotherapeutischkompas.nl/farmacologie/ouderen>

VAN DEN BROECKE S, Petrovic M. Voorschrijven bij ouderen. *TIJDSCHRIFT VOOR GENEESKUNDE*. 2011;67(20):958-61

Jansen PF. *Geneesmiddelenbulletin* 200; 34(5): 53-59.

<http://geneesmiddelenbulletin.com/artikel/valkuilen-bij-medicatiegebruik-door-ouderen/>

Drenth-van Maanen AC, Leendertse AJ, van Marum RJ, Verduijn MM, Egberts TCG, Jansen AF. Polyfarmacie bij ouderen, Wat gaat er mis en hoe kan het beter. *Tijdschr ouderengeneesk* 2012;3;114-9.

Cooper JW. Probable adverse drug reactions in a rural geriatric nursing home population: a four-year study. *J Am Geriatric Soc*. 1996;44:194-7.

Beglinger C. Ethics related to drug therapy in the elderly. *Dig Dis* 2008; 26: 28-31.

Dia 35. Polypathologie en polyfarmacie

Ouderen hebben dikwijls meerdere aandoeningen tegelijk. Vaak voorkomende problemen bij ouderen zijn hartfalen, hypertensie, constipatie, verminderd zicht, gehoorverlies, ouderdomsdiabetes, nierinsufficiëntie, geheugenstoornissen, In de praktijk betekent dit dat de patiënt meerdere geneesmiddelen gebruikt, vaak voorgeschreven door meerdere behandelaars, waarbij de kans op interacties en bijwerkingen toeneemt.

Evidence-based voorschrijven wordt bij ouderen extra bemoeilijkt. Veelal worden ouderen immers niet geïnccludeerd in de studies. Indien RCT's ouderen includeren, focussen ze enkel op die patiënten met slechts 1 aandoening zoals hypertensie of diabetes en houden geen rekening met de multimorbiditeit en polyfarmacie bij ouderen. Deze patiënten zijn echter niet representatief voor de gehele oudere bevolkingsgroep. De doeltreffendheid van geneesmiddelen bij ouderen is dus weinig onderzocht.

Dia 36. Sociale aspecten en therapietrouw vaardigheden

De therapietrouw bij ouderen wordt beïnvloedt door cognitieve en functionele veranderingen. Ouderen kunnen praktische problemen ondervinden bij het opvolgen van het gebruiksvoorschrift. Voorbeelden zijn het niet kunnen lezen of onthouden van het gebruik, het zelf niet kunnen openen van flacons of strips, het niet kunnen delen van tabletten, gemakshalve eenmaal per dag drie tabletten innemen in plaats van driemaal per dag één, het moeilijk kunnen omgaan met inhalatietoedieningsvormen en het niet zelf kunnen toedienen van oogdruppels of innamen van geneesmiddelen. Bij alleenstaanden en toenemende vergeetachtigheid ziet men een lagere therapieontrouw. Het is belangrijk de oudere te begeleiden bij het gebruik van geneesmiddelen en eventueel hiervoor hulp in te schakelen (thuiszorg, verpleging, apotheek).

Dia 37. Medicatiefouten

Medicatiefouten worden gedefinieerd als elke vermijdbare gebeurtenis die een niet correct geneesmiddelengebruik veroorzaakt en die kan leiden tot schade bij de patiënt. Medicatiefouten situeren zich dus op verschillende niveaus nl. voorschrift, aflevering, bereiding, toediening en inname door de patiënt doordat de patiënt gevolgd wordt door meerdere voorschrijvende artsen, toeleverende apothekers en toedienende verpleging. 20 tot 30% van de geneesmiddelen gebonden problemen zou aan deze factoren te wijten zijn.

Dia 38 Gewijzigde farmakokinetiek en farmakodynamiek bij ouderen

Het effect van geneesmiddelen kan bij ouderen anders zijn dan bij jongeren door fysiologische veranderingen in farmakokinetiek en -dynamiek.

Zie voor meer informatie en de volledige tekst: in de inleiding van het BCFI Repertorium 2017 (<http://www.bcfi.be/nl/chapters/1?frag=9990243>) en in de inleiding van het Farmakotherapeutisch kompas

(<https://www.farmacotherapeutischkompas.nl/farmacologie/ouderen>)

Farmakokinetiek

De farmacokinetiek van een geneesmiddel heeft betrekking op de absorptie, de distributie, het metabolisme en de excretie van het geneesmiddel.

Farmacodynamiek

Farmakodynamiek beschrijft de reactie die een werkzame stof heeft na interactie met receptoren, alsmede de intensiteit en duur ervan. Bij de interactie receptor-werkzame stof komt normaliter een kettingreactie op gang, die zal resulteren in een farmacologisch effect.

Dia 39-40 Farmakokinetiek

Zie tekst dia 38

Door veroudering en/of ziekten kan de farmacokinetiek en dus ook de processen van absorptie, distributie, metabolisme en eliminatie veranderd zijn en de biologische beschikbaarheid veranderen. In hoeverre de veranderingen klinisch relevant zijn, is niet altijd te voorspellen.

Farmakokinetiek bestaat uit 4 onderdelen waarbij bij ouder worden de volgende veranderingen optreden:

1. Absorptie: verschillende onderzoeken wijzen uit dat de secretie van maagzuur afneemt en de maagontlediging vertraagt bij het stijgen van de leeftijd. Dit heeft echter weinig klinisch relevante consequenties. De absorptie van vitamine B12, ijzer en calcium door actief transport vermindert.
2. Verdeling: oudere patiënten hebben relatief meer lichaamsvet dan jongere patiënten.

Hierdoor neemt het verdelingsvolume van lipofiele geneesmiddelen toe en zullen aanvankelijk lagere plasma concentraties bereikt worden maar deze geneesmiddelen zullen langer in het lichaam aanwezig zijn waardoor ook het effect langer zal aanhouden (langere eliminatietijd).

Een bekend voorbeeld hiervan is diazepam. De halfwaardetijd van diazepam is bij een patiënt van 20 jaar oud gemiddeld 20 uur. Bij een 80-jarige patiënt is de halfwaardetijd toegenomen tot 80 uur.

Voor hydrofiele stoffen betekent dit dat het distributievolume vermindert en hogere plasmaconcentratie bereikt worden met hoger risico op bijwerkingen. *Voor hydrofiele geneesmiddelen met een smalle therapeutische breedte, zoals digoxine, betekent dit dat voor een lagere oplaaddosis gekozen kan worden omdat toxische spiegels eerder bereikt worden.*

3. Voorts treedt bij ouderen een daling van de plasma-albumineconcentratie op, hetgeen vaker een gevolg is van ziekteprocessen dan van veroudering op zich. Ook de mate van de eiwitbinding is op hogere leeftijd verminderd. Hierdoor kan er een groter aandeel ontstaan van de hoeveelheid vrije, niet aan eiwit gebonden, fractie van het geneesmiddel en dus farmacologisch actief. Dit mechanisme is vermoedelijk alleen van belang voor middelen met een klein verdelingsvolume en een hoge mate van eiwitbinding. *Voorbeelden van stoffen met een hoge mate van eiwitbinding zijn cumarinederivaten, sulfonylureumderivaten, diazepam en NSAID's. Voor de praktijk betekent dit dat men bij het combineren van een behandeling met cumarinederivaten en sulfonylureumderivaten in het begin frequenter de stollingstijd respectievelijk de bloedglucoseconcentratie zal moeten controleren.*

Dia 41 Metabolisatie in de lever.

4. Metabolisatie in de lever

In de lever worden inactieve geneesmiddelen omgezet naar actieve geneesmiddelen ("prodrug") en tot inactieve geneesmiddelen voor excretie. Het levermetabolisme wijzigt door een vermindering van de bloeddoorstroming in de lever en een verkleining van het levervolume op oudere leeftijd.

First pass effect

Er zijn geneesmiddelen die na orale inname in versterkte mate bij de eerste passage van de lever worden gemetaboliseerd. Dit first pass-effect is afhankelijk van de leverdoorbloeding en zal bij ouderen afgenomen zijn. Hierdoor neemt bij geneesmiddelen met een groot first-pass-effect de biologische beschikbaarheid bij ouderen toe. Zo neemt bijvoorbeeld de leverklaring van propranolol af met 45% en die van morfine met 35%. In deze situatie, zoals bijvoorbeeld bij opiaten en metoclopramide, is het raadzaam een lage dosering aan ouderen voor te schrijven.

Ook de activiteit van de cytochroom P-450 (CYP) -enzymen neemt af met het stijgen van de leeftijd.. Volgens sommige bronnen neemt bij ouderen het enzymgehalte met het stijgen van de leeftijd af tot zo'n 30%, andere bronnen geven aanwijzingen voor een snellere achteruitgang van CYP-1A2. Een overzicht van door CYP450 gemetaboliseerde medicamenten is te vinden op de site van BCFI (. <http://www.bcfi.be/nl/chapters/1?frag=9990243#cyp>)

Dia 42

5. Eliminatie

De eliminatie van geneesmiddelen vindt hoofdzakelijk plaats via de nier. De nierfunctie neemt bij ongeveer twee derde van de ouderen af met het stijgen van de leeftijd. De excretie is bij ouderen beïnvloed door de verminderde renale bloedstroom en de verminderde glomerulaire filtratiesnelheid die voorkomt bij verschillende chronische aandoeningen. Ook de capaciteit om urine te concentreren neemt af. Een verminderde nierfunctie zorgt voor een verminderde renale excretie van geneesmiddelen met opstapeling van het geneesmiddel in het bloed.

Dit kan van groot belang zijn voor geneesmiddelen met nauwe toxisch-therapeutische marge of aanleiding tot veel bijwerkingen (lithium, digoxine, gentamycine, anti-epileptica, coumarines, theophylline, colchicine) en bij geneesmiddelen die het organisme volledig of voor een groot deel in ongewijzigde vorm langs de nier verlaten waardoor bij nierinsufficiëntie opstapeling gevaarlijk kan zijn.

Dia 43

Het serumcreatinine is geen goede weerspiegeling van de nierfunctie op oudere leeftijd wegens een verminderde serumcreatinineproductie en een verminderde vetvrije massa. Men kan gebruik maken van de cockroft-gaultformule om de nierfunctie in te schatten. Indien de geschatte GFR onder de 50 ml/ min/1,73m² komt, moet van enkele medicamenten de dosering aangepast worden. Indien de geschatte GFR onder de 30 ml/min/1,73m² komt, dan is bij meer geneesmiddelen voorzichtigheid geboden en kan het beter zijn om deze geneesmiddelen niet voor te schrijven.

De richtlijn chronische nierinsufficiëntie geeft per geneesmiddel aan of en zo ja hoe, de dosering aangepast moet worden, of dat het beter is om het geneesmiddel niet voor te schrijven.

<https://www.domusmedica.be/documentatie/richtlijnen/overzicht/chronische-nierinsufficiëntie.html>

BCFI geeft in het repertorium per geneesmiddel aan of en zo ja hoe, de dosering aangepast moet worden bij verminderde nierfunctie.

In het algemeen zal de dosering van middelen, die voor een belangrijk deel renaal worden geklaard, moeten worden verlaagd of toedieningsinterval verlengd. Informatie is echter niet altijd eenduidig wegens gebrek aan onderzoeksgegevens en aanbevelingen zijn meer op consensus vastgelegd. Een uitzondering moet worden gemaakt voor lisdiuretica die pas effectief zijn wanneer de uitscheiding door de nieren heeft plaatsgevonden. Het kan daarom nodig zijn deze diuretica hoger te doseren.

Dia 44 Farmacokinetische interacties

Farmacokinetische interacties zijn interacties waarbij de concentraties van een geneesmiddel in het organisme worden gewijzigd door een ander geneesmiddel of bv. voeding of alcohol. Deze kunnen zich afspelen bij de resorptie, de distributie, de metabolisatie en de excretie van een geneesmiddel. De afbraak van geneesmiddelen in de lever gebeurt vooral onder invloed van het cytochroom P450-systeem waarin verschillende CYP-iso-enzymen een rol spelen (o.a. CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6 en CYP3A4). Geneesmiddelen, alcohol, roken en voeding kunnen de activiteit van deze iso-enzymen versterken (induceren) of verminderen (inhiberen). Er bestaan minder en meer potente inhibitoren en inductoren, en hun effect hangt ook af van hun concentratie, en dus van de dosis die gebruikt wordt. Een verandering van de concentratie van een geneesmiddel in het organisme leidt niet noodzakelijk tot een klinisch relevante verandering van het antwoord, en kleine veranderingen zullen meestal geen gevolg hebben.

De invloed van een inhibitor of een inductor zal vanzelfsprekend vooral groot zijn indien het slachtoffergeneesmiddel (het substraat) uitsluitend of vooral wordt afgebroken door één iso-enzym en/of indien er een nauwe therapeutisch-toxische marge is (digoxine, anti-epileptica, anti-aritmica, vit K- antagonist). Ook is er een belangrijke interindividuele variabiliteit.

Dia 45 Illustratie FK interacties

Dia 46

<http://www.bcfi.be/nl/chapters/1?frag=9990243#cyp>

Alle klinisch relevante interacties zijn terug te vinden in het BCFI Repertorium of via <http://www.bcfi.be/nl/chapters/1?frag=9990243#cyp>
(tip: installeer de BCFI app)

Dia 47-48 Farmakodynamiek

De farmakodynamiek beschrijft de reactie die een werkzame stof heeft na interactie met receptoren, alsmede de intensiteit en duur ervan. Bij de interactie receptor-werkzame stof komt normaliter een kettingreactie op gang, die uiteindelijk zal resulteren in een farmacologisch effect. Bij ieder onderdeel van die kettingreactie is verandering door veroudering of ziekte voorstelbaar en soms ook aangetoond. Zo zijn er veranderingen in de receptordichtheid, receptorstructuur (gevoeligheid), de voorgeleiding van het signaal en weefselstructuur. Het is mogelijk dat de homeostatische reserve bij het ouder worden hierdoor afneemt. Bij ouderen zijn er maar weinig farmakodynamische studies verricht. Uit de praktijk is gebleken dat de farmakodynamiek vooral is gewijzigd bij middelen die hun aangrijpingspunt hebben op het centrale zenuwstelsel en het cardiovasculaire systeem.

Vb van toegenomen gevoeligheid: benzodiazepinen, antipsychotica en antidepressiva, coumarinederivaten, digoxine.

Vb van afgenomen gevoeligheid: insuline, betablokkers

Dia 49 Farmakodynamisch interactie

Men spreekt van farmakodynamische interacties wanneer toediening van meerdere geneesmiddelen of toediening van geneesmiddelen samen met bv. voeding of alcohol, leidt tot een verandering van het antwoord, zonder dat de concentraties van de betrokken geneesmiddelen in het organisme wijzigen.

Het kan bv. gaan om competitie t.h.v. een receptor (verzwakking van effect door bvb een agonist en een antagonist), om ingrijpen van meerdere geneesmiddelen op eenzelfde eindorgaan (bv. de hersenen, met overdreven sedatie), om geneesmiddelen die ingrijpen op verschillende niveaus van eenzelfde stelsel (bv. verstoren van de cardiovasculaire homeostase of van het normale stollingsproces).

Voorbeelden van farmakodynamische interacties met versterkt effect

- RAS-remmers (captopril, losartan) en kaliumsparende diuretica (spironolacton): hyperkaliëmie
- coumarines (warfarine) en acetylsalicylzuur/NSAIDs: verhoogd risico voor bloeding door inhibitie van bloedplaatjesfunctie en maagwand-erosie
- benzodiazepine met antipsychotica of bvb antihistaminica en alcohol: overdreven sedatie

Voorbeelden FD interacties met verminderd effect:

- Niet-selectieve betablokkers (propranolol, timolol) en betamimetica (salbutamol): ernstige astmatische aanvallen bij patiënten met astma/COPD
- RAS-remmers en NSAIDs: vermindering van bloeddrukverlagend effect
- Betablokkers en NSAIDs: vermindering van bloeddrukverlagend effect
- Diuretica en NSAIDs: vermindering van bloeddrukverlagend effect
- Coumarines (warfarine) en vitamine K: verminderd antistollingseffect

Praktische consequenties

Het is vaak niet goed uit te maken of de veranderde gevoeligheid voor geneesmiddelen wordt veroorzaakt door de fysiologische veroudering en/of door pathofysiologische processen. Voor het instellen van een juiste farmacotherapie maakt dat overigens weinig uit.

1. Omdat het niet te voorspellen is hoe een oudere patiënt op medicatie reageert, zal men niet anders kunnen dan met een **lage dosering** van een geneesmiddel te starten, en bij uitblijven van het gewenste effect en van onacceptabele bijwerkingen de dosis in kleine stapjes te verhogen.
2. Geneesmiddelen met een **smalle therapeutische breedte**. Voor middelen met een smalle therapeutische breedte geldt dat hun serumconcentratie slechts binnen nauwe grenzen mag variëren. Kleine wijzigingen in de serumconcentratie van deze middelen door een verandering van farmacokinetische of farmaco- dynamische processen onder invloed van veroudering of geneesmiddeleninteracties kunnen leiden tot toxische effecten.

Dosisaanpassing ten gevolge van farmacokinetische en -dynamische veranderingen is vooral van belang voor geneesmiddelen met een smalle farmacotherapeutische breedte. Voor de middelen geldt dat men met een lagere dosering start en deze geleidelijk verhoogt tot een effectieve dosis (bvb anti-epileptica, antipsychotica, coumarinederivaten, digitalis aminoglycosiden).

Dia 51-53 Geneesmiddelen bij ouderen

Zoals reeds vermeld is polyfarmacie bij ouderen geassocieerd met verhoogde mortaliteit en morbiditeit. Voorschrijven bij ouderen is complex en vraagt zorgvuldig afwegen van het te verwachten gunstig effect ("benefit") tegenover de grote kans op ongewenste effecten en interacties ("harm").

In de aanpak van polyfarmacie ligt de klemtoon niet op het verminderen van polyfarmacie op zich maar op het beperken van ongeschikte ('inappropriate') geneesmiddelen en het bereiken dat geïndiceerde middelen in de juiste dosis worden voorgeschreven ("appropriate") om zo voor de patiënt tot een optimale farmacotherapie te komen.

Diverse richtlijnen (*Richtlijn NHG MDR Polyfarmacie 2012, NICE polypharmacy 2017, SIGN Polypharmacy guidance 2015, Farmaka Polyfarmacie 2013*) raden om de medicatie regelmatig te beoordelen, best systematisch (bv jaarlijks), bij veranderingen door ziekte (bijvoorbeeld na ontslag) of tijdens scharniermomenten (transfer naar een RVT). Medicatienazicht richt zich op ouderen met een verhoogd risico op schade door gebruik van geneesmiddelen: o.a. verminderde nierfunctie, verminderde cognitie, toegenomen valrisico, signalen van verminderde therapietrouw, RVT bewoner... Over de internationale richtlijnen heen is er geen consensus over welke methodiek te gebruiken. Zo gebruikt bvb de Schotse richtlijn (SIGN) een 7-stappenplan en de NHG de STRIPmethode.

Vaak komen in deze methodieken dezelfde elementen terug: wat neemt patiënt in, is er nog een indicatie, zijn er ongewenste effecten...

Er zijn verschillende interventies om de omvang en risico's van polyfarmacie aan te verminderen: medicatienazicht door arts en/of apotheker, bijscholing door middel van artsenbezoekers, audit met feedback, het gebruik van "computerised decision support", multidisciplinaire patiëntbesprekingen en combinaties van meerdere van voorgaande interventies. In twee Cochrane reviews concludeerden de auteurs dat er nog geen bewijs is dat al deze interventies leiden tot een effect in klinische relevante uitkomsten maar wel tot een toename in identificatie en aanpak van mogelijke geneesmiddel gebonden problemen en een afname in ongeschikte medicatie (1,2).

Een van deze interventies was het uitvoeren van een medicatienazicht ("medication review): een nazicht van de farmacotherapie door patiënt en arts (eventueel ook met andere gezondheidswerkers) op basis van een periodieke, gestructureerde, kritische evaluatie van de medische, farmaceutische en gebruiksinformatie (NHG, 2012). Men zag positieve effecten van medicatienazicht op intermediaire uitkomstmaten zoals medicatiewijzigingen, farmacotherapie gerelateerde problemen en meer voorschrijven van 'geschikte' medicatie (appropriate medication) en een trend tot afname van spoedconsultaties maar zonder effect op mortaliteit (3-5).

1. Patterson SM, Cadogan CA, Kerse N, Cardwell CR, Bradley MC, Ryan C, et al. Interventions to improve the appropriate use of polypharmacy for older people. *The Cochrane database of systematic reviews*. 2014;10:CD008165
2. Alldred DP, Kennedy MC, Hughes C, Chen TF, Miller P. Interventions to optimise prescribing for older people in care homes. *Cochrane Database Syst Rev*. 2016;2:CD009095. doi:10.1002/14651858.CD009095.pub3
3. Christensen M, Lundh A. Medication review in hospitalised patients to reduce morbidity and mortality. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2016, Issue 2. Art. No.: CD008986. DOI: 10.1002/14651858.CD008986.pub3..
4. Khalil H, Bell B, Chambers H, Sheikh A, Avery AJ. Professional, structural and organisational interventions in primary care for reducing medication errors. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2017, Issue 10. Art. No.: CD003942. DOI: 10.1002/14651858.CD003942.pub3.
5. Huiskes VJ, Burger DM, van den Ende CH, van den Bemt BJ. Effectiveness of medication review: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *BMC Fam Pract*. 2017;18:5.

Er zijn weinig onderzoeken over het aanpakken van polyfarmacie die positieve uitkomsten tonen op klinische harde eindpunten. Onderzoeken zijn moeilijk met elkaar te vergelijken omdat populatie, opzet van de interventies en gekozen uitkomsten zeer verschillend zijn. Bovendien zijn er nauwelijks onderzoeken met een opzet van medicatiebeoordeling waarbij naast de eigen arts en apotheker ook de patiënt betrokken wordt. De interventie is complex van aard en wordt uitgevoerd in zeer wisselende praktijksituaties. Daarnaast zijn de onderzoeken vaak uitgevoerd in een kleine groep waardoor ze te weinig power hebben om een effect aan te kunnen tonen op klinische uitkomstmaten. Onderzoek is vaak ook gekenmerkt door een grote uitval (o.a. te verklaren door de verhoogde kwetsbaarheid bij ouderen met beperkte levensverwachting). Ook is de context vaak niet te vergelijken met de situatie in België (bvb de rol van de apotheker)

Daartegenover staat echter dat rationeel voorschrijven een aanpak is, gebaseerd op EBM (werkzaamheid en tolerantie/veiligheid) waarbij de potentiële voordelen steeds worden afgewogen tegen de risico's voor een welbepaalde patiënt.

Farmaka (2013) Polyfarmacie. <https://www.farmaka.be/frontend/files/publications/files/polyfarmacie-bij-ouderen-deel-2-presentatie.pdf>

Samengevat kan men stellen dat men bij het nazicht van medicatiegebruik het volgende nagaat (zelf bij een laag aantal geneesmiddelen):

1. Waarom een geneesmiddel wordt gegeven (is er een indicatie? wat is het doel van de behandeling?)
2. waarom de keuze voor dit geneesmiddel (is de keuze onderbouwd, wat is het gebruiksgemak voor patiënt en arts, kan het goedkoper?)
3. waarom dit geneesmiddel beter niet gegeven wordt (zijn er ongewenste effecten? zijn er contra-indicaties? zijn er interacties?)

Men vermijdt om automatisch een herhalingsvoorschrift te schrijven en laat de patiënt eens op raadpleging komen om de medicatie te bespreken. Een goede gemakkelijk bruikbare en effectieve methode is hiervoor de "brown bag.methode". De patiënt komt met zowel voorgeschreven als niet voorgeschreven medicatie maar ook medicatie die overtijd is, verzameld in een bruine zak op raadpleging bij zijn huisarts.

Nathan A, Goodyer L, Lovejoy A, Rashid A. Brown bag' medication reviews as a means of optimizing patients' use of medication and of identifying potential clinical problems. *Fam Pract.* 1999;16:278–82.

Dia 54. Hulpmiddelen

Er zijn verschillende hulpmiddelen ontwikkeld om de arts bij medicatie nazicht te helpen. Men onderscheidt impliciete en expliciete screeningsmethoden.

Er zijn momenteel nog geen huisartsvriendelijke screeningslijsten: deze lijsten vragen veel tijd van de huisarts en nog niet EMD gelinkt of EBM getoetst.

Impliciete screeningslijsten

Impliciete lijsten bestaan uit een opsomming van algemene criteria of vragen die voor elk geneesmiddel uit de medicatielijst afgecheckt worden. Het gebruiken van impliciete screeningsmethoden vergt een uitgebreide kennis en is gebaseerd op eigen oordeel maar houdt wel rekening met patiënt specifieke factoren.

Bvb “*Medication Appropriateness Index*” (MAI), “*Assessing Care Of the Vulnerable Elderly*”-project (ACOVE) , “*Good Palliative Geriatric Practice*”-algoritme, STRIP “*Systematic Tool to Reduce Inappropriate Prescribing*”.

Expliciete screeningslijsten

Expliciete screeningsmethoden bestaan uit lijsten met vaste criteria voor specifieke geneesmiddelen die potentieel ongeschikt zijn, gebaseerd op review, expert opinion of consensus. Expliciete screeningslijsten zijn gemakkelijker in gebruik, maar mogen niet gehanteerd worden als absolute verbods- of gebodlijsten. Bij het vaststellen van een mogelijk ongeschikt geneesmiddel, moet men nog steeds voor de individuele patiënt de afweging maken of de behandeling gewijzigd dient te worden.

Bvb Beerslijst, STOPP (*Screening Tool of Older Person's Prescriptions*) en START (*Screening Tool to Alert doctors to the Right Treatment*) criteria (deze laatste lijsten werden opgenomen in de STRIP-methode uit de Nederlandse richtlijn Polyfarmacie)

Er is ook meer en meer aandacht voor deprescribing met richtlijnen (zie Farmaka, www.deprescribing.org)

Dia 55. STOPP/START van naderbij bekeken

https://www.nhg.org/sites/default/files/content/nhg_org/uploads/2015-07-07_start-en_stopp-criteria_zakboekje_2015.pdf

STOPP/START De STOPP (*Screening Tool of Older Person's Prescriptions*) en START (*Screening Tool to Alert doctors to Right Treatment*) bevatten een gevalideerde oplijsting van geschikte geneesmiddelen voor courante pathologieën bij ouderen, gebaseerd op de huidige medische kennis (evidence based), die niet alleen over-, maar ook underprescribing identificeert. In 2014 werd een geüpdatete versie van de STOPP/START-criteria gepubliceerd; de lijst bevat nu 80 STOPP-criteria en 34 START-criteria.

De in de richtlijn voorgestelde STRIP-tool, gebruikt in de NHG MDR polyfarmacie, voorziet in een voorbereidingsfase waarop een stappenplan van 5 stappen volgt: farmacotherapeutische anamnese, farmacotherapeutische analyse, overleg tussen arts en apotheker (opstellen van een farmacotherapeutisch behandelplan), overleg met de patiënt (vaststellen van het farmacotherapeutisch behandelplan) en follow up

en monitoring. Bij geen van deze fasen of stappen wordt gespecificeerd welke hulpverlener ((huis)arts, apotheker, praktijkondersteuner, maar ook verpleegkundige of apothekersassistent) bij voorkeur deze stap uitvoert.

De farmacotherapeutische analyse bestaat uit nagaan:

- onderbehandeling
- niet-effectieve behandeling
- overbehandeling
- (potentiële) bijwerking
- klinisch relevante contra-indicatie en interactie
- onjuiste dosering
- probleem bij gebruik

NHG. Multidisciplinaire richtlijn Polyfarmacie bij ouderen 2012. Utrecht: Nederlands Huisartsen Genootschap, 2012. https://www.nhg.org/sites/default/files/content/nhg_org/uploads/2015-07-07_start-en_stopp-criteria_zakboekje_2015.pdf

STRIP https://www.nhg.org/sites/default/files/content/nhg_org/uploads/uitwerking_stappenplan.pdf

Dia 57 Doelstellingen bij polyfarmacie bij ouderen

Het is onmogelijk om EBM-richtlijnen te hebben voor alle combinaties van co-morbiditeit en polyfarmacie. De voorschrijvende arts moet op zijn minst in staat zijn om advies te geven over geneesmiddelen met het minst risico op schade. Het principe PRIMUM NON NOCERE staat hierbij steeds voorop. De arts behandelt hierbij op maat van de patiënt en houdt rekening met de co-morbiditeit, de zorgdoelstellingen en de voorkeuren patiënt. Geneesmiddelen voorschrijven uit gewoonte is geen goede geneeskunde.

Dia 58 Medicatienazicht

De vier vaste stappen voor medicatienazicht door de arts zijn:

1. Gebruiksanalyse:
 - a. Inventariseer (bvb brown bag: zowel medicatiekastje + OTC)
2. Medicatie-analyse:
 - a. Voer medicatie-analyse uit op basis van effectiviteit, veiligheid, geschiktheid en prijs
3. Opstellen behandelplan:
 - a. Stel een therapeutisch behandelplan op
4. Behandelgesprek:
 - a. Maak in overleg met de patiënt een prioriteitenlijst voor een definitief behandelplan op.

De tools STRIP, STARTT STOP criteria, MAI ... kunnen de arts praktisch bijstaan bij het uitvoeren van medicatie-analyse.

Dia 60-61 Afbouw praktisch

Afbouw praktisch en tips bij afbouw

- Ga steeds de reële inname na (zowel voor de OTC-medicatie (NSAID's!) als de voorgeschreven medicatie)

- Waarom is ooit iets opgestart? Is er nog een indicatie? Is het nog een actief probleem?
- Behandel geïndividualiseerd = op maat van de patiënt rekening houdend met de co-morbiditeit, de zorgdoelstellingen en de voorkeuren patiënt

Wees pragmatisch:

- Welke medicatie geeft het meeste schade? Welke medicatie geeft het minst voordeel?
- Welke medicatie is het gemakkelijkst te stoppen?
- Welke medicatie wil de patiënt zelf liefst stoppen?

“START LOW AND GO SLOW principe” bij bejaarden ook voor afbouw

- Een per keer verminderen (dus niet meerdere tegelijkertijd) en dan stoppen
- Wees steeds aandachtig voor ontwenningssverschijnselen en heroptreden van het initieel probleem

Let op voor de patiënt is een symptomatische therapie soms veel belangrijker dan een preventieve behandeling om zich beter te voelen ook al betekent preventieve behandeling op lange termijn een afname in morbiditeit en mortaliteit. Let ook op voor het behoud van vertrouwen van de patiënt in de specialist en huisarts en communiceer daarbij de aanpassingen in medicatie.

Dia 62

Een aantal attitudes bij de arts kunnen geneesmiddelen gebonden problemen voorkomen:

- Herevalueer vroegere diagnoses en behandeldoel
- Denk aan bijwerkingen van geneesmiddelen als oorzaak bij nieuwe symptomen. Vermijd voorschrijfcascade.
- De eerste stap van een behandeling bestaat uit een niet-medicamenteuze aanpak.
- Rationeel voorschrijven op basis van effectiviteit, geschiktheid, gebruiksgemak en kosten.
- Betrek de patiënt (shared-decision-making) en geef voorlichting.
- **Start geen geneesmiddel zonder stopdatum vastleggen**
- Bevorder de therapietrouw en minimaliseer het aantal toedieningen
- Schrijf niet automatisch een herhaalvoorschrift voor
- Waak voor onderbehandeling

Dia 63

En doe het niet alleen: werk samen met andere zorgverleners. Bvb kinesithérapie voor een niet-medicamenteuze aanpak van artrose, psychotherapie bij depressieve symptomen....

Dia 65-66

Aanpak casussen: zie slides uitwerking casussen.

Hoe pak je dit aan?

Ter inleiding zijn er een aantal MCQ over de theoretische aspecten van geneesmiddelen bij ouderen.

Oplossingen: C, D, B, A, E, H, A, A, G, B, E

Vervolgens zijn er 3 casussen uitgewerkt. Afhankelijk van de grootte van de groep bepaal je hoe je de casussen bespreekt.

Per 2 of 3 lossen de artsen de casussen op (zorg dat er voldoende kopijen zijn van de casussen). Voor interactie stel je de MCQ's ofwel bespreekt elk groepje systematisch 1 geneesmiddel.

MCQ kunnen interactief getoetst worden met bvb Socrates

<https://www.socrative.com/>

Finaal steeds komen tot een prioriteitenlijst die te bespreken is met de patiënt en die zal leiden tot het definitief behandelplan.

Dia 68:

Relevante bronnen voor wie zich verder wil verdiepen:

BCFI (FARMAKA):

- REPERTORIUM
- E-Folia
- FARMAKA Formularium Ouderenzorg: <https://bcfi.farmaka.be/nl/formularium>

www.pletmedicatie.be

www.farmakotherapeutischkompas.nl

www.ephor.nl

Ter inspiratie:

<http://deprescribing.org/> (Canada)

MFO materiaal: <http://www.medicijngebruik.nl/>

De Vries et al (2008). Farmacotherapie op maat, 2008.

Dia 69

Muzikale afsluiter

Vragen?

4. Disclaimer

Dit programma werd opgesteld door Peter Dieleman en Ellen Van Leeuwen, namens de werkgroep Polyfarmacie van Domus Medica (2017). De handleiding is uitgeschreven door Ellen Van Leeuwen (2018).

Niets mag uit deze handleiding en dia's verspreid worden zonder toestemming van de auteurs.

Uitnodiging LOK-vergadering

Beste LOK-collega's,

Hierbij wil ik u uitnodigen op *<datum>*, voor onze volgende LOK-vergadering over:

Polyfarmacie

Het doel van deze vergadering is kwaliteitsbevordering voor huisartsen in het gebied van polyfarmacie, d.m.v. de theoretische aspecten en een interactieve bespreking van enkele typische casussen.

Het wordt een erg praktijkgericht en interactief gebeuren. Hierbij zullen we worden bijgestaan door *<namen expert(en)>*.

U bent van harte welkom.

Afspraak te *<plaats vergadering>*.

Start: *<uur>*.

Tot dan,

<naam LOK-verantwoordelijke en/of moderator>

Handleidingen voor LOK-groepen
Titel

Evaluatieformulier voor de **MODERATOR**

Het programma werd gevolgd door:

☐ LOK (naam en/of nummer, en gemeente):

☐ andere groep:

Score op een schaal van 1 tot 4

1 = helemaal niet akkoord

3 = akkoord

2 = niet akkoord

4 = helemaal akkoord

Het onderwerp van deze handleiding is een goed onderwerp binnen de setting van een LOK-groep.

1 2 3 4

De inhoud van de LOK-vergadering is toepasbaar voor de praktijk.

1 2 3 4

Deze handleiding stelt mij als LOK-moderator in staat om kennis, inzicht en vaardigheden m.b.t. gedragsverandering over te brengen aan de LOK-deelnemers (zonder aanwezig expert).

1 2 3 4

De handleiding stelt mij als LOK-moderator in staat om de LOK-leden in de vergadering zelf tot actie te motiveren.

1 2 3 4

Er was goede interactie tussen de moderator en de deelnemers.

1 2 3 4

Heeft u tips, suggesties, kritieken m.b.t. de handleiding?

.....
.....

Welke programma-onderdelen kwamen aan bod?

.....

.....

Handleidingen voor LOK-groepen
Titel

Evaluatieformulier voor de **DEELNEMERS**

Score op een schaal van 1 tot 4

1 = helemaal niet akkoord

2 = niet akkoord

3 = akkoord

4 = helemaal akkoord

Het onderwerp van deze LOK-vergadering is een goed onderwerp binnen de setting van een LOK-groep.

1 2 3 4

Het onderwerp van deze LOK-vergadering is belangrijk voor mijn praktijk

1 2 3 4

De voorgestelde aanpak is toepasbaar in mijn eigen praktijksituatie

1 2 3 4

Na deze LOK-vergadering heb ik intentie om de opgedane ervaring te implementeren in mijn eigen praktijk

1 2 3 4