

Multidisciplinaire Richtlijn Polyfarmacie bij ouderen 2012

Organisatie/initiatief

Nederlands Huisartsen Genootschap (NHG)
Nederlandse Vereniging voor Klinische Geriatrie (NVKG)
Orde van Medisch Specialisten (OMS)

Primair betrokken beroepsorganisaties/instanties

Instituut voor Verantwoord Medicijngebruik (IVM)
Koninklijke Nederlandse Maatschappij ter Bevordering der Pharmacie (KNMP)
Landelijk Expertisecentrum Verpleging en Verzorging (LEVV, opgegaan in V&VN)
Nederlands Huisartsen Genootschap (NHG)
Nederlandse Vereniging voor Klinische Geriatrie (NVKG)
Orde van Medisch Specialisten (OMS)
Universitair Medisch Centrum Groningen, afdeling Epidemiologie
Vereniging van specialisten in ouderengeneeskunde en sociaal gerieters (Verenso)

Samenwerkende verenigingen/instanties

Chronisch zieken en Gehandicapten Raad Nederland (CG-Raad)
Expertisecentrum Pharmacotherapie bij Ouderen (Ephor)
Nederlandse Internisten Vereniging (NIV)
Nederlandse Vereniging van Artsen voor Longziekten en Tuberculose (NVALT)
Nederlandse Vereniging van Maag-Darm-Leverartsen (NVMDL)
Nederlandse Vereniging van Praktijkondersteuners (NVvPO)
Nederlandse Vereniging voor Cardiologie (NVVC)
Nederlandse Vereniging voor Reumatologie (NVR)
Nederlandse Vereniging voor Psychiatrie (NVvP)
Unie Katholieke Bond van Ouderen (Unie KBO)
Verpleegkundigen & Verzorgenden Nederland (V&VN)
Zorgverzekeraar Achmea

Deze richtlijn is tot stand gekomen met financiële steun van ZonMw vanuit het programma Kennisbeleid Kwaliteit Curatieve Zorg (KKCZ).



Colofon

Multidisciplinaire richtlijn Polyfarmacie bij ouderen, 2012

© 2012, Nederlands Huisartsen Genootschap

Postbus 3231, 3502 GE Utrecht

Tel. 030 282 35 00

Fax 030 282 35 01

www.nhg.org

info@nhg.org

Alle rechten voorbehouden.

De tekst uit deze publicatie mag worden verveelvoudigd, opgeslagen in een geautomatiseerd gegevensbestand, of openbaar gemaakt in enige vorm of op enige wijze, hetzij elektronisch, mechanisch door fotokopieën of enige andere manier, echter uitsluitend na voorafgaande toestemming van het Nederlands Huisartsen Genootschap.

Inhoud

SAMENSTELLING WERKGROEP	4
INLEIDING	5
HOOFDSTUK 1. BEGRIPPEN EN AFKORTINGEN.....	10
1.1 Begrippen.....	10
1.2 Afkortingen.....	12
HOOFDSTUK 2. SAMENVATTING	13
2.1 Overzicht aanbevelingen.....	13
2.2 Stappenplan medicatiebeoordeling	15
HOOFDSTUK 3. KENNISDOCUMENT	19
3.1 Knelpunten en uitgangsvragen.....	19
3.1.1 Patiëntenperspectief	19
3.1.2 Zorgverlenersperspectief.....	20
3.1.3 Overzicht knelpunten.....	21
3.2 Uitwerking uitgangsvragen	22
3.2.1 Patiëntenpopulatie (specifieke patiëntkenmerken)	22
3.2.2 Medicatiebeoordeling	24
3.2.3 Stopcriteria.....	30
3.2.4 Effectiviteit en bijwerkingen geneesmiddelen	39
3.2.5 Therapietrouw	42
3.3 Kennislacunes	47
HOOFDSTUK 4. ECONOMISCHE EVALUATIE.....	49
4.1 Kosteneffectiviteit.....	49
4.2 Budget impact van medicatiebeoordeling in de eerste lijn	50
HOOFDSTUK 5. INDICATOREN	60
LITERATUUR.....	63
BIJLAGE 1. VOORBEELD GESTRUCTUREERDE MEDICATIE-BEOORDELING.....	74
BIJLAGE 2. START- EN STOPCRITERIA, AANGEPAST AAN NEDERLANDSE RICHTLIJNEN.....	78
BIJLAGE 3. UITWERKING FOCUSGROEPEN	84
Uitwerking focusgroep patiënten.....	84
Uitwerking focusgroep zorgverleners.....	90
BIJLAGE 4. ZOEKSTRATEGIE EN EVIDENCETABELLEN	94
Bijlage 4.1 Uitgangsvraag specifieke patiëntkenmerken	94
Bijlage 4.2 Uitgangsvraag Medicatiebeoordeling.....	97
Bijlage 4.3 Uitgangsvraag Stopcriteria	111
Bijlage 4.4 Uitgangsvraag Effectiviteit en bijwerkingen geneesmiddelen.....	116
Bijlage 4.4a Effectiviteit geneesmiddelen	117
Bijlage 4.4b Bijwerkingen geneesmiddelen.....	154
Bijlage 4.5 Uitgangsvraag Therapietrouw.....	183
Bijlage 4.6 Uitgangsvraag Economische evaluatie.....	188
BIJLAGE 5. IMPLEMENTATIE	193
Patiëntenbrief Ouderen die veel medicijnen gebruiken	193
Overzicht implementatieproducten.....	195
Inventarisatie potentiële implementatieproblemen	198

SAMENSTELLING WERKGROEP

Kerngroep

- Dr. Rob J. van Marum, klinisch geriater namens NVKG, klinisch farmacoloog, Jeroen Bosch Ziekenhuis, 's-Hertogenbosch (voorzitter)
- Monique M. Verduijn, apotheker, senior wetenschappelijk medewerker NHG, Utrecht (secretaris)*
- Annemarie C. de Vries-Moeselaar, wetenschappelijk medewerker NHG, Utrecht (coördinator)
- Teus A. van Barneveld, hoofd Afdeling Ondersteuning Professionele Kwaliteit, Orde van Medisch Specialisten, Utrecht
- Dr. Froukje Boersma, specialist ouderengeneeskunde namens Verenso, UMC Groningen
- Henk-Frans Kwint, apotheker namens KNMP, SIR institute for Pharmacy Practice and Policy, Leiden, Universiteit Utrecht*
- Dr. Anne J. Leendertse, apotheker namens KNMP, clinical pharmacist, SIR institute for Pharmacy Practice and Policy, Leiden, UMC Utrecht*
- Dr. Marjorie H.J.M.G. Nelissen-Vrancken, apotheker, stafadviseur kwaliteit materialen en producten, IVM, Utrecht
- Dr. Richard Starmans, kaderhuisarts ouderengeneeskunde namens NHG, Stichting Haagse Gezondheidscentra, Den Haag

Richtlijncommissie

- Jacintha van Balen, huisarts, senior wetenschappelijk medewerker NHG, Utrecht
- Dr. Leo H.B. Baur, cardioloog namens NVVC, Atrium Medisch Centrum, Heerlen
- Dr. Margriet Bouma, senior wetenschappelijk medewerker NHG, Utrecht*
- Prof.dr. Marcel L. Bouvy, apotheker, Universiteit Utrecht, SIR institute for Pharmacy Practice and Policy, Leiden**
- Prof.dr. Toine C.S. Egberts, ziekenhuisapotheker, klinisch farmaco-epidemioloog, UMC Utrecht**
- Bram A. van der Ende, CG-Raad, Utrecht
- Dr. Talitha L. Feenstra, gezondheidseconoom, UMC Groningen*
- Prof.dr. Han J.J. de Gier, farmacoloog, Rijksuniversiteit Groningen**
- Drs. Herbert P.J.M. Habets, verplegingswetenschapper namens V&VN
- Dr. Jacqueline G. Hugtenburg, apotheker, Amsterdam*
- Dr. Paul A.F. Jansen, klinisch geriater, klinisch farmacoloog, Ephor, UMC Utrecht**
- Egbert de Jongh, wetenschappelijk medewerker NHG, Utrecht*
- Sebastian G. Klamer, Bsc farmacie, UMC Groningen*
- Rian Lelie-v.d. Zande, apotheker, Wetenschappelijk Instituut van de KNMP, Den Haag
- Ad van Meel, medisch adviseur, Achmea, Zeist
- Dr. Joost E. de Metz, hoofd Overheid, IVM, Utrecht
- Dr. Paul Naarding, psychiater namens NVvP, UMC St. Radboud, Nijmegen
- Henny Otten, praktijkondersteuner huisarts namens NVvPO
- Winfried J.F. Vergeer, specialist ouderengeneeskunde namens Verenso, Stichting Zorgspectrum, Houten
- Ragnhild F.R.M.D. Vrijaldenhoven-Haitsma, kaderhuisarts ouderengeneeskunde, Den Haag
- Dr. Leo J.G. Veehof, huisarts, UMC Groningen**
- Ellen M. Willemsen, beleidsadviseur Unie KBO, 's Hertogenbosch

* Tevens auteur van onderdelen van de richtlijn

** Tevens lid van de werkgroep medicatiebeoordeling

INLEIDING

Aanleiding

Geneesmiddelen kunnen naast heilzaam werken ook schade en risico's veroorzaken. De arts dient alleen een geneesmiddel voor te schrijven op juiste indicatie en rekening houdend met specifieke patiëntkenmerken, levensverwachting, potentiële bijwerkingen en interacties met andere geneesmiddelen. Oudere patiënten zijn extra gevoelig voor schadelijke effecten door een veranderde fysiologie (zoals een verminderde nierfunctie) en door multimorbiditeit, waardoor zij vaak meerdere geneesmiddelen gebruiken. Er is sprake van polyfarmacie als een patiënt vijf of meer geneesmiddelen uit verschillende therapeutische groepen of subgroepen chronisch gebruikt. Daarnaast hebben ouderen vaker last van een verminderde cognitie en kunnen er handicaps zijn (bijvoorbeeld door afname van visuele en fysieke vaardigheden) die de therapietrouw kunnen beïnvloeden. Ook psychosociale problematiek en maatschappelijk isolement kunnen een rol spelen. Oudere patiënten worden als kwetsbaar beschouwd bij verminderde zelfredzaamheid en wankel lichamelijk, psychisch en sociaal evenwicht.

De zorg voor ouderen met complexe problematiek vraagt om samenhang, afstemming en samenwerking tussen patiënt (en/of mantelzorger), arts, apotheker en verpleegkundigen en verzorgenden. Dit geldt in het bijzonder bij de zorg rond verschillende aandoeningen die door verschillende specialisten behandeld worden met zeer diverse geneesmiddelen. Het risico op interacties en bijwerkingen is vergroot als verschillende artsen geneesmiddelen voorschrijven en men niet goed op de hoogte is van elkaars voorschriften. Ook kunnen specialisten zo gespecialiseerd zijn in hun vakgebied dat zij over onvoldoende kennis beschikken om de relevantie van door andere specialisten voorgeschreven medicatie op waarde te kunnen schatten. Een overkoepelende multidisciplinaire richtlijn kan deze zorg ondersteunen.

Onderwerp en doel

Deze richtlijn richt zich op ouderen met een groot risico op schade door gebruik van voor hen mogelijk minder geschikte geneesmiddelen. Daarmee bedoelen we ouderen vanaf 65 jaar met polyfarmacie (en daarmee samenhangende multimorbiditeit) en één of meer van de volgende risicofactoren:

- verminderde nierfunctie;
- verminderde cognitie;
- verhoogd valrisico;
- signalen van verminderde therapietrouw;
- niet zelfstandig wonend.

Alle aanbevelingen in deze richtlijn betreffen deze specifieke patiëntengroep die we aanduiden als 'ouderen met polyfarmacie'. Het hanteren van leeftijd als selectie criterium is arbitrair, omdat sommige patiënten ook al vóór de leeftijd van 65 jaar kwetsbaar kunnen zijn.

Arts en apotheker zullen beiden extra alert moeten zijn bij het voorschrijven, herhalen en afleveren van medicatie bij ouderen met polyfarmacie. Het doel van de richtlijn is een veilige en effectieve farmacotherapeutische zorg door een multidisciplinair afgestemde behandeling en begeleiding van ouderen met polyfarmacie.

In deze richtlijn staat medicatiebeoordeling centraal. Medicatiebeoordeling is een systematische beoordeling van het geneesmiddelgebruik van een individuele patiënt door arts, apotheker en patiënt (en/of mantelzorger of andere verzorgenden) op basis van een

periodieke gestructureerde, kritische evaluatie van de medische-, farmaceutische- en gebruiksinformatie. Doel van de beoordeling is een op elkaar afgestemde farmacotherapeutische behandeling door artsen, apothekers, verpleegkundigen en verzorgenden op basis van de wensen en behoeften (dan wel ervaringen) van de patiënt (en mantelzorgers of andere verzorgenden). Belangrijke aspecten hierbij zijn: samen met de patiënt komen tot de keuze van het juiste middel (veilig, effectief en passend bij de dagelijkse routine, het begripsniveau en de fysieke vaardigheden van de patiënt), communicatie over deze keuzes met andere zorgverleners en afspraken over de verantwoordelijkheid voor en het evalueren en bewaken van de gekozen interventies. Op deze wijze zal de richtlijn een belangrijke bijdrage kunnen leveren aan een veilige inzet van medicatie bij ouderen met complexe problematiek en daarmee de risico's van onbedoelde schade door polyfarmacie reduceren.

Doelgroep

Deze richtlijn is opgesteld ten behoeve van zorgverleners die betrokken zijn bij de farmacotherapie van ouderen met polyfarmacie. In de eerste lijn betreft het huisartsen, praktijkondersteuners van de huisarts (POH-ers), apothekers, apotheekmedewerkers, specialisten ouderengeneeskunde en verzorgenden, in de tweede lijn gaat het om verpleegkundigen, ziekenhuisapothekers, klinisch geriaters en andere medisch specialisten, zoals cardiologen, internisten, longartsen, maag-darm-leverartsen, nefrologen, neurologen, psychiaters en reumatologen.

Samenstelling werkgroep

Voor het ontwikkelen van de richtlijn werd in 2010 een multidisciplinaire werkgroep ingesteld, bestaande uit een kerngroep en een richtlijncommissie. In de kerngroep waren apothekers, huisartsen, klinisch geriaters, specialisten ouderengeneeskunde en de koepel van medisch specialisten vertegenwoordigd, en tevens aanvragers van de subsidie bij ZonMw. In de richtlijncommissie waren ook andere relevante disciplines vertegenwoordigd en nam een gezondheidseconoom deel voor het uitvoeren van kosteneffectiviteit- en budgetimpactanalyses. Bij het samenstellen van de werkgroep is zo veel mogelijk gestreefd naar een evenredige vertegenwoordiging van de verschillende verenigingen. De werkgroepleden waren gemandateerd door hun vereniging en hebben een belangenverklaring ingevuld en ondertekend. De volgende belangen werden opgegeven:

- Baur heeft bijgedragen aan (na)scholing van Astra Zenica en is in dienstverband bij het Ministerie van Defensie;
- Bouvy heeft consultatie/advieswerkzaamheden verricht voor de KNMP en CVZ, wetenschappelijk onderzoek verricht met financiële ondersteuning van het Ministerie van VWS, is lid van de Commissie Farmaceutische Hulp (CFH) en in dienstverband bij het Institute for Pharmacy Practice and Policy (SIR);
- De Gier is lid van redactiecommissie Zorgprotocollen van de stichting Health Base;
- Hugtenburg heeft wetenschappelijk onderzoek verricht met financiële ondersteuning van Pfizer;
- Jansen heeft bijgedragen aan (na)scholing van MSD;
- Kwint is in dienstverband bij het SIR;
- Leendertse is in dienstverband bij het SIR en bij UMC Utrecht als ontwikkelaar onderwijs en docent huisartsenopleiding en onderzoeker apotheek en kenniscentrum patiënt-veiligheid;
- Van Marum is lid van de CFH.

Geen belangenverstrengeling werd aangegeven door de overige werkgroepleden.

Werkwijze

Gedurende ruim twee jaar (februari 2010 tot april 2012) hebben leden van de werkgroep aan de ontwikkeling van de richtlijn gewerkt. Allereerst hebben de kerngroepleden vijf uitgangsvragen opgesteld, gebaseerd op knelpunten die naar voren kwamen uit twee focusgroepsbijeenkomsten. Een focusgroep bestond uit ouderen met chronische aandoeningen en een focusgroep uit vertegenwoordigers van zorgverleners van betrokken disciplines. Vanwege beperkte middelen heeft de kernwerkgroep zich moeten beperken tot vijf uit te werken zoekvragen, waarbij de onderbouwing van effectiviteit en bijwerkingen van een beperkt aantal belangrijke geneesmiddelgroepen zijn onderzocht. De uitgangsvragen zijn door Lian M.J. Hielkema, medisch informatiespecialist van het NHG, vertaald in zoekstrategieën in Pubmed en Embase. De literatuurzoekacties werden uitgevoerd in juni 2010. In subwerkgroepen hebben kerngroepleden vervolgens per uitgangsvraag het gevonden bewijs samengevat. Tijdens vergaderingen discussieerden kerngroepleden over deze teksten en vatten het wetenschappelijk bewijs samen in conclusies volgens de CBO-systematiek (tabel 1).

Tabel 1. CBO-systematiek van graderen van wetenschappelijk bewijs

Tabel 1a. Indeling van methodologische kwaliteit van individuele studies

	Interventie	Diagnostisch accuratesseonderzoek	Schade of bijwerkingen, etiologie, prognose*
A1	Systematische review van ten minste twee onafhankelijk van elkaar uitgevoerde onderzoeken van A2-niveau		
A2	Gerandomiseerd dubbelblind vergelijkend klinisch onderzoek van goede kwaliteit van voldoende omvang	Onderzoek ten opzichte van een referentietest (een 'gouden standaard') met tevoren gedefinieerde afkapwaarden en onafhankelijke beoordeling van de resultaten van test en gouden standaard, betreffende een voldoende grote serie van opeenvolgende patiënten die allen de index- en referentietest hebben gehad	Prospectief cohort-onderzoek van voldoende omvang en follow-up, waarbij adequaat gecontroleerd is voor confounding en selectieve follow-up voldoende is uitgesloten
B	Vergelijkend onderzoek, maar niet met alle kenmerken als genoemd onder A2 (hieronder valt ook patiëntcontrole-onderzoek, cohort-onderzoek)	Onderzoek ten opzichte van een referentietest, maar niet met alle kenmerken die onder A2 zijn genoemd	Prospectief cohort-onderzoek, maar niet met alle kenmerken als genoemd onder A2 of retrospectief cohort-onderzoek of patiëntcontroleonderzoek
C	Niet-vergelijkend onderzoek		
D	Mening van deskundigen		

* Deze classificatie is alleen van toepassing in situaties waarin om ethische of andere redenen gecontroleerde trials niet mogelijk zijn. Zijn die wel mogelijk, dan geldt de classificatie voor interventies.

Tabel 1b. Niveaus van conclusie

	Conclusie gebaseerd op
1	Onderzoeken van niveau A2
2	1 onderzoek van niveau A2 of ten minste 2 onafhankelijk van elkaar uitgevoerde onderzoeken van niveau B
3	1 onderzoek van niveau B of C
4	Mening van deskundigen

Naast het wetenschappelijk bewijs zijn ook het patiëntenperspectief, het zorgverlenerperspectief, de kosten en beschikbaarheid meegenomen als overwegingen vanuit de praktijk. Specifieke input en ervaringen met medicatiebeoordeling zijn meegenomen vanuit een medicatiebeoordelingsgroep die de uitgangsvraag over medicatiebeoordeling en het landelijk sjabloon medicatiebeoordeling heeft becommentarieerd. Op grond van de conclusies en overwegingen zijn de aanbevelingen opgesteld. Deze zijn vervolgens ter bespreking voorgelegd aan de richtlijncommissie. De redactionele eindbewerking van de richtlijn was in handen van dr. Rob J. van Marum, Monique M. Verduijn en Annemarie C. de Vries (leden van de kerngroep) en dr. Jako S. Burgers, hoofd afdeling Richtlijnontwikkeling & Wetenschap van het NHG.

Commentaarronde en autorisatie

In november 2011 is de conceptrichtlijn voor commentaar voorgelegd aan afgevaardigden van betrokken (beroeps)verenigingen en organisaties. Ook Nefarma, de brancheorganisatie van farmaceutische bedrijven, werd om commentaar gevraagd. Tevens werden individuele experts als referent benaderd. Alle referenten werd gevraagd om de richtlijn niet alleen te becommentariëren, maar ook te toetsen op haalbaarheid in de praktijk. Uiteindelijk werd commentaar ontvangen van ruim veertig verschillende referenten. Het commentaar werd verwerkt in de definitieve richtlijn, die vervolgens in mei 2012 ter autorisatie of goedkeuring is voorgelegd aan de participerende beroepsverenigingen.

Juridische aspecten

Samenstellers van deze richtlijn zijn zich bewust geweest van hun taak een betrouwbare richtlijn op te leveren en hebben de grootst mogelijke zorg aan deze uitgave besteed. Niettemin kunnen zij geen aansprakelijkheid aanvaarden voor directe of indirecte schade die het gevolg is van het gebruik van deze richtlijn. Richtlijnen zijn geen wettelijke voorschriften, maar bevatten expliciete, zo veel mogelijk op bewijs gebaseerde aanbevelingen en inzichten waaraan zorgverleners zouden moeten voldoen om kwalitatief optimale zorg te verlenen. Aangezien de aanbevelingen gericht zijn op de gemiddelde oudere met polyfarmacie, kunnen zorgverleners op basis van individuele patiëntkenmerken en patiëntervaringen afwijken van deze richtlijn. Afwijken van deze richtlijn kan, als de situatie van de individuele patiënt dat vereist, soms zelfs noodzakelijk zijn. Wanneer van de richtlijn wordt afgeweken, is het raadzaam dit gedocumenteerd en beargumenteerd te doen.

Herziening

Onderhoud van de richtlijn geschiedt door NVKG en NHG in samenwerking met de betrokken verenigingen. Uiterlijk in 2017 bepaalt de NVKG samen met het NHG of de richtlijn nog actueel is.

Leeswijzer

Hoofdstuk 1 beschrijft de begrippen en afkortingen die in de richtlijn worden gebruikt. Hoofdstuk 2 is een samenvatting van de richtlijn. Het bevat een overzicht van alle aanbevelingen en het stappenplan medicatiebeoordeling. Dit stappenplan is bedoeld als zelfstandig bruikbare handleiding en geeft aan hoe de richtlijn in de praktijk kan worden gebruikt. Hoofdstuk 3 is het kennisdocument dat de onderbouwing van de aanbevelingen en het stappenplan bespreekt. In paragraaf 3.1 worden de knelpunten en uitgangsvragen beschreven. In paragraaf 3.2 worden de 5 uitgangsvragen uitgewerkt. Per uitgangsvraag wordt de literatuur besproken op grond waarvan conclusies zijn geformuleerd. Daarna volgen de overwegingen die samen met de conclusies de opmaat zijn voor de aanbevelingen. In paragraaf 3.3 worden de meest relevante kennislacunes beschreven die uit het

literatuuronderzoek zijn gebleken. Hoofdstuk 4 beschrijft de economische evaluatie van de medicatiebeoordeling. Hoofdstuk 5 geeft een overzicht van indicatoren, die gebruikt kunnen worden om de navolging van de richtlijn in de praktijk te meten.

In bijlage 1 is een voorbeeld van een uitgewerkte gestructureerde medicatiebeoordeling opgenomen (STRIP) die bij de medicatiebeoordeling kan worden gebruikt. Bijlage 2 bevat een aan de Nederlandse richtlijnen aangepaste versie van de zogenoemde START- en STOP-criteria als hulpmiddel bij de medicatiebeoordeling. Bijlage 3 betreft de verslagen van de focusgroepsbijeenkomsten. In bijlage 4 zijn details van het literatuuronderzoek (inclusief zoekstrategie) en de evidencetabellen opgenomen. Bijlage 5 bevat een patiëntenbrief die de patiënt thuis kan nalezen met uitleg over de medicatiebeoordeling, en een overzicht van implementatieproducten op het gebied van polyfarmacie en medicatiebeoordeling, naast een inventarisatie van potentiële implementatieproblemen.

HOOFDSTUK 1. BEGRIPPEN EN AFKORTINGEN

1.1 Begrippen

Arts: in de richtlijn wordt hiermee de arts bedoeld die inhoudelijk eindverantwoordelijk is, in de regel de huisarts (desgewenst met ondersteuning van kaderhuisarts ouderengeneeskunde), of de specialist ouderengeneeskunde, klinisch geriater, internist ouderengeneeskunde of andere bij voorkeur generalistisch werkzame medisch specialist (KNMG 2010).

ATC-codering: in de *Anatomic Therapeutic Classification* (ACT) worden geneesmiddelen eerst ingedeeld in hoofdgroep naar het orgaan of systeem waar ze werkzaam zijn (eerste letter), en daarna in subgroepen op basis van therapeutische hoofdgroep (2 cijfers), therapeutische subgroep (1 letter) en ten slotte chemische eigenschappen (chemische subgroep 1 letter, chemische stof 2 cijfers)

CBO-systematiek: een graderingsstelsel voor de mate van bewijskracht van studies, dat in de jaren negentig van de vorige eeuw werd geïntroduceerd door het Kwaliteitsinstituut voor de Gezondheidszorg CBO en veel wordt gebruikt in Nederlandse evidence-based richtlijnen.

Chronisch gebruik: > 3 voorschriften in het afgelopen jaar of een voorschrift met een gebruiksduur ≥ 90 dagen in een jaar. Sommige informatiesystemen hanteren voor chronisch gebruik de definitie van een gebruiksduur van ≥ 180 dagen in een jaar. Het hanteren van ≥ 90 gebruiksduur verdient de voorkeur boven 90 DDD (*daily defined dose*), omdat zo ook chronisch gebruik van lagere doseringen dan de DDD wordt meegerekend.

Chronische ziekten: in het algemeen omschreven als irreversibele aandoeningen zonder uitzicht op volledig herstel en met een relatief lange ziekteperiode. Er is een lijst van chronische ziekten opgesteld door het Nationaal Kompas Volksgezondheid (www.nationaalkompas.nl), waaronder kanker, zweer van de maag of darm, gezicht- of gehoorstoornis, ischemische hartziekte, hartfalen, beroerte (inclusief TIA), reumatoïde artritis, artrose, osteoporose, chronisch alcoholmisbruik, dementie, angststoornis, depressie, COPD, astma en diabetes mellitus.

Clinical pharmacist: een in het Nederlands curriculum niet opgenomen apothekersspecialisme van een klinisch opgeleide apotheker (anders dan een klinisch farmacoloog). Nederland heeft enkele in het buitenland opgeleide clinical pharmacists.

Concordantie: een weloverwogen afspraak tussen patiënt en zorgverlener over leefwijze en/of gebruik van medicatie. Voor een weloverwogen afspraak is de inbreng van zowel arts als patiënt noodzakelijk. De zorgverlener dient open te staan en respect te hebben voor de zorgen, wensen, overtuigingen en verwachtingen van de patiënt en goed te communiceren over het effect, de wijze van gebruik en eventuele bijwerkingen van de medicatie. De patiënt heeft een eigen verantwoordelijkheid, maakt zelf belangrijke keuzes – waarbij de zorgverlener een ondersteunende rol kan spelen – en is daardoor beter in staat therapietrouw te zijn (Sabaté, 2003).

Kwetsbaarheid: een bestaand wankel evenwicht van een persoon, een specifieke conditie bij ouderen, geassocieerd met een verhoogd risico op functieverlies dat onderscheiden wordt

van veroudering, beperkingen en multimorbiditeit. Basis is dat een verstoring in meerdere onderling gerelateerde systemen resulteert in afname van de reservecapaciteit van de oudere (NVKG 2011).

Medicatiebeoordeling (medication review): een beoordeling van de farmacotherapie door patiënt, arts en apotheker op basis van een periodieke gestructureerde, kritische evaluatie van de medische-, farmaceutische- en gebruiksinformatie. Maatstaf bij de beoordeling zijn de individuele behoeften van een patiënt ten aanzien van zijn of haar geneesmiddelgebruik.

Medicatieoverzicht: overzicht van alle geneesmiddelen (al dan niet op recept) en relevante gegevens over het gebruik daarvan door de patiënt in een periode van ten minste drie maanden voorafgaand aan het moment van aanmaak en gebruik van dat medicatieoverzicht of zolang als nodig is voor verantwoorde zorg. Ook medicatie voorgeschreven voor 'zo nodig gebruik', chronische medicatie met stopperiodes of wisselende dosering (antistolling) en depotinjecties dienen zichtbaar te zijn.

Medicatieoverzicht, actueel: medicatieoverzicht geactualiseerd met informatie van de patiënt over bijvoorbeeld daadwerkelijk gebruik, therapietrouw, ervaringen en gebruik van vrij verkrijgbare middelen (geregistreerde vrij verkrijgbare producten en niet-geneesmiddelen die interactie kunnen geven met geregistreerde medicatie, zoals sint-janskruid en vitamine K-bevattende middelen), voorzien van datum van actualisatie.

Multimorbiditeit: het tegelijk voorkomen van twee of meer chronische ziekten. *Concordante* multimorbiditeit is multimorbiditeit op basis van aandoeningen die eenzelfde orgaansysteem betreffen. *Discordante* multimorbiditeit is multimorbiditeit op basis van verschillende, niet-gerelateerde aandoeningen, die een ander orgaansysteem betreffen.

Ouderen: personen met een leeftijd ≥ 65 jaar.

Patiënt: in de richtlijn wordt hiermee de patiënt en zijn/haar omgeving en mantelzorg (inclusief professioneel verzorgende) van de patiënt bedoeld.

Polyfarmacie: ≥ 5 geneesmiddelen op ATC3-niveau die chronisch gebruikt worden door een patiënt. Geneesmiddelen met een gelijke ATC3-code (gelijke therapeutische subgroep) tellen als 1 geneesmiddel. Dermatologische preparaten en geneesmiddelen die niet chronisch gebruikt worden, worden niet meegeteld bij de bepaling van het aantal geneesmiddelen bij polyfarmacie. Combinatiepreparaten van 2 geneesmiddelen met verschillende ATC-3 codes tellen als 2 verschillende geneesmiddelen.

Therapietrouw: de mate waarin het gedrag van de patiënt correspondeert met de medicamenteuze en niet-medicamenteuze aanbevelingen van de arts. Daarbij wordt uitgegaan van het feit dat de patiënt ingestemd heeft met deze aanbevelingen (zie concordantie) (Sabaté 2003).

Verminderde cognitie: geheugen-, concentratie- en/of oriëntatiestoornissen (ICPC-code P20 of P70 indien onderdeel van dementie).

Verminderde nierfunctie: een kreatinineklaring (eGFR) < 50 ml/min/1,73 m².

1.2 Afkortingen

- BIA Budget Impact Analyse (zie hoofdstuk 4).
- FTP FarmacoTherapie gerelateerde Problemen, zoals bijwerkingen, interacties (zie paragraaf 3.2).
- GIVE Gebruik Indicatie Veiligheid Effectiviteit, een hulpmiddel voor een structurele farmacotherapeutische analyse dat ontwikkeld is voor huisarts en apotheker en onderzocht is in het PHARM-onderzoek (zie paragraaf 3.2.2 en bijlage 1).
- MAI *Medication Appropriateness Index*: maat ter beoordeling van de geschiktheid van medicatie voor ouderen (zie paragraaf 3.2.5).
- PEO *Potential Errors of Omissions*: lijst die ook wijst op het ontbreken van gewenste medicatie (zie paragraaf 3.2.3 en 3.2.5).
- PIM *Potential Inappropriate Medication*: voor ouderen potentieel ongeschikte geneesmiddelen (zie paragraaf 3.2.3 en 3.2.5).
- POM Polyfarmacie Optimalisatie Methode, een praktisch stappenplan, ontworpen als hulpmiddel voor de Nederlandse huisarts, dat inhoudelijke overeenkomsten vertoont met de START- en STOPP-criteria van Gallagher (zie paragraaf 3.2.3, 3.2.5 en bijlage 1).
- SPC *Summary of Product Characteristics*, samenvatting van de productkenmerken van een geneesmiddel. De patiëntbijsluiter is hiervan afgeleid.
- START *Screening Tool to Alert doctors to Right (i.e., appropriate, indicated) Treatment*, een lijst met 22 evidence-based voorschrijfindicatoren bij veelvoorkomende aandoeningen bij ouderen (zie paragraaf 3.2.3, 3.2.5 en bijlage 2).
- STOPP *Screening Tool of Older Peoples' Prescriptions* (STOPP) een gevalideerde lijst met 65 klinisch significante criteria voor PIM bij oudere patiënten, geclassificeerd naar fysiologisch systeem (zie paragraaf 3.2.3, 3.2.5 en bijlage 2).
- STRIP *Systematic Tool to Reduce Inappropriate Prescribing* een voorbeeld van een structurele methode voor de uitvoering van medicatiebeoordeling (zie bijlage 1 en 2).

HOOFDSTUK 2. SAMENVATTING

2.1 Overzicht aanbevelingen

Patiëntenpopulatie

- Selecteer voor een medicatiebeoordeling patiënten die 65 jaar of ouder zijn en die 5 of meer geneesmiddelen (ATC-3-niveau) chronisch gebruiken en minimaal 1 van de volgende risicofactoren hebben:
 - verminderde nierfunctie (eGFR < 50 ml/min/1,73m²);
 - verminderde cognitie (dementie (ICPC P70) of aanwijzingen voor geheugenstoornissen en andere cognitieve stoornissen (ICPC P20));
 - verhoogd valrisico (1 of meer maal gevallen in de voorgaande 12 maanden);
 - signalen van verminderde therapietrouw;
 - niet zelfstandig wonend (verzorgings- of verpleeghuis);
 - niet geplande ziekenhuisopname.

Deze criteria gelden voor alle patiënten, voor opgenomen patiënten alleen bij een langere opnameduur (bijvoorbeeld langer dan 4 dagen).

Medicatiebeoordeling

- Een medicatiebeoordeling is een beoordeling van de farmacotherapie door patiënt (of mantelzorg/verzorgenden), arts en apotheker op basis van een periodieke, gestructureerde, kritische evaluatie van de medische-, farmaceutische- en gebruiksinformatie. Maatstaf bij de beoordeling zijn de individuele behoeften van een patiënt ten aanzien van zijn of haar geneesmiddelgebruik. Voor een medicatiebeoordeling zijn gegevens nodig over de gebruikte medicatie, (medicatieoverzicht van de apotheek); medische gegevens (medische voorgeschiedenis, (contra)indicaties, intoleranties en meetwaarden) en gegevens van de patiënt (verkregen uit een interview/consult: farmacotherapeutische anamnese).
- Een medicatiebeoordeling bestaat uit de volgende onderdelen:
 - *farmacotherapeutische anamnese* (gesprek met de patiënt): bespreek op niet oordelende wijze aan de hand van een gestructureerde vragenlijst (zie bijlage 1) het actuele geneesmiddelgebruik, gebruik gerelateerde problemen, ervaringen, zorgen, verwachtingen en overtuigingen van de patiënt met betrekking tot medicatie. Ga daarbij uit van concordantie, een medicatieoverzicht en geneesmiddelverpakkingen die de patiënt thuis heeft liggen (inclusief vrij verkrijgbare middelen).
 - *farmacotherapeutische analyse*: orden de verzamelde gegevens en stel vast welke gegevens ontbreken. Identificeer vervolgens met een gestructureerde methode mogelijke farmacotherapie gerelateerde problemen (FTP's) (zie bijlage 1 en 2).
 - *overleg tussen apotheker en arts* (bij voorkeur mondeling): bespreek ontbrekende gegevens, geconstateerde FTP's en de daarbij horende aanbevelingen en voorstellen voor bijvoorbeeld medicatiewijzigingen. De arts en apotheker stellen samen een *farmacotherapeutisch behandelplan* met prioritering op en spreken af wie de voorgestelde acties bespreekt met de patiënt en wie deze implementeert. Overleg zo mogelijk met de oorspronkelijke voorschrijver bij voorgestelde medicatiewijzigingen.
 - *terugkoppeling naar patiënt*: bespreek in een behandelconsult het gewijzigde farmacotherapeutische plan met de patiënt (en/of diens verzorgende). Stel het plan zo nodig bij aan de hand van de reactie van de patiënt. Houd het aantal wijzigingen per keer beperkt en geef voldoende uitleg over wijziging van medicatie. Geef de

wijzigingen ook op schrift mee zodat de patiënt dit desgewenst thuis kan nalezen of bespreken met mantelzorg. Gebruik dit verslag bij voorkeur ook voor communicatie naar andere behandelaars.

- *follow up*: maak in overleg tussen apotheker en arts afspraken over de controle op en de evaluatie van de afgesproken acties in het farmacotherapeutisch behandelplan. De evaluatie met de patiënt vindt binnen drie maanden na de aanpassingen plaats.
- Volgorde, door wie en wijze van uitvoering van medicatiebeoordeling, is afhankelijk van de individuele situatie van de patiënt, de onderlinge afspraken tussen zorgverleners en de urgentie. Follow up van een medicatiebeoordeling in de tweede lijn kan bij een goede overdracht ook in de eerste lijn plaatsvinden.
- Vervolgbeoordelingen van medicatie vinden in de regel minimaal 1 maal per jaar plaats.
- Geef in de medicatieoverdracht van tweede naar eerste lijn (en omgekeerd) aan wanneer (datum en reden) een medicatiebeoordeling heeft plaatsgevonden en wat daarin afgesproken is (en waarom).
- Gebruik een gestructureerde methode (zie bijlage 1) en actueel patiëntendossier bij de uitvoering van medicatiebeoordeling.

Start- en stopcriteria

- Een waarschuwingssysteem heeft de voorkeur boven het hanteren van verbodlijsten voor geneesmiddelgebruik bij ouderen vanaf 65 jaar. Op grond van specifieke patiëntkenmerken kunnen er argumenten zijn om toch voor een risicogeneesmiddel te kiezen.
- Een aan de Nederlandse situatie en richtlijnen aangepaste versie van de START- en STOP-criteria heeft de voorkeur ter ondersteuning van de keuze van de beste medicamenteuze behandeling voor ouderen met polyfarmacie (zie bijlage 2).
- Stem zo mogelijk het afbouwen van chronische medicatie af met de verwachtingen en wensen van de patiënt en betrek de patiënt (of mantelzorger/verzorgenden) actief bij het stopproces.
- Overweeg de indicatie bij voorschrijven van benzodiazepinen (inclusief herhaalreceptuur), voorkom bij voorkeur chronisch gebruik en bouw bij voldoende motivatie van patiënt (of mantelzorger/verzorgenden) chronisch gebruik af.
- Bouw in nauw overleg met de omgeving en verzorgenden zo mogelijk chronisch gebruik van antipsychotica af bij ouderen met dementie.
- Ga jaarlijks de indicatie en balans van voor- en nadelen na van chronisch gebruik van antihypertensiva bij de oudere en overweeg een stoppoging bij een ongunstige balans (zoals bij ontbreken van een indicatie, of als bijwerkingen zoals orthostatische hypotensie of vallen optreden).

Effectiviteit en bijwerkingen geneesmiddelen

- Volg de Nederlandse richtlijnen bij het besluit om te starten met statines en bij behandeling van hartfalen met ACE-remmers en bètablokkers.
- Hanteer ook bij de overige middelen de Nederlandse richtlijnen als uitgangspunt en maak bij het farmacotherapeutisch beleid een individuele afweging op patiëntniveau, waarbij levensverwachting, veranderde farmacokinetiek en -dynamiek, medicatiekenmerken en mogelijke problemen gerelateerd aan polyfarmacie en multimorbiditeit worden beoordeeld.
- Beoordeel bij preventieve geneesmiddelen de nog te verwachten levensjaren en de tijdstermijn waarop een positief effect van de medicatie wordt verwacht.

- Controleer alle geneesmiddelen na elke medicatiewijziging op effect en op mogelijke bijwerkingen en maak steeds een individuele afweging op patiëntniveau, waarbij levensverwachting, veranderde farmacokinetiek en -dynamiek, medicatiekenmerken en mogelijke problemen gerelateerd aan polyfarmacie en multimorbiditeit worden beoordeeld.
- Wees alert op andere bijwerkingen of andere frequentie van bijwerkingen dan bekend is uit de wetenschappelijke productinformatie van een geneesmiddel (SPC) en meld deze afwijkende bijwerkingen bij het Nederlands Bijwerkingen Centrum Lareb (www.lareb.nl).
- Besteed in ziektespecifieke richtlijnen aandacht aan ouderen en veel voorkomende combinaties met andere co-morbiditeit en mogelijke interacties van veel voorkomende geneesmiddelencombinaties.

Therapietrouw

- Maak om de therapietrouw te verbeteren zo veel mogelijk gebruik van:
 - interventies op maat, toegesneden op de individuele patiënt;
 - 1 tot 2 maal daags doseren met zo weinig mogelijk inname momenten per dag;
 - vermijden van wisselen van geneesmiddelverpakkingen;
 - combinatie van begrijpelijke voorlichting en technische/praktische interventies (zoals medicatie op rol) met gedragsmatige interventies;
 - medicatiebeoordeling en vraag daarin naar ervaringen en verwachtingen van patiënt ten aanzien van zijn geneesmiddelgebruik en bespreek op niet-oordelende wijze therapietrouw met de patiënt;
 - goede afstemming tussen eerste en tweede lijn met bij voorkeur één aanspreekpunt in de tweede lijn en één aanspreekpunt in de eerste lijn;
 - lokale en/of regionale afspraken over taken en verantwoordelijkheden, tussen eerste en tweede lijn en binnen de eerste en tweede lijn volgens de richtlijn Overdracht van medicatiegegevens in de keten;
 - interventies toegesneden op specifieke doelgroepen, zoals patiënten die uit het ziekenhuis, verpleeghuis of revalidatiekliniek ontslagen zijn, alleenstaanden, depressieve patiënten en patiënten met cognitieve stoornissen.

2.2 Stappenplan medicatiebeoordeling

Dit stappenplan is bedoeld als zelfstandig bruikbare handleiding en geeft aan hoe de richtlijn in de praktijk kan worden gebruikt.

Doelen

- Optimaliseren van het geneesmiddelgebruik van ouderen met polyfarmacie
- Verminderen van geneesmiddelgerelateerde problemen
- Reduceren van ongewenste, geneesmiddelgerelateerde ziekenhuisopnames.

Randvoorwaarden

- Mogelijkheden om een lijst van hoogrisicopatiënten uit te printen met behulp van het elektronisch dossier
- Elektronische controle op voorschrijven van potentieel ongeschikte medicatie voor ouderen
- Registratie mogelijkheid voor acties en afspraken medicatiebeoordeling
- Goede samenwerking tussen arts en apotheker
- Toereikende financiering.

Vorbereiding en selectie

- Ga na welke patiënten chronisch 5 of meer geneesmiddelen uit verschillende therapeutische groepen actueel gebruiken. Dermatologische preparaten en geneesmiddelen die niet chronisch gebruikt worden, tellen niet mee om het aantal geneesmiddelen bij polyfarmacie te bepalen.
- Arts en apotheker stellen een medicatiebeoordeling voor bij patiënten die 65 jaar of ouder zijn en die 5 of meer geneesmiddelen (ATC-3-niveau) chronisch gebruiken en minimaal 1 van de volgende risicofactoren hebben:
 - verminderde nierfunctie (eGFR < 50 ml/min/1,73m²);
 - verminderde cognitie (dementie (ICPC P70) of aanwijzingen voor geheugenstoornissen en andere cognitieve stoornissen (ICPC P20));
 - verhoogd valrisico (1 of meer maal gevallen in de voorgaande 12 maanden);
 - signalen van verminderde therapietrouw;
 - niet zelfstandig wonend (verzorgings- of verpleeghuis);
 - niet geplande ziekenhuisopname.

Deze criteria gelden voor alle patiënten, voor patiënten in het ziekenhuis alleen bij een langere opname duur (bijvoorbeeld langer dan 4 dagen).

- Voor een medicatiebeoordeling van de geselecteerde patiënten zijn gegevens nodig over de gebruikte medicatie (medicatieoverzicht van de apotheek), medische gegevens (medische voorgeschiedenis, (contra)indicaties, intoleranties en meetwaarden) en gegevens van de patiënt (verkregen uit een interview/consult: farmacotherapeutische anamnese).
- Bij een medicatiebeoordeling zijn naast de patiënt of diens (mantel)verzorgende in elk geval een apotheker en een arts betrokken en soms een verpleegkundige, POH-er of apotheekmedewerker.
- Een medicatiebeoordeling is bij voorkeur een gezamenlijk initiatief van arts en apotheker en dit wordt duidelijk in de uitnodiging naar de patiënt aangegeven. Zie bijlage 5 Patiëntenbrief Ouderen die veel medicijnen gebruiken, ook te vinden op Thuisarts.nl.

Stap 1. Farmacotherapeutische anamnese (gesprek met de patiënt)

- Bespreek op niet-oordelende wijze met de patiënt (en/of diens verzorgende):
 - het werkelijke geneesmiddelengebruik op basis van het medicatieoverzicht. Vraag hierbij ook naar zo nodig gebruik, gestopte medicatie, eventueel vergeten van medicatie en eventuele redenen om af te wijken van het voorgeschreven gebruik;
 - mogelijke bijwerkingen of allergieën;
 - problemen met het gebruik van geneesmiddelen (bijvoorbeeld problemen met slikken, gebruik van inhalator, toedienen van oogdruppels, verpakkingen die moeilijk te openen zijn, hulp(middelen) bij gebruik van 'medicatie op rol' of weekdoos);
 - gebruik van geneesmiddelen die niet op het medicatieoverzicht staan:
 - geneesmiddelen voor zelfzorg (vrij verkrijgbare medicijnen, homeopathische middelen, kruidengeneesmiddelen en voedingssupplementen zoals Sint-Janskruid, vitamines en producten met vitamine K);
 - eventueel gebruik van geneesmiddelen van anderen;
 - gebruik van eerder voorgeschreven en gestopte geneesmiddelen die nog in voorraad zijn;
 - kennis over de medicatie (reden van voorschrijven, voorschrijver);
 - ervaringen, effectiviteit van de geneesmiddelen;
 - de zorgen, verwachtingen, wensen en vragen van de patiënt.

- Maak hierbij gebruik van een gestructureerd stappenplan medicatiebeoordeling (zie voorbeeld bijlage 1), het medicatieoverzicht van de apotheek en alle geneesmiddelverpakkingen die de patiënt thuis heeft liggen.

Stap 2. Farmacotherapeutische analyse

- Gebruik bij de analyse de verzamelde gegevens en informatie uit de farmacotherapeutische anamnese. Specifieke patiëntkenmerken (en ervaringen) wegen naast levensverwachting en wens van de patiënt het zwaarst.
- Orden vervolgens de gegevens uit de voorbereiding en de farmacotherapeutische anamnese. De actuele aandoeningen en problemen worden gekoppeld aan de voorgeschreven actuele medicatie en indien mogelijk aan meetwaarden. Bij deze aandoeningen en problemen worden behandeldoelen geformuleerd. Deze behandeldoelen kunnen symptomatisch, curatief of palliatief zijn en worden in stap 3 met de betrokken behandelaren en in stap 4 met de patiënt vastgesteld.
- Stel met behulp van een (bij voorkeur elektronisch) gestructureerde methode vast of er FTPs kunnen zijn. Let daarbij op:
 - onder- of overbehandeling;
 - effectiviteit van de medicatie;
 - (onacceptabele) bijwerkingen;
 - contra-indicaties en interacties;
 - onjuiste doseringen (in het bijzonder bij een sterk verminderde nierfunctie);
 - problemen met gebruik van geneesmiddelen (signalen van verminderde therapietrouw).

Zie als hulpmiddel bijlage 1 met een voorbeeld van een gestructureerd stappenplan medicatiebeoordeling en bijlage 2 met aan de Nederlandse situatie aangepaste START/STOP-criteria met concrete aanbevelingen welke geneesmiddelen bij voorkeur wel en welke bij voorkeur niet aan oudere patiënten worden voorgeschreven.

Stap 3. Overleg tussen arts en apotheker (opstellen farmacotherapeutisch behandelplan)

- Arts en apotheker overleggen over de gesignaleerde farmacotherapeutische problemen. Gezamenlijk wordt een concept-farmacotherapeutisch plan (bij voorkeur elektronisch) opgesteld met behandeldoelen, prioritering en te ondernemen acties. Bij dit behandelplan worden wensen van de patiënt naast specifieke patiëntkenmerken en ervaringen en levensverwachting ('*time until benefit*') meegenomen.
- Streef naar zo weinig mogelijk inname momenten per dag, schrijf zo weinig mogelijk voor, schrijf alleen hele tabletten voor en houd het aantal wijzigingen per keer beperkt. Denk aan de mogelijkheid van weekdoseersystemen zoals 'medicatie op rol'.
- Spreek af:
 - welke problemen prioriteit hebben;
 - wie de voorgestelde acties bespreekt met de patiënt;
 - wie de acties evalueert en wanneer (op vaste evaluatiemomenten);
 - overleg (indien mogelijk) met de oorspronkelijk voorschrijver bij voorgestelde medicatiewijzigingen.

Stap 4. Terugkoppeling naar de patiënt en andere behandelaren (vaststellen farmacotherapeutisch behandelplan)

- Bespreek in een consult samen met de patiënt (en/of diens verzorgende) het farmacotherapeutisch plan.

- Combineer bij voorkeur voorlichting en technische/praktische oplossingen (hulpmiddelen om medicatie uit verpakking te krijgen, 'medicatie op rol') met gedragsmatige interventies, afgestemd op zorgen, verwachtingen en wensen van de patiënt.
- Geef voldoende uitleg over de voorgestelde wijzigingen van medicatie en vraag of de patiënt zich hierin kan vinden. Extra overleg tussen arts en apotheker kan noodzakelijk zijn vanwege de uitkomst van het overleg met de patiënt.
- Geef de wijzigingen ook op schrift mee zodat de patiënt dit desgewenst kan nalezen of kan bespreken met mantelzorg. Gebruik dit verslag van de afspraken van de medicatiebeoordeling bij voorkeur ook voor communicatie naar andere behandelaars.

Stap 5. Follow-up

- Apotheker en arts evalueren de afgesproken acties in het farmacotherapeutisch behandelplan binnen drie maanden na terugkoppeling met de patiënt.
- Spreek vaste evaluatiemomenten af voor alle afgesproken acties in het farmacotherapeutisch plan.
- Naast follow-up blijft monitoren, ook door de patiënt zelf, belangrijk.

Vervolgbeoordelingen

Een vervolgbeoordeling dient minimaal één keer per jaar plaats te vinden. Dit is niet relevant voor patiënten die voor een opname in het ziekenhuis zijn maar wel voor patiënten die poliklinisch worden behandeld.

Samenwerking

- De verschillende stappen van de medicatiebeoordeling kunnen zowel onder verantwoordelijkheid van de arts als de apotheker plaatsvinden.
- Arts, apotheker, apotheekmedewerker, (praktijk)verpleegkundige of POH-er kunnen het gesprek met de patiënt, de bespreking van het behandelplan met de patiënt en de follow-up doen. Het opstellen en evalueren van het behandelplan gebeurt onder gezamenlijke verantwoordelijkheid van de arts en de apotheker.
- Een medicatiebeoordeling uitgevoerd in het ziekenhuis of in een verpleeghuis kan worden overgedragen aan de behandelend arts en apotheker in de thuissituatie. Geef in de medicatieoverdracht van tweede naar eerste lijn (en omgekeerd) aan wanneer (datum en reden) een medicatiebeoordeling heeft plaatsgevonden en wat daarin afgesproken is.
- Zorg voor een goede afstemming tussen eerste en tweede lijn. Zie voor de algemene aanbevelingen rondom medicatieoverdracht de Richtlijn Overdracht van medicatiegegevens in de keten (www.medicatieoverdracht.nl). Deze richtlijn adviseert de arts onder andere om bij elk polikliniekbezoek naar het actuele medicatiegebruik te vragen.
- Artsen en apothekers moeten lokaal en/of regionaal afspraken maken over:
 - taken en verantwoordelijkheden, zowel tussen eerste en tweede lijn als binnen de eerste en binnen de tweede lijn. Sluit hierbij aan bij de richtlijn Overdracht van medicatiegegevens in de keten (www.medicatieoverdracht.nl);
 - het aanspreekpunt voor de patiënt (bij voorkeur één aanspreekpunt in de eerste lijn en één in de tweede lijn);
 - interventies toegesneden op specifieke doelgroepen, zoals patiënten die uit het ziekenhuis, verpleeghuis of revalidatiekliniek ontslagen zijn, alleenstaanden, depressieve patiënten en patiënten met cognitieve stoornissen.

HOOFDSTUK 3. KENNISDOCUMENT

3.1 Knelpunten en uitgangsvragen

De inbreng van de patiënt vormt een wezenlijk onderdeel van deze richtlijn. Om knelpunten van de patiënt te inventariseren met betrekking tot polyfarmacie werd bij de start van de richtlijn een focusgroep bijeenkomst georganiseerd. Om knelpunten van de zorgverleners te inventariseren met betrekking tot de farmacotherapeutische zorg voor ouderen met multimorbiditeit en polyfarmacie werd ook een focusgroep bijeenkomst met betrokken zorgverleners van verschillende disciplines georganiseerd. Hieronder wordt een overzicht gegeven van de knelpunten die tijdens deze bijeenkomsten naar voren kwamen. Voor een gedetailleerd verslag wordt verwezen naar bijlage 3.

3.1.1 Patiëntenperspectief

In de focusgroep met patiënten zijn de volgende vijf thema's besproken:

1. therapietrouw;
2. informatie, voorlichting en afstemming;
3. hulpmiddelen bij medicatie;
4. veranderingen van medicatie;
5. zelfmanagement.

Knelpunten met betrekking tot *therapietrouw* waren:

- te weinig overzicht;
- moeilijk te openen verpakkingen;
- dosering (soms zelf aanpassing van de dosering);
- bijwerkingen;
- tijdstip van inname (teveel tabletten moeten 's morgens ingenomen worden);
- het tijdstip van de dag (geen plaspillen innemen bij een dagje uit);
- wisseling van medicatie (geeft tijdelijk verminderde therapietrouw);
- achteruitgang van geheugen (o.a. niet meer kunnen onthouden of medicijnen wel of niet ingenomen zijn, vergeten om water mee te nemen);
- achteruitgang van visus (letters op verpakking en apotheeklijst zijn te klein);
- de motivatie om medicijnen in te nemen (angstig geworden door bijwerkingen genoemd in de bijsluiter).

Knelpunten met betrekking tot *informatie, voorlichting en afstemming* waren:

- te weinig mondelinge informatie over medicijnen van de dokters (gerelateerd aan de mondelinge informatie van huisarts, specialist of apotheek);
- te weinig uitleg over bijwerkingen: door huisarts, apotheker en specialist;
- ontbreken van bijsluiters bij medicatie in het ziekenhuis;
- de onderlinge afstemming van medicatie ontbreekt tussen medicatie (te weinig voorlichting aan de patiënt) en tussen huisarts en apotheek;
- geen duidelijkheid over regie/afstemming tussen huisarts, apotheker, specialist;
- het juist interpreteren van de bijsluiter is lastig (behoefte aan begrijpelijke folder of patiëntenbrief).

Knelpunten met betrekking tot *hulpmiddelen bij medicatie*:

- wisselende verpakking van de medicijnen;

- verpakkingen zijn moeilijk te openen, breken van tabletten is moeilijk, doordrukken van medicatie is soms lastig, capsules zijn moeilijk door te slikken (gerelateerd aan achteruitgang van fysieke functies);
- de instructie van de inhalatiemedicijnen kan beter, het kiezen van de juiste medicatiedoos is moeilijk (gerelateerd de informatie over het toedienen van medicatie);
- het medicijnpaspoort heeft niet altijd de zelfzorgmedicatie erop staan;
- de verklaring medicijngebruik (voor insuline) is lastig in het buitenland.

Knelpunten met betrekking tot *verandering van medicatie* waren:

- teveel medicatie meegekregen bij medicatie op proef (apotheker neemt aantallen niet terug);
- sommige tweede lijn medicatie mag niet voorgeschreven worden door de eerste lijn (gerelateerd aan de overgang van de specialist naar de huisarts);
- sommige medicijnen worden betaald uit het ziekenhuisbudget, bij ontslag krijgt de patiënt een ander middel (gerelateerd aan ontslag uit het ziekenhuis);
- uitzetten van medicatie mag niet meer uit het PGB betaald worden (gerelateerd aan overheidsbeleid);
- soms wordt er overgegaan op een goedkopere variant, hierover is geen voorlichting (gerelateerd aan overheidsbeleid);
- geen respect voor de patiënt (de inbreng van de patiënt is te gering, waardoor het idee ontstaat dat de verdiensten aan medicatie prevaleert);
- geen controle op medicatie die eigenlijk al gestopt had moeten worden;
- een medicatiebeoordeling kan meer aangeboden worden door de apotheek;
- er is gebrekkige voorlichting over de medicatiebeoordeling;
- continuïteit van zorg is soms lastig door bezoek aan verschillende artsen (daardoor soms geen continuïteit in medicatie);
- er zou een controlesysteem moeten zijn bij de apotheker als de patiënt de medicatie niet ophaalt;

Knelpunten met betrekking tot *zelfmanagement* waren:

- in hoeverre ben ik als patiënt zelf actief betrokken bij omzetting van medicatie;
- in hoeverre ben ik bekwaam als patiënt om de discussie aan te gaan over veranderende medicijnen;
- in hoeverre word ik serieus genomen als patiënt;
- het gaat erom dat de patiënt centraal staat en niet het economisch principe;
- de patiënt behoort medeverantwoordelijk te zijn;
- controleverlies over medicatie, de regie is weg;
- patiënten gaan zelf shoppen door hoge kosten van de bijbetaling van medicijnen (internet over de grens);
- er is te weinig controle op herhaalmedicatie;
- bij ziekenhuisopname/ontslag mag de patiënt niet de eigen medicatie regelen.

3.1.2 Zorgverlenersperspectief

In de focusgroep met zorgverleners zijn de volgende drie thema's besproken:

1. rol van de patiënt;
2. samenwerking in de keten;
3. evidence van effectiviteit van geneesmiddelen bij ouderen.

Knelpunten met betrekking tot de *rol van de patiënt* waren:

- therapietrouw/ concordantie;

- zelfmanagement van de patiënt;
- signalering van medicatieproblemen en gezondheidsklachten door patiënt.

Knelpunten met betrekking tot *samenwerking in de keten* waren:

- competenties van de zorgverlener;
- ICT ondersteunt de samenwerking bij het omzetten van medicatie niet;
- de mogelijkheden om stoppen en starten van medicatie te documenteren is onvoldoende;
- wie is verantwoordelijk (als aanvulling op wie de regie heeft);
- de communicatie tussen zorgverleners (in bijzonder bij overdracht situaties van of naar ziekenhuis, verpleeghuis en verzorgingshuis) kan beter.

Knelpunten met betrekking tot *evidence van effectiviteit van geneesmiddelen bij ouderen* die naar voren kwamen:

- effectiviteit bij multimorbiditeit is niet onderzocht;
- effectiviteit bij ouderen is niet onderzocht;
- stopcriteria voor ouderen ontbreken;
- er zijn weinig trials bij ouderen mogelijk (vanwege ethische commissie);
- hoe krijg je ouderen met een cognitieve achteruitgang in een onderzoek.

3.1.3 Overzicht knelpunten

In tabel 2 zijn de in de twee focusgroepen gesignaleerde knelpunten geordend naar vijf gemeenschappelijke thema's. Uit elk thema is een uitgangsvraag afgeleid.

Tabel 3.1. Overzicht knelpunten geordend per thema

Thema	Knelpunt patiënten	Knelpunt zorgverleners
Specifieke patiëntkenmerken	- hulpmiddelen bij medicatie - zelfmanagement	- evidence van effectiviteit van geneesmiddelen bij ouderen
Medicatiebeoordeling	- informatie, voorlichting en afstemming - hulpmiddelen bij medicatie - verandering van medicatie	- rol van de patiënt - samenwerking in de keten - evidence van effectiviteit van geneesmiddelen bij ouderen
Stop en start criteria	- informatie, voorlichting en afstemming - verandering van medicatie	- evidence van effectiviteit van geneesmiddelen bij ouderen - samenwerking in de keten
Effectiviteit en bijwerkingen	- verandering van medicatie	- evidence van effectiviteit van geneesmiddelen bij ouderen
Therapietrouw	- problemen met therapietrouw - informatie, voorlichting en afstemming - hulpmiddelen bij medicatie - verandering van medicatie	- rol van de patiënt

3.2 Uitwerking uitgangsvragen

3.2.1 Patiëntenpopulatie (specifieke patiëntkenmerken)

Inleiding

Doel van de uitgangsvraag is om te onderzoeken voor welke patiënten een medicatiebeoordeling de meeste gezondheidswinst oplevert, zodat de beschikbare middelen op een zo'n goed mogelijke manier ingezet kunnen worden. Bij gebrek aan literatuur hierover is gezocht naar patiënten die een groter risico hebben op nadelige effecten van farmacotherapie of waarbij medicatiefouten gemaakt worden. Het is aannemelijk dat deze patiënten het meeste baat zullen hebben bij een medicatiebeoordeling. In hoofdstuk 4 wordt ingegaan op de kosten van een medicatiebeoordeling.

De uitgangsvraag voor het literatuuronderzoek is als volgt geformuleerd:

'Welke patiënten (groepen of kenmerken) hebben een grotere kans op negatieve effecten van de behandeling met geneesmiddelen dan de gemiddelde oudere populatie?'

Methode

Onderzoeken met de volgende criteria zijn meegenomen bij de literatuurbespreking:

- inclusie patiënten met leeftijd ≥ 65 jaar of gemiddelde leeftijd ≥ 70 jaar
- identificatie van risicofactoren of risicopatiënten:
- voor ongewenste effecten van medicatie;
- voor mogelijk ongeschikte medicatie (*inappropriate medication*);
- voor medicatiefouten;
- voor farmacotherapie(therapie) gerelateerde problemen (FTPs).

Literatuurbespreking

In een retrospectief cross-sectioneel onderzoek bij 2707 Europese patiënten van 65 jaar of ouder (met een gemiddelde leeftijd van 82 jaar) met thuiszorg werden de volgende risicofactoren voor potentieel ongeschikte farmacotherapie gevonden: lage economische status (*adjusted relative risk* [RR], 1.96; 95% betrouwbaarheidsinterval [BI], 1.58-2.36), polyfarmacie (6 of meer geneesmiddelen; RR, 1.91; 95%-BI, 1.62- 2.22), anxiolytica gebruik (RR, 1.82; 95%-BI, 1.51-2.15) en depressie (RR, 1.29; 95%-BI, 1.06-1.55). Beschermende factoren waren: leeftijd boven de 85 jaar (RR, 0.78; 95%-BI, 0.65-0.92) en zelfstandig wonend (RR, 0.76; 95%-BI, 0.64-0.89). De odds van potentieel ongeschikte farmacotherapie nam significant toe bij een toenemend aantal factoren ($P < .001$) (Fiavola 2005).

Vanwege de geringe opbrengst van het literatuuronderzoek werd besloten om ook een sub-analyse van het Nederlandse HARM-onderzoek uit te voeren. Dit was een prospectief multicenter onderzoek met een nested case-control design waarin 447 patiënten van 65 jaar of ouder werden geïncludeerd (Leendertse 2008). In de subgroep analyse werden de volgende risicofactoren voor farmacotherapie gerelateerde ziekenhuisopname gevonden: verminderde cognitie (odds ratio [OR] multivariaat, 13,5; 95%-BI 3,68-49,4), verminderde nierfunctie (OR multivariaat, 3,00; 95%-BI 1,67-5,38), polyfarmacie (5+ geneesmiddelen; OR multivariaat 2,60; 95%-BI 1,70-3,97) en multimorbiditeit (OR multivariaat 5+ aandoeningen 9,57; 95%-BI 2,13-42,49).

Voor de evidence tabellen die deze onderzoeken bespreken wordt verwezen naar bijlage 4.

Conclusies

Niveau 3	Eén of meer van de volgende factoren (polyfarmacie en multimorbiditeit, lage economische status, anxiolytica gebruik, depressie en niet zelfstandig wonend) dragen bij tot potentieel ongunstige effecten van farmacotherapie. <i>C: Fialová 2005</i>
Niveau 4	Patiënten van 65 jaar of ouder die 5 of meer geneesmiddelen chronisch gebruiken hebben een groter risico op negatieve effecten (bijwerkingen en/of ontbreken van effectiviteit) van geneesmiddelen bij een verminderde nierfunctie (eGFR<50 ml/min/1,73m ²), verminderde cognitie, of een verhoogd valrisico (1 of meer maal gevallen in de voorgaande 12 maanden). <i>D: Mening van kerngroep</i>

Overwegingen

Op basis van de (beperkte) literatuur kan geen duidelijke groep patiënten worden onderscheiden bij wie medicatiebeoordeling effectief is. Het is aannemelijk dat patiënten met risicofactoren voor een farmacotherapie-gerelateerde ziekenhuisopname baat kunnen hebben bij een medicatiebeoordeling. Ook is aannemelijk dat met behulp van een medicatiebeoordeling gezondheidswinst te behalen is bij patiënten die een groot risico hebben op ongeschikte farmacotherapie. De aanvullende criteria vereisen klinische patiëntgegevens en zijn lastig te objectiveren. Met de beschikbare data was alleen een grove schatting op populatieniveau mogelijk naar de impact van de aanvullende risicofactoren op de omvang van de doelgroep (zie hoofdstuk 4). Bij de keuze van de patiëntkenmerken moet ook rekening worden gehouden met de haalbaarheid en de toegankelijkheid van de patiëntengroep.

Aanbevelingen

Selecteer voor een medicatiebeoordeling patiënten die 65 jaar of ouder zijn en die 5 of meer geneesmiddelen (ATC-3-niveau) chronisch gebruiken en minimaal 1 van de volgende risicofactoren hebben:

- verminderde nierfunctie (eGFR<50 ml/min/1,73m²)
- verminderde cognitie (dementie ICPC 70 of aanwijzingen voor geheugen- en andere cognitieve stoornissen ICPC P20)
- verhoogd valrisico (1 of meer maal gevallen in de voorgaande 12 maanden)
- signalen van verminderde therapietrouw
- niet zelfstandig wonend (verzorgings- of verpleeghuis)
- niet geplande ziekenhuisopname

Deze criteria gelden voor alle patiënten, voor opgenomen patiënten alleen bij een langere opnameduur (bijvoorbeeld langer dan 4 dagen).

3.2.2 Medicatiebeoordeling

Inleiding

Doel van de uitgangsvraag is om te onderzoeken voor welke opzet van medicatiebeoordeling het meeste bewijs bestaat en hoe deze zinvol in zowel de eerste als tweede lijn plaats kan vinden. Eerst zijn de factoren en omstandigheden gedefinieerd die van belang zijn bij de beoordeling van onderzoeken naar medicatiebeoordeling. Deze zijn als inclusiecriteria gebruikt voor onderzoeken naar medicatiebeoordeling en zijn gebruikt bij de selectie van relevante onderzoeken. Voor de zoekstrategie en weergave van de resultaten in evidence tabellen wordt verwezen naar bijlage 4.

De uitgangsvraag voor het literatuuronderzoek is als volgt gedefinieerd:

‘Welke factoren en omstandigheden bepalen een succesvolle uitvoering van een medicatiebeoordeling (structuur, proces en uitkomsten) voor thuiswonende patiënten, patiënten in een verzorgingshuis, verpleeghuis en in het ziekenhuis?’

Methode

Voor de interpretatie van deze onderzoeken zijn de volgende factoren van belang:

Patiëntengroep

a. *leeftijd*. In onderzoek wordt vaak leeftijd als inclusie criterium aangehouden (het betreft meestal ouderen ≥ 65 jaar of ≥ 80 jaar). Ook als leeftijd geen inclusie criterium is, is het van belang de gemiddelde leeftijd van de onderzoekspopulatie te weten. Binnen de werkgroep is als inclusie criterium afgesproken dat de leeftijd 65 jaar of ouder of de gemiddelde leeftijd 70 jaar of ouder moet zijn.

b. *woonsituatie*. De onderzochte populatie betreft thuiswonenden (‘home dwelling’), mensen in tehuizen (‘care homes’), te onderscheiden in verzorgingshuizen (‘residential homes’) en verpleeghuizen (‘nursing homes’) en daarnaast patiënten in ziekenhuizen. Verpleeghuizen en verzorgingshuizen worden in de internationale literatuur vaak samen onderzocht, maar zijn qua setting niet helemaal vergelijkbaar met die in Nederland. In het Nederlandse verzorgingshuis is een aantal ouderen zelf verantwoordelijk voor het beheer van hun medicatie en ze hebben een eigen huisarts. Deze populatie is beter vergelijkbaar met thuiswonenden.

c. *ziekten/soort medicatie*. Soms wordt een populatie onderzocht met een bepaalde ziekte, bijvoorbeeld angina pectoris (Coronary Heart Disease (CHD)) of wordt aangegeven dat een bepaalde aandoening vaak voorkomt (bijvoorbeeld dementie). Een ziekte kan ook een exclusie criterium zijn.

d. *polyfarmacie*. Het aantal gebruikte geneesmiddelen kan een inclusie criterium zijn. Voor polyfarmacie geldt meestal de definitie van ≥ 5 geneesmiddelen per patiënt op ATC3-niveau. Het is hierbij van belang welk type geneesmiddel hiertoe wordt gerekend en welke juist niet.

Interventie

a. *setting*. Het is belangrijk te weten vanuit welke setting het onderzoek wordt uitgevoerd. Voor de thuiswonenden is dit meestal de huisartsenpraktijk en/of de openbare apotheek. Daarnaast kunnen bovengenoemde tehuizen (zie woonsituatie) de onderzoekscentra zijn of het ziekenhuis.

b. *moment van medicatiebeoordeling*. Het startmoment kan zijn:

- willekeurig moment in de bestaande (stabiele) situatie van de patiënt;
- rondom ziekenhuisopname/ontslag;

- door de arts (of thuiszorg) geconstateerde problemen bij het beheer en gebruik van medicijnen (bij start van een weekdoseringssysteem);
- verslechtering van de gezondheid van de patiënt (patiënt wordt 'ziek' of gaat minder functioneren);
- vallen van de patiënt, als dat al niet gepaard gaat met ziekenhuisopname.

De verschillende startmomenten kunnen worden gevolgd door een periodieke beoordeling.

c. *uitvoerende(n) van de interventie*. De meeste onderzoeken naar medicatiebeoordeling betreffen een beoordeling, uitgevoerd door een apotheker, meestal in samenwerking met een arts. De arts is meestal de huisarts of soms een klinisch geriater of een specialist ouderengeneeskunde.

d. *kennis, vaardigheden en relatie van de beoordelaar*. Wat betreft de kennis van de beoordelaar is het belangrijk te weten welke aanvullende scholing de uitvoerende beoordelaar heeft gehad. Heeft de apotheker die beoordelaar is, bijvoorbeeld alleen een training voor het onderzoek of een (beperkte) '*postgraduate training*' of de opleiding tot '*clinical pharmacist*' (1 of 2 jaar postgraduate opleiding) gevolgd? In Nederland bestaat de opleiding tot clinical pharmacist overigens niet. Naast de kennis zijn de communicatievaardigheden van een apotheker richting patiënt en arts belangrijk. Ook de behandelrelatie van de beoordelaar tot de patiënt is van belang: is de apotheker of arts de 'eigen apotheker' of huisarts of klinisch geriater of specialist ouderengeneeskunde van de patiënt of een apotheker of arts speciaal ingehuurd voor medicatiebeoordeling? Daarnaast is ook de samenwerkingsrelatie tussen de apotheker en de betrokken (huis)arts in het onderzoek belangrijk.

e. *beschikbaarheid van de gegevens*. Er zijn drie soorten gegevens nodig voor de uitvoering van een medicatiebeoordeling:

- medicatiegegevens (van de apotheek);
- arts-gegevens ((contra)indicaties, intoleranties en klinische labwaarden);
- patiëntgegevens (middels een interview/consult).

Per onderzoek kan de bron van deze gegevens verschillend zijn.

f. *het proces*. De acceptatie en implementatie van de interventievoorstellen hangt af van:

- het overleg tussen apotheker en huisarts: mondeling ('face-to-face') of middels papier ('schriftelijk');
- wie de interventie uitvoert: (apotheker en/of huisarts) eigen behandelaar of op afstand?;
- de wijze waarop de beoordeling bij de patiënt wordt geïntroduceerd;
- de wijze waarop de patiënt (en/of mantelzorger) bij het proces wordt betrokken;
- de acceptatie en betrokkenheid van de patiënt.

g. *het instrument*. Het is van belang welk instrument voor de uitvoering van de medicatiebeoordeling is gebruikt. Het instrument kan opgebouwd zijn uit expliciete criteria of impliciete criteria, dan wel een combinatie van beiden. Voorbeelden van expliciete criteria kunnen zijn: Beers criteria; STOPP (*Screening Tool of Older Persons' potentially inappropriate Prescriptions*) criteria; START (*Screening Tool to Alert doctors to the Right Treatment*) criteria (zie paragraaf 3.2.3 uitgangsvraag stopcriteria). Zie bijlage 2 voor de stop- en startcriteria aangepast aan de Nederlandse situatie. Voorbeelden van impliciete criteria kunnen zijn: Medication Appropriateness Index (MAI); GIVE (Gebruik Indicatie Veiligheid Effectiviteit); POM (*Prescribing Optimization Method*). Zie voor een voorbeeld van impliciete criteria bijlage 1 STRIP (gecombineerde POM en GIVE).

h. *individuele behoefte van de patiënt*. Er moet aandacht zijn voor de zorgen, verwachtingen en overtuigingen van de patiënt. Dit kan bijvoorbeeld door gestructureerde gesprekken met de patiënt waarin concordantie in het proces met een vertrouwde zorgverlener wordt nagestreefd.

Uitkomstmaten

Er worden in de onderzoeken drie verschillende soorten uitkomstmaten gebruikt:

- proces uitkomstmaten*, zoals het aantal gebruikte geneesmiddelen en het aantal medicatiewijzigingen.

- intermediaire uitkomstmaten*, zoals FarmacoTherapie gerelateerde Problemen (FTP's), therapietrouw, geneesmiddelkosten, geneesmiddelkennis, geschiktheid ("*appropriateness*" zoals *Medication Appropriateness Index* (MAI, START-criteria) dan wel potentieel ongeschiktheid (*potentially inappropriate medication* (PIM); Beers criteria, STOPP-criteria; zie paragraaf 3.2.3 uitgangsvraag stopcriteria), bloeddruk, cholesterolwaarden.

- klinische eindpunten*, zoals ziekenhuisopname, spoedopname, overlijden, vallen, kwaliteit van leven, bijwerkingen van geneesmiddelen.

Literatuurbespreking

Eerste lijn

Er zijn 10 internationale randomized controlled trials (RCTs), 2 Nederlandse RCTs en 3 Nederlandse controlled trials (CTs) opgenomen in de literatuurbeoordeling. Bij 13 van de 15 onderzoeken was sprake van medicatiebeoordeling op een willekeurig moment in de bestaande situatie. Daarnaast zijn er 2 onderzoeken opgenomen waarin medicatiebeoordeling plaatsvond na ontslag uit het ziekenhuis (Holland 2005, Hugtenburg 2009). In de meeste onderzoeken was leeftijd van 65 jaar en ouder een inclusie criterium evenals het gebruik van meer dan vijf middelen. Een ziektebeeld was geen inclusie criterium, uitgezonderd angina pectoris in het onderzoek van Bond (Bond 2007). De uitvoering van de medicatiebeoordeling vond plaats in apotheken en huisartsenpraktijken, waarbij een gesprek met de patiënt door de apotheker bij 9 van de 15 onderzoeken onderdeel was van de medicatiebeoordeling. In 3 van de 9 onderzoeken was sprake voor een huisbezoek (Sturgess 2003, Sorensen 2004, Holland 2005, Hugtenburg 2009). Er waren meer klinisch relevante medicatiewijzigingen als het overleg van de apotheker met de huisarts over geconstateerde FarmacoTherapie gerelateerde Problemen (FTPs) en aanbevelingen plaatsvindt via mondeling overleg dan bij schriftelijke terugkoppeling (Denneboom 2007). In 5 onderzoeken was sprake van een face-to-face overleg tussen apotheker en huisarts. Daarnaast werd in 10 van de 15 onderzoeken gekozen voor uitvoering door de eigen huisarts en apotheker van de patiënt. Aanwezigheid van klinische kennis en communicatieve vaardigheden bij de apotheker droegen bij aan een effectieve medicatiebeoordeling [Zermansky 2001, Sorensen 2004], terwijl het ontbreken hiervan kon bijdragen aan negatieve uitkomsten [Holland 2005]. De individuele behoefte van de patiënt kwam nauwelijks naar voren in de onderzoeken, maar het ontbreken van concordantie in de gespreksvoering leidde wel tot onbegrip bij de patiënt [Holland 2005, Salter 2007].

Er waren geen internationale onderzoeken in de eerste lijn, waarbij er positieve effecten waren van medicatiebeoordeling op klinische uitkomsten als ziekenhuisopnamen en kwaliteit van leven. In Nederland werd bij intermediaire uitkomstmaten zoals FTP's en geschiktheid van medicatie vaak wel een positief effect gezien. Indien medicatiebeoordeling (mede) gericht was op het vereenvoudigen van het medicatieschema kon dit de therapietrouw positief beïnvloeden (Bernsten 2001, Sturgess 2003).

Verpleeghuizen en verzorgingshuizen

Er zijn 5 internationale RCTs geïnccludeerd en 2 Nederlandse observationele onderzoeken. De uitvoering van medicatiebeoordeling in verzorgings- en verpleeghuizen verschilde van die in de eerste lijn. In 6 van de 7 onderzoeken vond geen patiëntgesprek plaats, in 1 onderzoek wel (Zermansky 2006). Het overleg tussen beoordelaars was multidisciplinair van karakter, waarbij een arts, verpleegkundige en een apotheker vaak deel uitmaakten van het team.

In een drietal onderzoeken (Crotty 2004a, Crotty 2004b, Stuijt 2008) verbeterde de MAI-score door medicatiebeoordeling. Mede door onvoldoende power van een aantal onderzoeken vond men geen effect op klinische uitkomstmaten zoals ziekenhuisopnames. In 1 onderzoek verminderde het aantal valincidenten door medicatiebeoordeling (Zermansky 2006).

Ziekenhuizen

Er zijn 5 internationale RCTs geïnccludeerd en 1 Nederlands observationeel onderzoek. In alle internationale onderzoeken werd een gesprek met de patiënt gevoerd, in het Nederlandse onderzoek niet. De uitvoerende apotheker was in alle gevallen een '*clinical pharmacist*' of ziekenhuisapotheker. Bij 4 van de 6 onderzoeken was een klinisch geriater betrokken. Medicatiebeoordeling in ziekenhuizen kon leiden tot positieve effecten op klinische uitkomsten zoals het aantal heropnames (Gillespie 2009) en bijwerkingen (Schmader 2004) alsmede intermediaire uitkomstmaten zoals MAI-score (Hanlon 1996, Spinewine 2007). Er zijn geen onderzoeken gevonden over medicatiebeoordeling in psychiatrische instellingen.

Conclusies

Eerste lijn

Niveau 1	Buitenlands onderzoek laat geen effect zien van medicatiebeoordeling op klinische uitkomstmaten zoals ziekenhuisopnames, mortaliteit en kwaliteit van leven. <i>A1: Kraska 2001, Sorensen 2004, Holland 2005</i>
Niveau 1	Er zijn (zowel in buitenland als Nederland) positieve effecten van medicatiebeoordeling op proces- en intermediaire uitkomstmaten zoals medicatiewijzigingen en 'FarmacoTherapie gerelateerde Problemen' (FTP's). <i>A1: Kraska 2001, Zermansky 2001, Denneboom 2007, Kwint 2011</i>
Niveau 3	Binnen Nederland zijn er aanwijzingen dat medicatiebeoordeling kan leiden tot minder ziekenhuisopnames. <i>C: Leendertse 2010</i>

Verzorgings- en verpleeghuizen

Niveau 1	Buitenlands onderzoek laat geen effect zien van medicatiebeoordeling op klinische uitkomstmaten als ziekenhuisopnamen, mortaliteit en kwaliteit van leven. <i>A1: Roberts 2001, Zermansky 2006</i>
Niveau 2	Medicatiebeoordeling kan leiden tot minder valincidenten. <i>A2: Zermansky 2006</i>
Niveau 1	Er zijn positieve effecten van medicatiebeoordeling op intermediaire uitkomsten zoals 'Medication Appropriateness Index' (MAI). <i>A1: Crotty 2004a, Crotty 2004b</i>
Niveau 3	Binnen Nederland zijn er aanwijzingen dat er positieve effecten zijn van medicatiebeoordeling op intermediaire uitkomsten zoals MAI en FTP's. <i>B: Stuijt 2008, Finkers 2007</i>

Ziekenhuizen

Niveau 1	Medicatiebeoordeling in ziekenhuizen heeft een positief effect op de intermediaire uitkomst MAI. <i>A1: Hanlon 1996, Spinewine 2007</i>
Niveau 2	Medicatiebeoordeling tijdens ziekenhuisopname kan leiden tot minder heropnamen. <i>A2: Gillespie 2009</i>
Niveau 2	Medicatiebeoordeling door een multidisciplinair geriatrisch team kan leiden tot minder bijwerkingen voor niet opgenomen patiënten. <i>A2: Schmader 2004</i>
Niveau 3	Binnen Nederland zijn er aanwijzingen dat er positieve effecten zijn van medicatiebeoordeling op intermediaire uitkomst FTP's. <i>B: van Dijk 2009</i>

Overwegingen

Er zijn niet veel onderzoeken met positieve uitkomsten op klinische 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 individuele behoefte van de patiënt komt nauwelijks naar voren in de onderzoeken. De interventie is daarnaast complex van aard en wordt uitgevoerd in zeer wisselende praktijksituaties, waarbij er vele versturende factoren aanwezig kunnen zijn. 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. Dit kan verklaren waarom er zo weinig bewijs op harde klinische uitkomstmaten gevonden wordt voor medicatiebeoordeling.

Het is opvallend dat in onderzoek de effectiviteit van medicatiebeoordeling lijkt toe te nemen in de volgorde eerste lijn, verzorgings- en verpleeghuizen en ziekenhuizen. Dit verschil zou mogelijk toe te schrijven te zijn aan de aard van de patiëntengroep en aan de opzet van de interventie. Patiënten opgenomen in ziekenhuis, verzorgings- of verpleeghuis hebben een relatief hogere ziektelast dan patiënten in de eerste lijn. Daarnaast kan in onderzoek in ziekenhuizen en opnameklinieken sprake zijn van betere invulling aan de randvoorwaarden voor medicatiebeoordeling. Klinisch geriaters en klinisch farmacologen zijn meer gespecialiseerd in medicatiebeoordelingen er zijn mogelijk minder drempels in het contact tussen beiden ten opzichte van huisartsen en apothekers in de eerste lijn. Ook de beschikbaarheid van laboratoriumgegevens lijkt beter. De opzet van medicatiebeoordeling in ziekenhuizen kan bijdragen tot een betere opzet van medicatiebeoordeling in de eerste lijn.

Een verbeterpunt voor de eerste lijn is de gezamenlijke uitvoering van medicatiebeoordeling door apotheker en huisarts, waarbij een face-to-face overleg plaatsvindt. Bevordering van geïntegreerde eerstelijnszorg lijkt daarbij goede mogelijkheden te bieden om de interdisciplinaire relatie te versterken. Daarnaast zullen ook de klinische kennis en de communicatieve vaardigheden van de apotheker in de eerste lijn meer ontwikkeld moeten worden.

Naarmate de intensiteit van de medicatiebeoordeling toeneemt, zullen ook de kosten toenemen. Er moet naar een optimale balans gezocht worden in kosten, intensiteit van de interventie en effectiviteit.

Geen enkele studie doet onderzoek naar vervolgbeoordelingen. In Nederland adviseert de Inspectie van de Volksgezondheid twee keer per jaar een medicatiebeoordeling voor de verpleeghuizen vanwege het hoge aantal medicatiewijzigingen. Voor deze frequentie is geen 'evidence' gevonden in de gepubliceerde onderzoeken. Zie voor selectie van de patiëntengroep die in de eerste lijn in aanmerking komt voor medicatiebeoordeling de uitgangsvraag over specifieke patiëntenkenmerken (paragraaf 3.2.1).

Aanbevelingen

- Een medicatiebeoordeling is een beoordeling van de farmacotherapie door patiënt (of mantelzorg/verzorgenden), arts en apotheker op basis van een periodieke, gestructureerde, kritische evaluatie van de medische, farmaceutische en gebruiksinformatie. Maatstaf bij de beoordeling zijn de individuele behoeften van een patiënt ten aanzien van zijn of haar geneesmiddelgebruik. Voor een medicatiebeoordeling zijn gegevens nodig over de gebruikte medicatie, (medicatieoverzicht van de apotheek), medische gegevens (medische voorgeschiedenis, (contra)indicaties, intoleranties en meetwaarden) en gegevens van de patiënt (verkregen uit een interview/consult: farmacotherapeutische anamnese). Een medicatiebeoordeling bestaat uit de volgende onderdelen:
 - *farmacotherapeutische anamnese* (gesprek met de patiënt): bespreek op niet oordelende wijze aan de hand van een gestructureerde vragenlijst (zie bijlage 1) het actuele geneesmiddelgebruik, gebruik gerelateerde problemen, ervaringen, zorgen, verwachtingen en overtuigingen van de patiënt met betrekking tot medicatie. Ga daarbij uit van concordantie, een medicatieoverzicht en geneesmiddelverpakkingen die de patiënt thuis heeft liggen (inclusief vrij verkrijgbare middelen).
 - *farmacotherapeutische analyse*: orden de verzamelde gegevens en stel vast welke gegevens ontbreken. Identificeer vervolgens met een gestructureerde methode mogelijke FarmacoTherapie gerelateerde Problemen (FTP's) (zie bijlage 1 en 2).
 - *overleg tussen apotheker en arts* (bij voorkeur mondeling): bespreek ontbrekende gegevens, geconstateerde FTP's en de daarbij horende aanbevelingen en voorstellen voor bijvoorbeeld medicatiewijzigingen. De arts en apotheker stellen samen een farmacotherapeutisch behandelplan met prioritering op en spreken af wie de voorgestelde acties bespreekt met de patiënt en wie deze implementeert. Overleg zo mogelijk met oorspronkelijk voorschrijver bij voorgestelde medicatiewijzigingen.
 - *terugkoppeling naar patiënt*: bespreek in een behandelconsult het gewijzigde farmacotherapeutische plan met de patiënt (en/of diens verzorgende). Stel het plan zo nodig bij aan de hand van de reactie van de patiënt. Houd het aantal wijzigingen per keer beperkt en geef voldoende uitleg over wijziging van medicatie. Geef de wijzigingen ook op schrift mee zodat de patiënt dit desgewenst thuis kan nalezen of bespreken met mantelzorg. Gebruik dit verslag bij voorkeur ook voor communicatie naar andere behandelaars.
 - *follow up*: maak in overleg tussen apotheker en arts afspraken over de controle op en de evaluatie van de afgesproken acties in het farmacotherapeutisch behandelplan. De evaluatie met de patiënt vindt binnen drie maanden na de aanpassingen plaats.

- Volgorde, door wie en wijze van uitvoering van medicatiebeoordeling, is afhankelijk van de individuele situatie van de patiënt, de onderlinge afspraken tussen zorgverleners en de urgentie. Follow up van een medicatiebeoordeling in de tweede lijn, kan bij een goede overdracht ook in de eerste lijn plaats vinden.
- Vervolgbeoordelingen van medicatie vinden in de regel minimaal 1 keer per jaar plaats.
- Geef in de medicatieoverdracht van tweede naar eerste lijn (en omgekeerd) aan wanneer (datum en reden) een medicatiebeoordeling heeft plaats gevonden en wat daarin afgesproken is (en waarom).
- Gebruik een gestructureerde methode (zie bijlage 1) en een actueel patiëntendossier bij de uitvoering van medicatiebeoordeling (zie aanbevelingen uitgangsvraag stopcriteria paragraaf 3.2.3).

3.2.3 Stopcriteria

Inleiding

Geneesmiddelen kunnen zich bij oudere patiënten anders gedragen dan bij andere volwassenen. Dit hangt samen met normale fysiologische veranderingen door veroudering, al dan niet in combinatie met multimorbiditeit en polyfarmacie. Hierdoor kunnen bij oudere patiënten andere, soms onverwachte, farmacologische reacties en bijwerkingen optreden. Het voorspellen van de balans tussen werkzaamheid en veiligheid van geneesmiddelen bij ouderen is daarom anders dan bij jongere volwassenen. Er zijn verschillende instrumenten gepubliceerd met stopcriteria om het kiezen van de beste medicamenteuze behandeling bij ouderen te ondersteunen. Doel van de uitgangsvraag is om te kijken welk instrument met stopcriteria voor de Nederlandse situatie het best onderbouwd en toepasbaar is.

De uitgangsvraag voor het literatuuronderzoek is als volgt geformuleerd:

‘Welke stopcriteria zijn er voor geneesmiddelgebruik bij ouderen vanaf 65 jaar onderzocht en bij welke geneesmiddelen zijn er stopcriteria voor ouderen vanaf 65 jaar beschreven?’

Literatuurbespreking

Beschrijving van verschillende instrumenten met stopcriteria

Met uitzondering van de Nederlandse Polyfarmacie Optimalisatie Methode (POM) bestaan de instrumenten uit expliciete criteria die gebaseerd zijn op het vermijden van medicatie die voor ouderen ongeschikt geacht wordt, de zogenoemde *‘potential inappropriate medication’* (PIM). Voor deze PIM is het veiligheidsrisico bij oudere patiënten hoger dan het verwachte en gewenste klinisch effect. Elk instrument heeft eigen criteria om geneesmiddelen aan te duiden als PIM voor ouderen. De verschillende instrumenten zijn in vrijwel alle gevallen tot stand gekomen met de Delphi consensus methode (Day 2005) en hebben elk hun eigen beperkingen. Zie bijlage 3.4 voor een tabel met chronologisch overzicht van de verschillende instrumenten die ontwikkeld zijn om het geneesmiddelgebruik bij oudere patiënten te evalueren. Hieronder volgt een beschrijvend overzicht.

Beers-criteria: expliciete criteria die in 1991 in de VS ontwikkeld zijn om het geneesmiddelgebruik bij kwetsbare oudere patiënten te evalueren (Beers 1991). Met behulp van Delphi consensus werden lijsten opgesteld van geneesmiddelen die door verschillende specialisten ongeschikt bevonden werden voor gebruik door kwetsbare ouderen in verpleeghuizen. Op lijst 1 staan geneesmiddelen die onafhankelijk van de klinische uitgangspositie van de patiënt als PIM aangemerkt zijn, op lijst 2 staan geneesmiddelen die

alleen in bepaalde klinische situaties ongewenst zijn bij kwetsbare ouderen. In 1997 (Beers 1997) en in 2003 (Fick 2003) zijn deze lijsten herzien. Na de zoekdatum is in 2012 een nieuwe aanpassing van de Beerscriteria verschenen die in deze richtlijn niet verwerkt is. Uit een onderzoek uit 2005 blijkt dat de in Nederland het meest frequent bij ouderen voorgeschreven geneesmiddelen van de Beerslijst nitrofurantoïne, langwerkende benzodiazepinen, amitriptyline, promethazine en cimetidine zijn. Temazepam en zolpidem blijken het meest frequent in te hoge dosering te worden voorgeschreven bij ouderen. De NSAIDs zijn de vaakst voorgeschreven gecontra-indiceerde geneesmiddelen bij ouderen met een historie van gastro-intestinale ulceraties (Van der Hooft 2005). De Beerslijst bevat geen criteria om het ontbreken van gewenste medicatie te onderzoeken.

McLeod's criteria/IPET (*Improving Prescribing in the Elderly Tool*): expliciet screeningsinstrument voor de identificatie van PIM's, dat ontwikkeld is in Canada in 1997 (McLeod 1997). Het instrument geeft een overzicht van een aantal bij ouderen absoluut gecontra-indiceerde geneesmiddelen en mogelijke contra-indicaties en voorzorgen bij oudere patiënten. In 2000 is dit instrument in Canada gevalideerd in prospectief geriatrisch onderzoek tot de IPET (Naugler 2000). Het instrument bevat geen criteria om het ontbreken van gewenste medicatie te onderzoeken.

Rancourt criteria: 111 expliciete criteria die in Quebec door een geriatrisch research team ontwikkeld zijn voor ouderen die in een instelling langdurige zorg ontvangen. De criteria zijn gebaseerd op Beerscriteria 1997 en de McLeod criteria en geven naast ongewenste geneesmiddelen bij ouderen ook ongewenste gebruiksduur en doseringen aan, naast interacties (Rancourt 2004). Deze uitgebreide lijst met criteria waarbij de geneesmiddelen per groep en ATC-code gerangschikt zijn is te raadplegen op internet (<http://www.biomedcentral.com/content/supplementary/1471-2318-4-9-S1.xls>). Het instrument bevat geen criteria om het ontbreken van gewenste medicatie te onderzoeken.

Laroche/ Lechevallier: is in Frankrijk als een algemeen instrument ontwikkeld voor artsen om een juiste geneesmiddelkeus te maken bij oudere patiënten (Lechevallier 2005; Laroche 2007). De eerste versie van Lechevallier is een aan de Franse situatie aangepaste Beerslijst (Lechevallier 2005). De lijst van Laroche uit 2007 gaat uit van de in Frankrijk gebruikelijke geneesmiddelen en doet ook aanbevelingen bij de meest gebruikelijke multimorbiditeit. Dubbelmedicatie wordt hierin ook als ongewenst meegenomen maar criteria om het ontbreken van medicatie te onderzoeken, ontbreken.

START/ STOPP criteria: is een door Ierse klinische geriaters ontwikkelde expliciete screeningslijst (Gallagher 2008b; Gallagher 2009). Het instrument bestaat uit:

- een *Screening Tool to Alert doctors to Right (i.e. appropriate, indicated) Treatment* (START): een lijst met 22 evidence-based voorschrijfindicatoren bij veelvoorkomende aandoeningen bij ouderen. Deze lijst wijst ook op het ontbreken van gewenste medicatie: *Potential Errors of Omissions* (PEOs).
- een *Screening Tool of Older Peoples' Prescriptions* (STOPP): een gevalideerde lijst met 65 klinisch significante criteria voor PIMs bij oudere patiënten, geclassificeerd naar fysiologisch systeem. Bij elk criterium staat een concrete verklaring waarom een voorschrift potentieel *inappropriate* is.

Verschillende onderzoekers hebben de criteria toegepast op de gegevens (medicatielijsten, gegevens over multimorbiditeit, lab-waarden, bloeddruk en ECG) van 100 oudere patiënten (> 65 jaar) met een spoedopname in een algemeen ziekenhuis. Hieruit kwamen slechts kleine verschillen naar voren tussen de uitkomsten van de verschillende onderzoekers

(gemiddelde kappa coëfficiënt STOPP 0,75, START 0,68) (Gallagher 2008b). De reproduceerbaarheid is ook getest tussen verschillende apothekers werkzaam in openbare apotheken en verschillende apothekers werkzaam in ziekenhuizen. Ook hieruit bleek slechts een kleine variatie in uitkomsten (gemiddelde kappa coëfficiënt voor apothekers werkzaam in openbare apotheek respectievelijk ziekenhuis waren voor STOPP 0,89 respectievelijk 0,88 en voor START 0,91 respectievelijk 0,90) (Ryan 2009). Deze gegevens zijn in overeenstemming met onderzoek naar de reproduceerbaarheid van de STOPP/START criteria in verschillende Europese landen (Gallagher 2008b, Gallagher 2009).

Winit-Watjana Criteria: lijst met expliciete criteria uit Thailand. De auteurs van deze lijst geven de voorkeur aan de term '*high-risk-medications*' in plaats van PIMs omdat er altijd individuele omstandigheden kunnen zijn die het voorschrijven van een PIM toch ondersteunen. Deze afweging op patiëntniveau moet beargumenteerd afwijken mogelijk maken. De criteria bestaan uit 77 praktische aanbevelingen die rekening houden met hoog risico medicatie bij multimorbiditeit en met potentiële bijwerkingen en interacties (Winit-Watjana 2007). Criteria voor ondergebruik, contra-indicaties en voorzorgen en ongewenste therapieduur ontbreken.

Norgep-criteria: Europese criteria met de klinisch meest relevante criteria voor farmacologisch ongeschikte geneesmiddelen voor ouderen in de eerste lijn. Ze bestaan uit een lijst met 21 geneesmiddelen (of dosering) die niet geschikt zijn voor ouderen en 15 interacties die bij ouderen voorkomen moeten worden (Rognstad 2009). Criteria voor ondergebruik, contra-indicaties en ongewenste therapieduur ontbreken.

Polyfarmacie Optimalisatie Methode (POM): Dit is een voorbeeld van een impliciet instrument, een praktisch stappenplan, ontworpen als hulpmiddel voor de Nederlandse huisarts. De effectiviteit van de POM is eenmalig onderzocht bij 45 huisartsen. Het percentage juiste beslissingen (in vergelijking met de beslissingen van een expertpanel van 3 klinisch geriateren) steeg bij de huisartsen van 34,7% in casuïstiek waarbij geen POM gebruikt werd naar 48,1% in casuïstiek waarbij wel gebruik gemaakt werd van POM (Drenth 2009).

Resultaten onderzoek naar het vóórkomen van potentieel ongewenste medicatie bij ouderen
Het voorschrijven van PIMs komt veel voor bij ouderen vanaf 65 jaar, zowel in VS als in Europa. Cijfers variëren grofweg van ruim 10% bij thuiswonenden tot ruim 40% bij bewoners van verpleeghuizen (Gallagher 2007; Bilyeu 2011; Chang 2010; Locatelli 2010; Bongue 2009; Caughey 2009; Lapi 2009; Carey 2008; Hosia-Randell 2008; Schuler 2008; Radosevic 2007; De Wilde 2007; Fialova 2005; Lechevallier-Michel 2005; Rancourt 2004; Zhan 2001; Onder 2003; Aparasu 2000). De cijfers zijn afhankelijk van de samenstelling van de populatie en van de criteria die men voor het vaststellen van een PIM hanteert (Beers 1991, 1997 of 2003 of McLeod of STOPP). Daarnaast vertonen de cijfers grote internationale verschillen (Locatelli 2010). Verschillende onderzoeken naar het aantal PIMs bij oudere patiënten met een ongeplande opname in een ziekenhuis in de VS tonen vergelijkbare cijfers (Hale 2008). In een prospectief observationeel onderzoek bij 124 ouderen vanaf 65 jaar (gemiddelde leeftijd 75 jaar) die gemiddeld 8 tot 9 geneesmiddelen chronisch gebruikten en die de spoedeisende afdeling van een stedelijk tertiair ziekenhuis bezochten had 29% minimaal één PIM. Van de voorschriften die op de spoedeisende hulp werden uitgeschreven was 16% een PIM (Nixdorff 2008). In een Canadees onderzoek had bijna 55% van de oudere verpleeghuisbewoners met langdurige zorg een PIM (volgens Beers 1997 en McLeod 1997). Van de patiënten die geneesmiddelen gebruikten had ongeveer 34% een

geneesmiddelinteractie, 24% gebruikte de geneesmiddelen langer dan geadviseerd in richtlijnen, 15% gebruikte geneesmiddelen die geen eerste keus zijn bij ouderen en 10% gebruikte een voor ouderen te hoge dosering (Rancourt 2004).

Uit een Europees retrospectief cross-sectioneel onderzoek bij ouderen in verzorgingshuizen bleken grote verschillen tussen verschillende Europese landen. Nederland scoorde laag in PIMs volgens de Beerscriteria 2003 13% en volgens de McLeodcriteria 1997 8%. Alleen Denemarken scoorde lager respectievelijk 5% en 3% (Fialova 2005). In een Nederlands onderzoek in computerbestanden van 150 Nederlandse huisartsenpraktijken was het 1-jaarsrisico op tenminste 1 PIM (volgens Beerscriteria 2003) voor thuiswonenden ouderen vanaf 65 jaar, in de periode tussen 1997 en 2001 tussen de 19 en 20% (Van der Hooft 2005). De meest voorkomende PIM's in dit Nederlands onderzoek waren nitrofurantoïne, langwerkende benzodiazepinen, amitriptyline, promethazine en cimetidine. In dit onderzoek werden temazepam en zolpidem het meest frequent in te hoge dosering voorgeschreven en de NSAIDs werden het vaakst voorgeschreven bij patiënten bij wie deze gecontra-indiceerd zijn (patiënten met gastro-intestinale ulceraties in de anamnese).

In een Amerikaans retrospectief cross-sectioneel onderzoek werden 100 ouderen (gemiddelde leeftijd 78 jaar) met een ziekenhuisopname (> 48 uur en < dan 30 dagen; gemiddeld 6,9 dag) en een gemiddeld geneesmiddelgebruik bij ontslag uit het ziekenhuis van 10,5 geneesmiddelen per dag onderzocht. 41% had volgens de Beers 2003 criteria een PIM, onafhankelijk van de aanwezige multimorbiditeit. Er was sprake van veel multimorbiditeit (urinerweginfecties, infectie aan luchtwegen, ziekte van Parkinson, ziekte van Alzheimer, hypothyroïdie, dyslipidemie, depressie). De meest voorkomende PIMs waren het gebruik van klassieke antihistaminica, anticholinerg werkende geneesmiddelen, benzodiazepinen en opioïden. Volgens de Beers 2003 criteria had 84% van de gesignaleerde PIMs een hoog risico (Hale 2008).

Resultaten onderzoek naar de gevolgen van potentieel ongewenste medicatie bij ouderen

Er is wereldwijd veel onderzoek gedaan bij kwetsbare ouderen naar de mogelijke gevolgen van het voorschrijven van PIMs. Daarbij werd gekeken naar de associatie tussen het volgens de verschillende instrumenten voorschrijven van PIMs en diverse uitkomstmaten zoals het optreden van FTPs, kosten en ziekenhuisopnames. Hieronder volgt een overzicht.

Beerscriteria

Er zijn vier verschillende versies van de Beerscriteria gepubliceerd: Beerslijst 1991, 1997 en 2003 en 2012. Met de laatste versie van de Beerscriteria is nog geen onderzoek gepubliceerd. Een systematische review uit 2007 geeft een overzicht van 18 onderzoeken die tussen oktober 1991 en oktober 2006 met de Beerscriteria gepubliceerd zijn (Jano 2007). Door heterogeniteit in onderzoeksopzet, patiëntenpopulatie, gebruikte versie van de Beerslijst en uitkomstmaten was het niet mogelijk om een meta-analyse te maken. De enkele onderzoeken die de associatie onderzochten tussen verschillende uitkomstmaten en de Beerscriteria 1991 vonden geen associatie. Verreweg de meeste onderzoeken die in de systematische review werden meegenomen, onderzochten de associatie tussen de Beerscriteria 1997 en verschillende uitkomstmaten. In geen van de onderzoeken die keken naar associatie tussen mortaliteit en het gebruik van geneesmiddelen die volgens Beers 1997 niet geschikt zijn voor ouderen, werd deze associatie aangetoond. Gebruik van volgens de Beerslijst 1997 ongeschikte geneesmiddelen door ouderen is in twee derde deel van de onderzoeken geassocieerd met toename van kosten en FarmacoTherapie gerelateerde Problemen (FTP). Andere uitkomstmaten leverden evenveel positieve als negatieve associaties op zodat het niet mogelijk is een conclusie te trekken. Als verschillen in de

patiëntenpopulatie werden meegenomen zag men alleen bij thuiswonenden een associatie tussen gebruik van PIM's en ziekenhuisbezoek. Vier onderzoeken keken naar de associatie tussen gebruik van geneesmiddelen van de Beerslijst 2003. In 1 onderzoek vond men een associatie met optreden van FTPs, geen van de andere uitkomstmaten gaf een associatie (mortaliteit, duur van de ziekenhuisopname, gezondheid gerelateerde kwaliteit van leven en verhuizing naar verpleeghuis).

Een Amerikaans retrospectief cohortonderzoek vond dat gebruik van een PIM (volgens Beers 2003) geassocieerd was met een toename van 31% in de kans op opname in een *nursing home* (RR 1,31;99% BI 1,26-1,36) (Zuckerman 2006). Deze associatie kan verklaard worden uit het feit dat patiënten die worden opgenomen in een *nursing home* zieker zijn waardoor zij ook meer geneesmiddelen krijgen voorgeschreven met een grotere kans op een PIM. In een later verschenen retrospectief cohortonderzoek bij 17.971 thuiswonende Amerikaanse ouderen vanaf 65 jaar (gemiddelde leeftijd 73,5 jaar) gebruikte 40% tenminste een PIM en bijna 14% 2 of meer PIM's volgens de Beerscriteria 2003 (Fick 2008). De meest voorkomende PIM (bijna 10%) was gebruik van uitsluitend oestrogenen zonder progestagenen. Van de ouderen met minimaal een PIM had 14,3% een geneesmiddel gerelateerd probleem binnen 30 dagen na start van een nieuw geneesmiddel (volgens ICD-9-codes) ten opzichte van 4,7% in de groep zonder PIM ($p < .001$). Elk type FTP kwam in de groep met PIMs vaker voor dan in de groep zonder PIMs. Dit resulteerde in significant hogere kosten bij de groep met PIMs.

In een onderzoek in Taiwan vond men dat zowel het aantal doktersbezoeken als het aantal spoedvisites aan het ziekenhuis en het aantal ziekenhuisopnames significant hoger was bij ouderen vanaf 65 jaar met een PIM volgens de Beerscriteria 2003 (respectievelijk 30,78 versus 16,57; $p < 0,001$ en 0,27 versus 0,15; $p < 0,001$ en 0,46 versus 0,27; $p < 0,001$) (Lai 2009).

Conclusie. Het meeste onderzoek is uitgevoerd met de Beerslijst 1997. Gebruik van volgens deze Beerslijst ongeschikte geneesmiddelen door ouderen is in twee derde van de onderzoeken geassocieerd met toename van FTPs en kosten. Onderzoek met Beerscriteria 2003 geeft een zelfde beeld. Er is geen associatie vastgesteld met mortaliteit. Voor thuiswonenden is er wel een associatie vastgesteld met toename van ziekenhuisbezoek.

START/ STOPP-criteria

Bij het opstellen van de STOPP-lijst werd een vergelijkend onderzoek uitgevoerd naar aantal PIMs en gerelateerde bijwerkingen bij patiënten met een acute geriatrie opname in Ierland. Bij 13% van de patiënten was sprake van FTP door PIM. Van deze problemen werd 48% veroorzaakt door PIM volgens de criteria van de Beerslijst en 91% door PIM volgens de STOPP-criteria (Gallagher 2008a).

In een Amerikaans retrospectief onderzoek bij 111 ouderen vanaf 70 jaar die langer dan drie dagen werden opgenomen in ziekenhuis bleek geen verschil in aantal STOPP/START-criteria bij opname versus ontslag uit ziekenhuis dan wel bij eerste follow up bezoek aan de kliniek (Pyszka 2010). Het meest voorkomende STOPP-criterium was geneesmiddelen die zonder indicatie chronisch werden gebruikt; bij opname 37%, bij ontslag 43% en bij eerste follow up 40%. Een andere veel voorkomende PIM was gebruik van > 150 mg acetylsalicylzuur per dag, respectievelijk 21% (opname), 18% (ontslag) en 22% (eerste follow up). De meest voorkomende START-criteria waren het ontbreken van statines, van ACE-remmers bij hartfalen en van vitamine D bij patiënten met osteoporose (Pyszka 2010).

Uit patiëntengegevens van drie Ierse huisartsenpraktijken van 1329 thuiswonende ouderen (vanaf 65 jaar; gemiddelde leeftijd 74,9 jaar) heeft men het aantal PIMs bepaald aan de hand van Beerscriteria en vergeleken met het aantal PIMs aan de hand van de STOPP-lijst. Het gemiddelde aantal geneesmiddelen dat de patiënten gebruikten was 5 (range van 1-19).

Volgens de Beerslijst waren er 286 PIMs bij 18,3% van de patiënten, volgens de STOPP-lijst waren er 346 PIMs bij 21,4% van de patiënten (Ryan 2009). Volgens de START-lijst waren er 333 PEOs bij 22,7% patiënten. De medicatie die ontbrak was vooral lage dosering acetylsalicylzuur, calcium- en vitamine D-supplementen, statines, ACE-remmers en metformine (Ryan 2009). De Beerslijst bevat geen criteria om het ontbreken van gewenste medicatie te onderzoeken. Omdat uit onderzoek blijkt dat het aantal PIMs volgens STOPP meer geassocieerd is met FTPs dan het aantal PIMs volgens Beers (Gallagher 2008a), zal toepassing van STOPP meer relevante signalen opleveren dan toepassing van Beerslijst. Een cross-over-onderzoek bij 150 ouderen vanaf 69 jaar in Madrid in een geriatrische kliniek (gemiddelde leeftijd 81,5 jaar), een 'eerstelijns-kliniek' (gemiddelde leeftijd 78,8 jaar) en een privé verpleeghuis (gemiddelde leeftijd 84,5 jaar) liet zien dat door toepassing van de STOPP-criteria meer PIMs gevonden werden dan door toepassing van de Beerslijst (47% versus 23%, $p < 0,001$) (Conejos Miquel 2010). Ook het aantal patiënten met 2 of meer PIMs was hoger als gebruik gemaakt wordt van STOPP-lijst (16%) dan van de Beerslijst (5%, $p = 0,003$). Daarnaast liet toepassing van de START-lijst zien dat 28% van de patiënten in de eerstelijns-kliniek, 54% van de patiënten in de geriatrische kliniek en 46% van de patiënten in het nursing home niet de geneesmiddelen ontving die zij volgens de richtlijnen behoorden te ontvangen (Conejos Miquel 2010).

In een retrospectieve Ierse nationale studie onder 338.801 ouderen vanaf 70 jaar (62% ≥ 75 jaar) in 2007 had 36% van de ouderen een of meer PIM's (Cahir 2010). De meest voorkomende PIM (17%) was protonpompremmers in maximale therapeutische dosering gedurende meer dan 8 weken, gevolgd door gedurende meer dan 3 maanden NSAIDs (9%), meer dan één maand langwerkende benzodiazepinen (5%) en dubbelmedicatie (5%). De belangrijkste determinant voor een PIM was polyfarmacie (lineair kwadratisch stijgend met het aantal geneesmiddelklassen). De geschatte kosten voor PIMs waren in Ierland bijna 40 miljoen euro per jaar (9% van totale farmaceutische uitgaven bij patiënten vanaf 70 jaar).

Er is geen onderzoek naar de relatie tussen de andere criteria en uitkomstmaten gevonden.

Conclusie. Uit onderzoek blijkt dat het aantal PIMs volgens STOPP meer geassocieerd is met FTPs dan het aantal PIMs volgens Beers (Gallagher 2008a). Ook worden door toepassen van de STOPP-criteria meer PIMs gevonden dan door toepassing van de Beerslijst (Ryan 2009, Conejos Miquel 2010). Deze conclusie is in overeenstemming met de conclusie van een later verschenen systematisch literatuur onderzoek naar gepubliceerde stopcriteria (Dimitrow 2011). De belangrijkste determinant voor het optreden van PIM was polyfarmacie. Er is geen associatie vastgesteld met mortaliteit.

Onderzoek naar het staken van chronische medicatie

In de literatuur zijn onderzoeken naar de effecten van staken van chronische medicatie moeilijk terug te vinden door het ontbreken van een unieke, algemeen geaccepteerde zoekterm. De zoekterm '*medication withdrawal*' leverde vooral veel niet-relevante trials op. Iyer stelt daarom voor nieuw onderzoek naar het staken van chronische medicatie bij ouderen te coderen met '*deprescribing*' als zoekterm (Iyer 2008).

Er zijn twee systematische literatuuroverzichten gevonden van onderzoeken naar de effecten van staken van chronische medicatie bij ouderen (Ostini 2011, Iyer 2008). Daaruit blijkt dat het meeste onderzoek gedaan is naar stoppen met benzodiazepinen, diuretica en andere antihypertensiva en naar stoppen van antipsychotica bij ouderen met dementie. Van deze onderzochte geneesmiddelen komen benzodiazepinen in verband met een grotere kans op valincidenten voor op vrijwel alle lijsten met stopcriteria voor ouderen met multimorbiditeit.

Het onderzoek van Ostini geeft een overzicht van de verschillende stop-strategieën voor medicatie waarvoor geen indicatie meer is (Ostini 2011). Er zijn zeer verschillende interventies onderzocht. Vooral de op de patiënt gerichte interventies waarbij de patiënt

actief betrokken werd bij het stopproces zijn effectief, naast schriftelijke herinneringen aan voorschrijvers, voorlichtingsmateriaal voor patiënten en direct consultcontact tussen patiënt en voorschrijver.

Het systematische overzicht van Iyer (31 onderzoeken, 8972 patiënten van 65 jaar en ouder) beschrijft 16 onderzoeken naar staken van psychofarmaca (n=1184) (vooral benzodiazepinen, en antipsychotica), 9 observationele onderzoeken naar staken van antihypertensiva (inclusief diuretica) (n=7188), 4 RCTs naar het staken van diuretica (n=448), 1 onderzoek naar staken van nitraten en 1 naar staken van digoxine (Iyer 2008). De onderzoeken vertoonden grote verschillen in opzet, duur en wijze van selectie van patiënten. Door afbouwen van psychofarmaca verbeterde de cognitie en verminderde het aantal valincidenten. De onderzoeken naar afbouwen van antipsychotica betroffen onderzoeken bij opgenomen patiënten met dementie. Na het staken van antihypertensiva bleven in de verschillende onderzoeken een wisselend aantal van 20-85% van de patiënten normotensief en was er geen sprake van toename van mortaliteit (gemeten tot 5 jaar na staken). Diuretica konden bij de meerderheid van de patiënten zonder hartfalen met succes worden afgebouwd.

Garfinkel heeft een Good Palliative –Geriatric Practice algoritme ontwikkeld voor het staken van (niet-van-levensbelang zijnde) medicatie bij ouderen met multimorbiditeit (Garfinkel 2010). Met behulp van dit algoritme kon 58% van de medicatie bij 70 thuiswonende ouderen worden gestaakt (gemiddelde leeftijd 82,8 jaar, 61% had 3 of meer aandoeningen, gemiddeld werden 7,7 geneesmiddelen gebruikt, follow up 19 maanden). Dit kwam overeen met gemiddeld 4,4 geneesmiddelen die per oudere gestaakt werden. Van de gestaakte medicatie werd later slechts 2% weer gestart door terugkomen van de klachten en oorspronkelijke indicatie. Uiteindelijk werd succesvol staken bereikt in 81% van de gevallen. 88% van de ouderen rapporteerde globale gezondheidsverbetering na staken, Het staken van de medicatie was niet geassocieerd met het optreden van bijwerkingen of dood.

Conclusies

Niveau 1	De validiteit, reproduceerbaarheid en toepasbaarheid van de stopcriteria zoals beschreven in Beerslijst, Mc Leodcriteria (IPET), Rancourtcriteria, criteria van Laroche/Chevallier, de START/STOPP-criteria, de criteria van Winit Watjana en van Norgep zijn in verschillende landen aangetoond, echter niet in Nederland. <i>A1: Beers 1991, Beers 1997, Fick 2003, Mc Leod 1997, Naugler 2000, Rancourt 2004, Laroche 2007, Gallagher 2008, Gallagher 2009, Winit Watjana 2007, Rognstad 2009, Dimitrow 2011</i>
Niveau 1	Ouderen gebruiken regelmatig geneesmiddelen die voor hen volgens de stopcriteria potentieel ongeschikt zijn. Cijfers variëren van grofweg ruim 10% van de zelfstandig wonende ouderen tot ruim 40% van de bewoners van verpleeghuizen. <i>A1: Gallagher 2007, Cahir 2010, Chang 2010, Locatelli 2010, Bongue 2009, Caughey 2009, Lapi 2009, Carey 2008, Fick 2008, Hosia-Randell 2008, Schuler 2008, Radosevic 2007, De Wilde 2007, Fialova 2005, Lechevallier-Michel 2005, Rancourt 2004, Zhan 2001, Onder 2003, Aparasu 2000</i>
Niveau 1	Het gebruik van Potential Inappropriate Medication (PIM) volgens de Beerscriteria en volgens de STOPP-criteria is geassocieerd met toename van FTPs en kosten. <i>A1: Lai 2009, Fick 2008, Jano 2007, Gallagher 2008, Cahir 2010, Conejos Miquel</i>

	<i>2010, Ryan 2009</i>
Niveau 2	Het aantal Potential Inappropriate Medication (PIMs) volgens de STOPP-criteria is waarschijnlijk meer geassocieerd met FTPs dan het aantal PIMs volgens de Beers criteria. <i>A2: Gallagher 2008a</i>
Niveau 4	START/STOPP-criteria lijken van de tot nu toe gepubliceerde gevalideerde, reproduceerbare en praktisch toepasbare screeningsinstrumenten het meest relevant als steun bij het kiezen van de beste medicamenteuze behandeling bij ouderen met polyfarmacie in Nederland. <i>D: Gallagher 2008b, Mening van kerngroep</i>
Niveau 1	Vooraf patiënt gerichte interventies waarbij de patiënt actief betrokken wordt bij het stopproces zijn effectief, naast schriftelijke herinneringen aan voorschrijvers, voorlichtingsmateriaal voor patiënten en direct consultcontact tussen patiënt en voorschrijver. <i>A1: Ostini 2011</i>
Niveau 1	Antihypertensiva zijn in onderzoek zonder schade afgebouwd bij oudere patiënten. <i>A1: Iyer 2008</i> Benzodiazepinen zijn in onderzoek zonder schade afgebouwd bij oudere patiënten. <i>A1: Iyer 2008</i> Antipsychotica zijn in onderzoek zonder schade afgebouwd bij oudere patiënten met dementie. <i>A1: Iyer 2008</i>
Niveau 1	Staken van benzodiazepinen bij oudere patiënten en antipsychotica bij oudere patiënten met dementie gaat gepaard met verbetering van cognitieve functies en afname van valincidenten. <i>A1: Iyer 2008</i>
Niveau 3	Door het toepassen van het Good Palliative –Geriatric Practice algoritme kan niet-essentiële medicatie bij ouderen met multimorbiditeit veilig worden gestaakt. <i>C: Garfinkel 2010</i>

Overwegingen

De balans tussen effectiviteit van geneesmiddelen en het optreden van bijwerkingen is bij ouderen niet goed onderzocht. De ervaring leert dat deze balans in negatieve richting verschuift bij het stijgen van de leeftijd. In de literatuur zijn onderzoeken naar de effecten van staken van chronische medicatie bij ouderen moeilijk terug te vinden door het ontbreken van een unieke algemeen geaccepteerde zoekterm. De meeste onderzoeken zijn uitgevoerd naar afbouwen van antihypertensiva en benzodiazepinen en naar staken van antipsychotica bij ouderen met dementie. Er is maar weinig onderzoek naar de effecten van staken op klinische uitkomsten bij ouderen met multimorbiditeit.

Geen van de gepubliceerde stopcriteria voldoet volledig aan het gewenste instrument waarbij specifieke patiëntkenmerken en multimorbiditeit bepalen welke geneesmiddelen in de Nederlandse praktijk wel en welke beter niet aan de oudere patiënt gegeven kunnen worden. Er is veel onderzoek naar de Beerscriteria, maar een groot deel van de vermelde geneesmiddelen is in Nederland niet op de markt of wordt nauwelijks voorgeschreven. Daarnaast vermeldt de lijst uit 2003 ook geneesmiddelen die volgens Nederlandse richtlijnen, afhankelijk van specifieke patiëntkenmerken wel geadviseerd worden bij ouderen (zoals nitrofurantoïne, dipyridamol, amiodaron en bisacodyl). Ook ontbreken in de Beerscriteria verschillende belangrijke PIMs zoals de NSAIDs en benzodiazepinen.

De START/STOPP is een gevalideerd, betrouwbaar en praktisch toepasbaar screeningsinstrument die van de tot nu toe gepubliceerde expliciete instrumenten het meest geschikt lijkt ter ondersteuning van het kiezen van de beste medicamenteuze behandeling bij ouderen met multimorbiditeit. Het aantal PIMs volgens de STOPP-criteria is meer geassocieerd met het optreden van FTPs dan het aantal PIMs volgens de Beerscriteria. Toepassing van de STOPP-criteria zal daarom naar verwachting meer relevante signalen op leveren dan toepassing van de Beerscriteria. Echter ook de STOPP-criteria zijn niet zonder meer toepasbaar in de Nederlandse situatie. Een aan de Nederlandse situatie aangepaste en gedegen gevalideerd instrument waarin de in Nederland bruikbare en klinisch relevante criteria van de andere lijsten gecombineerd worden lijkt het meest zinvol (zie bijlage 2). Gebruik van tabellen met een beperkt aantal klinisch relevante criteria kan artsen en apothekers houvast geven waardoor zij bij deze kwetsbare patiëntengroep een betere inschatting kunnen maken van de verwachte balans tussen werkzaamheid en veiligheid van geneesmiddelen. Deze tabellen kunnen via een interactief instrument gebruikt worden bij het medicatiebeoordelingsoverleg tussen arts en apotheker. Belangrijk uitgangspunt is dat de arts op de hoogte is van het volledig patiëntendossier. Op basis van eerdere patiëntervaringen op geneesmiddeltherapie, levensverwachting en andere patiëntkenmerken kan men gemotiveerd (en gedocumenteerd) afwijken van de lijst. Om deze reden heeft het hanteren van verbodsjijsten niet de voorkeur van de kerngroep, maar voelt men meer voor het hanteren van een soort waarschuwingssysteem.

Aanbevelingen

- Een waarschuwingssysteem heeft de voorkeur boven het hanteren van verbodsjijsten voor geneesmiddelgebruik bij ouderen vanaf 65 jaar. Op grond van specifieke patiëntkenmerken kunnen er argumenten zijn om toch voor een risicogeneesmiddel te kiezen.
- Een aan de Nederlandse situatie en richtlijnen aangepaste versie van de START/STOPP-criteria heeft de voorkeur ter ondersteuning van de keuze van de beste medicamenteuze behandeling voor ouderen met polyfarmacie (zie bijlage 2).
- Stem zo mogelijk het afbouwen van chronische medicatie af met de verwachtingen en wensen van de patiënt en betrek de patiënt (of mantelzorger/verzorgenden) actief bij het stopproces.
- Overweeg de indicatie bij voorschrijven van benzodiazepinen (inclusief herhaalreceptuur), voorkom bij voorkeur chronisch gebruik en bouw bij voldoende motivatie van patiënt (of mantelzorger/verzorgenden) chronisch gebruik af.
- Bouw in nauw overleg met de omgeving en verzorgenden zo mogelijk chronisch gebruik van antipsychotica af bij ouderen met dementie.
- Ga jaarlijks de indicatie en balans van voor- en nadelen na van chronisch gebruik van antihypertensiva bij de oudere en overweeg een stoppoging bij een ongunstige balans

(zoals bij ontbreken van een indicatie, of als bijwerkingen zoals orthostatische hypotensie of vallen optreden).

3.2.4 Effectiviteit en bijwerkingen geneesmiddelen

Inleiding

Richtlijnen doen regelmatig aanbevelingen over geneesmiddelgebruik. Doel van deze uitgangsvraag is om na te gaan in hoeverre de balans tussen werkzaamheid en veiligheid van de in richtlijnen geadviseerde geneesmiddelen onderzocht is bij ouderen met multimorbiditeit. Eerst worden de criteria beschreven die zijn gebruikt bij de selectie van relevante onderzoeken. Vervolgens worden de bevindingen met betrekking tot de onderzochte geneesmiddelengroepen kort samengevat. Voor de zoekstrategie en beschrijving van de onderzoeken in evidence tabellen wordt verwezen naar bijlage 4.4.

De uitgangsvraag voor het literatuuronderzoek is als volgt geformuleerd:

‘Van welke geneesmiddelen die in Nederland gebruikt worden bij cardiovasculaire aandoeningen, depressie, diabetes mellitus en COPD zijn bij ouderen vanaf 65 jaar met multimorbiditeit (en/of polyfarmacie) de effectiviteit en bijwerkingen bekend?’

Methode

Onderzoeken met de volgende criteria zijn meegenomen bij de literatuurbespreking:

- inclusie patiënten met leeftijd \geq 65 jaar of gemiddelde leeftijd \geq 70 jaar;
- er is sprake van multimorbiditeit of polyfarmacie;
- onderzoek naar de effecten van de volgende geneesmiddelgroepen:
 - o ACE-remmers
 - o angiotensine II-antagonisten
 - o bètablokkers
 - o statines
 - o antidepressiva
 - o bloedglucoseverlagende middelen
 - o geneesmiddelen bij COPD.

Bij de selectie van literatuur zijn geen ‘reviews’ of ‘overzichtsartikelen’ opgenomen. Wel werd oorspronkelijk onderzoek, waaraan werd gerefereerd in reviews, geselecteerd op basis van de criteria in de uitgangsvraag.

De geneesmiddelgroepen voor deze uitgangsvraag zijn gekozen omdat het bij de doelgroep van deze richtlijn veel voorgeschreven middelen betreft die gebruikt worden voor indicaties waarvoor nationale richtlijnen beschikbaar zijn. Veel onderzoek naar de effecten van medicamenteuze bloeddrukverlaging zijn verricht met combinatietherapie. Dit betreft vooral onderzoek waarbij ACE-remmers of bètablokkers onderdeel van de therapie zijn. Omdat het effect van deze therapie niet kan worden gekoppeld aan 1 geneesmiddelgroep, zijn deze onderzoeken niet opgenomen in het literatuuronderzoek.

Om te komen tot een oordeel op geneesmiddelgroepsniveau is het aantal onderzochte middelen en de aanwezige bewijskracht beoordeeld, waarbij als (arbitraire) grens voor voldoende evidence is aangehouden dat er voor meerdere middelen uit een geneesmiddelgroep bewijs aanwezig moet zijn en dat er ten aanzien van de bewijskracht (minimaal) 2 onderzoeken van A2 niveau aanwezig moeten zijn (waarbij twee onderzoeken van niveau B gelden als 1 onderzoek van niveau A2).

Literatuurbespreking

ACE-remmers:

- De effectiviteit van ACE-remmers bij (systolisch) hartfalen is voldoende onderzocht: A2 (enalapril), A2 (captopril, trandolapril, enalapril, ramipril) en 4x B (ACE-remmers, niet gespecificeerd), behalve bij de groep 'oudere' ouderen (> ongeveer 80 jaar).
- De effectiviteit van ACE-remmers bij diastolisch hartfalen is onvoldoende onderzocht (1x A2, 1x C).
- De effectiviteit van ACE-remmers bij andere indicaties is niet onderzocht.
- Ten aanzien van de bijwerkingen/ veiligheid zijn gegevens beschikbaar uit vier onderzoeken (4x C).

Angiotensine II-antagonisten:

- De effectiviteit van angiotensine II-antagonisten bij (systolisch) hartfalen is onvoldoende onderzocht voor de groep, wel is er voldoende evidence voor losartan (2x A2).
- De effectiviteit van angiotensine II-antagonisten bij diastolisch hartfalen is onvoldoende onderzocht (1x A2, 1x C).
- De effectiviteit van angiotensine II-antagonisten bij andere indicaties is niet onderzocht.
- Ten aanzien van de bijwerkingen/ veiligheid zijn gegevens beschikbaar uit drie onderzoeken (1x B, 2x C).

Bètablokkers:

- De effectiviteit van bètablokkers bij hartfalen is voldoende onderzocht: A1 (metoprolol met vertraagde afgifte, bisoprolol, carvedilol), A2 (nebivolol) en 4x B (bètablokkers) .
- De effectiviteit van ander bètablokkers bij hartfalen is onvoldoende onderzocht (2x B).
- De effectiviteit van bètablokkers bij andere indicaties (hypertensie/ angina pectoris) is niet onderzocht.
- Gegevens over bijwerkingen/ veiligheid zijn beperkt tot 2 onderzoeken (2x C).

Statines:

- De effectiviteit van statines als secundaire preventie van myocardinfarct is voldoende onderzocht, ook op hogere leeftijd: A2 (pravastatine) en 2x B (statines).
- De effectiviteit van statines met als indicatie hartfalen is onvoldoende onderzocht (1x A2).
- Gegevens over bijwerkingen/ veiligheid zijn er uit drie onderzoeken (3x C).

Antidepressiva:

- De effectiviteit van SSRI's (2x A2, 2x B) en TCA's (2x A2) lijkt voldoende onderzocht afgaande op het aantal onderzoeken en de bewijsklasse. Het aantal onderzochte patiënten is echter erg laag (totaal 486). Gemiddeld over de zes onderzochte middelen zijn dat 81 patiënten per geneesmiddel. Daardoor daalt de bewijskracht en leidt dit tot de conclusie dat de effectiviteit van de antidepressiva onvoldoende is onderzocht.
- Ten aanzien van de bijwerkingen/ veiligheid zijn gegevens beschikbaar uit tot zes onderzoeken (2x A2, 2x B, 2x C) (twee dezelfde als hierboven).

Glucoseverlagende middelen:

- Er zijn geen gegevens over effectiviteit.
- Ten aanzien van de bijwerkingen/ veiligheid zijn gegevens beschikbaar uit één onderzoek betreffende glitazonen (niveau B).

Middelen bij COPD:

- Er zijn geen gegevens over effectiviteit en bijwerkingen.

Conclusies

Niveau 1	ACE-remmers verlagen het sterfterisico bij patiënten van 65 - 80 jaar met hartfalen (systolisch of ongespecificeerd). <i>A2: The CONSENSUS Trial Study group 1987 (enalapril), Flather 2000 (captopril, trandolapril, enalapril en ramipril)</i> <i>B: Masoudi 2004, Philbin 1996, Johnson 2003, Ahmed 2005 (ACE-remmers)</i>
Niveau 1	Metoprolol met vertraagde afgifte, bisoprolol en carvedilol verlagen in vergelijking met placebo het sterfterisico bij oudere patiënten met hartfalen en (beperkte) multimorbiditeit. <i>A1: Dulin 2005, Go 2008</i>
Niveau 2	Nebivolol verlaagt het samengesteld eindpunt van totale sterfte of cardiovasculaire heropname bij oudere patiënten met hartfalen en (beperkte) multimorbiditeit. <i>A2: Flather 2005</i>
Niveau 4	Voor de effectiviteit bij overige indicaties van ACE-remmers (hypertensie) en bètablokkers (hypertensie en angina pectoris) is onvoldoende onderzoek gevonden bij ouderen met multimorbiditeit. <i>D: Mening van kerngroep</i>
Niveau 2	Pravastatine is effectief bij patiënten 65 – 80 jaar t.a.v. het voorkomen van sterfte en cardiovasculaire events voor patiënten met (beperkte) multimorbiditeit. <i>A2: Shepherd 2002</i> Rosuvastatine is bij hartfalen niet effectief t.a.v. primaire samengesteld eindpunt (cardiovasculaire sterfte, niet-fataal myocard infarct of CVA). <i>A2: Kjekshus 2007</i>
Niveau 4	Voor de overige middelen (angiotensine II-antagonisten, antidepressiva, bloedglucose verlagende middelen en middelen bij COPD) is onvoldoende onderzoek gevonden over effectiviteit bij ouderen met multimorbiditeit. <i>D: Mening van kerngroep</i>
Niveau 4	Van geen van de onderzochte geneesmiddelgroepen zijn voldoende gegevens beschikbaar over bijwerkingen bij ouderen met multimorbiditeit, ook niet van de geneesmiddelgroepen waarbij qua effectiviteit voldoende bewijs is gevonden. <i>D: Mening van kerngroep</i>

Overwegingen

De bevindingen ten aanzien van de effectiviteit van statines en ten aanzien van de effectiviteit van ACE-remmers en bètablokkers bij de indicatie hartfalen komen overeen met aanbevelingen in bestaande richtlijnen. Deze richtlijnen kunnen daarin worden gevolgd bij de oudere patiënt met multimorbiditeit.

Bij de overige middelen, waarvan de effectiviteit niet is aangetoond bij de oudere patiënt met multimorbiditeit, kunnen bestaande richtlijnen als uitgangspunt worden gehanteerd. Het gebrek aan evidence betekent echter dat bij het besluit om een oudere patiënt met multimorbiditeit te behandelen niet zonder meer gevaren kan worden op deze richtlijnen. Ook

andere aspecten moeten beoordeeld worden, zoals levensverwachting, veranderde farmacokinetiek (nier- of leverfunctie, veranderde water/vetverdeling), veranderde farmacodynamiek, medicatiekenmerken en mogelijke problemen gerelateerd aan polyfarmacie (geneesmiddel-interacties) en multimorbiditeit (onder andere ziekte-geneesmiddel-interacties).

- Ten aanzien van de bijwerkingen zijn (zelfs bij ACE-remmers, bètablokkers en statines) de gegevens beperkt; dit is een reden om bij oudere patiënten met multimorbiditeit vaker te controleren en de balans effectiviteit-bijwerkingen af te wegen.
- Uit de gegevens over bijwerkingen bij de oudere patiënt met multimorbiditeit blijkt dat bijwerkingen soms in andere frequentie voorkomen dan bij jongere patiënten.
- Het meewegen van de balans tussen levensverwachting en 'time until benefit' van geneesmiddelen is relevant bij ouderen, in het bijzonder bij een korte levensverwachting en een relatief lange 'time until benefit'.
- Bij het formuleren van aanbevelingen voor het gebruik van geneesmiddelen waarvan de effectiviteit niet is aangetoond bij ouderen met multimorbiditeit, kan een onderscheid worden gemaakt tussen indicaties gerelateerd aan preventie en indicaties gerelateerd aan klachtverlichting of curatie. Bij het ontbreken van effectiviteitsgegevens is in feite het nut van preventie niet aangetoond en zijn mogelijke nadelen van preventieve medicatie eerder een reden om medicatie niet te starten (of af te bouwen bij vermoede bijwerkingen).
- Bovenstaande overwegingen maken het belang van concordantie nog groter bij de afweging om geneesmiddelen preventief te adviseren aan ouderen met multimorbiditeit.

Aanbevelingen

- Volg de Nederlandse richtlijnen bij het besluit om te starten met statines en bij de behandeling van hartfalen met ACE-remmers en bètablokkers.
- Hanteer ook bij de overige middelen de Nederlandse richtlijnen als uitgangspunt en maak bij het farmacotherapeutisch beleid een individuele afweging op patiëntniveau, waarbij levensverwachting, veranderde farmacokinetiek en dynamiek, medicatiekenmerken en mogelijke problemen gerelateerd aan polyfarmacie en multimorbiditeit worden beoordeeld.
- Beoordeel bij preventieve geneesmiddelen de nog te verwachten levensjaren en de tijdstermijn waarop het positief effect van de medicatie wordt verwacht.
- Controleer alle geneesmiddelen na elke medicatiewijziging op effect en op mogelijke bijwerkingen en maak bij het farmacotherapeutisch beleid een individuele afweging op patiëntniveau, waarbij levensverwachting, veranderde farmacokinetiek en dynamiek, medicatiekenmerken en mogelijke problemen gerelateerd aan polyfarmacie en multimorbiditeit worden beoordeeld.
- Wees alert op andere bijwerkingen of andere frequentie van bijwerkingen dan bekend is uit de wetenschappelijke productinformatie van een geneesmiddel (SPC) en meld deze afwijkende bijwerkingen bij het Nederlands Bijwerkingen Centrum Lareb (www.lareb.nl).
- Besteed in ziekte specifieke richtlijnen aandacht aan ouderen en veel voorkomende combinaties met andere co-morbiditeit en mogelijke interacties van veel voorkomende geneesmiddelencombinaties.

3.2.5 Therapietrouw

Inleiding

Ouderen moeten steeds vaker chronisch geneesmiddelen gebruiken vanwege toenemende

morbiditeit. Veel patiënten stoppen echter eerder met geneesmiddelen of gebruiken deze middelen onregelmatig. Daardoor bereiken zij niet de potentiële gezondheidswinst die bij langdurig gebruik van deze middelen behaald kan worden. Er is relatief weinig bekend over determinanten voor therapieontrouw, vermoedelijk vooral omdat therapieontrouw door een groot aantal verschillende factoren bepaald wordt en bij verschillende personen andere (combinaties van) factoren een rol spelen. In grote lijnen zijn therapieontrouwe patiënten te verdelen in twee groepen: patiënten die hun geneesmiddelen wel willen slikken, maar wie dat niet lukt (mensen die niet in staat zijn tot therapieontrouw: niet-intentionele therapieontrouw) en patiënten die hun geneesmiddelen bewust niet slikken (intentionele therapieontrouw). Deze laatste groep bestaat uit patiënten die minder belang aan geneesmiddelen hechten dan de voorschrijver en dit onvoldoende kenbaar maken, en patiënten die bijwerkingen willen vermijden (zogenaamde intelligent non-compliance) en dit onvoldoende kenbaar maken. Door deze verschillende motieven voor therapieontrouw zouden interventies gericht op het verbeteren van therapieontrouw moeten worden toegesneden op de individuele patiënt.

De vraag is met welke interventies therapieontrouw bij ouderen met polyfarmacie verhoogd kan worden. De uitgangsvraag voor het literatuuronderzoek is derhalve als volgt geformuleerd: *'Wat is de effectiviteit van de verschillende instrumenten of methoden ter bevordering van therapieontrouw (bij ouderen vanaf 65 jaar)?'*

Methode

Voor de interpretatie van deze onderzoeken zijn de volgende zaken van belang:

- type geïnccludeerde patiënten;
- aard van de interventie;
- wijze waarop therapieontrouw is gemeten en in hoeverre therapieontrouw is gerelateerd aan klinische uitkomsten.

Literatuurbespreking

Voor alle reviews geldt dat deze zeer uiteenlopende onderzoeken hebben geïnccludeerd. De geïnccludeerde patiënten waren in het algemeen wel vergelijkbaar. Het betrof in de meeste gevallen patiënten met meerdere chronische aandoeningen die meerdere geneesmiddelen gebruikten. In een aantal onderzoeken werden patiënten met specifieke aandoeningen geïnccludeerd zoals hartfalen, diabetes of COPD. Deze aandoeningen zullen in de meeste gevallen gepaard gaan met multimorbiditeit.

De interventies waren zeer uiteenlopend. Ze kunnen worden onderverdeeld in:

- voorlichting over ziekte of geneesmiddelen, mondeling en/of schriftelijk al dan niet met extra ontwikkelde schriftelijke materialen zoals patiëntenbrieven, medicatiekaarten of paspoorten (alles zowel individueel als in groepsessies en via verschillende kanalen: 'face to face', telefonisch, elektronisch);
- gedragsmatig interventies (*behavioral*) die zich richtten op het gezondheidsgedrag van de patiënt. Dit type interventies is in veel gevallen gebaseerd op de *planned behavior theorie* of sociale cognities. Hierbij tracht men inzicht te krijgen in ideeën die de patiënt heeft over zijn/haar ziekte en of geneesmiddelen. Door deze ideeën te beïnvloeden tracht men de therapieontrouw te verbeteren. Soms werd hierbij gebruik gemaakt van het door de patiënt zelf vastleggen van medicatiegebruik en/of terugkoppelen van werkelijk medicatiegebruik;
- praktische/technische oplossingen zoals vereenvoudiging van dosering frequentie, medicatiekalenders en/of wekkers, speciale etiketten, en weekdozen;

- algemene medicatiereview (vaak slecht omschreven waar dit uit bestaat en op welk niveau dit plaats vindt);
- follow-up en/of reminders 'face to face' (thuis bij patiënt of in zorginstelling), per post en/of telefonisch (soms met videoconferencing).

Ook de therapietrouw werd in de geïncludeerde onderzoeken op uiteenlopende wijze gemeten, namelijk door:

- zelfrapportage (*self report*). De patiënt hield een dagboek bij of vulde een vragenlijst in;
- tabletten tellen (*pill count*). Bij bezoeken aan de zorgverlener moest de patiënt zijn tabletten meenemen die geteld werden;
- *medication-record*, afkomstig van de voorschrijver, de apotheek of de zorgverzekeraar. Deze zijn niet altijd vergelijkbaar omdat het feit dat er een voorschrift is, niet hoeft te betekenen dat de patiënt dit heeft opgehaald of heeft ingenomen. Ook als de patiënt de medicatie ophaalt kan hij alsnog besluiten de medicatie niet of gedeeltelijk te gebruiken;
- elektronische monitoring, waarbij gebruik werd gemaakt van speciale potjes die het moment van openen door de patiënt vastleggen.

Naast verschillen in meetmethoden werden ook verschillende definities gehanteerd voor het karakteriseren van een patiënt als al dan niet therapietrouw (bijvoorbeeld meer dan 80% van de medicatie gebruikt of opgehaald of een grens bij 70 of 90%).

Een groot aantal onderzoeken liet effect zien van uiteenlopende interventies op de therapietrouw. Effectieve interventies zijn zowel beschreven op het gebied van gedragsmatige interventies, praktisch/technische interventies (zoals minder innametijdstoppen op een dag en gebruik van hulpmiddelen die inname vergemakkelijken), voorlichting en educatie, en combinatie van deze interventies. Er zijn echter op al deze terreinen ook onderzoeken waaruit geen effectiviteit bleek. Zie bijlage 4.6 voor de evidence tabellen die deze onderzoeken bespreken.

Slechts een van de reviews heeft een meta-analyse uitgevoerd, maar het is de vraag of dit, gezien de heterogeniteit van de geïncludeerde onderzoeken, erg valide is (Conn 2009). Een klein aantal onderzoeken bekeek het effect van multipale interventies ten opzichte van één enkele interventie. Het is onbekend of combinatie van de uiteenlopende interventies uit de verschillende onderzoeken ook een verbetering van therapietrouw oplevert. Ook de haalbaarheid van het in de praktijk toepassen van een veelheid aan verschillende interventies is niet onderzocht.

Uit observationeel onderzoek komen een aantal mogelijke voorspellers van therapieontrouw naar voren zoals psychische problemen (met name depressie), cognitieve problemen, opvattingen van de patiënt over ziekte en behandeling, een slechte relatie tussen patiënt en behandelaar, complexe behandelingen en financiële belemmeringen (Osterberg 2005, Saini 2009, Ingersoll 2008, Pushpangadan 1998, KNMG 2010).

Conclusies

Niveau 1	Interventies op maat hebben een groter effect op de therapietrouw dan algemene interventies (op groepsniveau). <i>A1: van Eijken 2003</i>
----------	--

Niveau 1	Het benaderen van therapietrouw vanuit verschillende invalshoeken is effectiever dan vanuit één invalshoek. Zowel algemene voorlichting, praktische hulpmiddelen en gedragstherapie kunnen daarbij worden ingezet. <i>A1: Higgins 2004, Williams 2008, George 2008, Conn 2009</i>
Niveau 1	Bijzondere aandacht voor patiënten na ontslag uit het ziekenhuis zorgt voor een betere therapietrouw. <i>A1: Williams 2008, Rytter 2010</i>
Niveau 2	Alleenstaanden en patiënten met depressieve klachten of cognitieve problemen hebben een verhoogde kans hebben op problemen met therapietrouw. <i>A2: van Dulmen 2008, Osterberg L 2005</i>
Niveau 3	1 tot 2 maal daags doseren met zo weinig mogelijk inname momenten per dag is goed voor de therapietrouw. <i>C: Saini 2009, Ingersoll 2008, Pushpangadan 1998</i>
Niveau 3	Routinematig en terugkerend bespreken van therapietrouw door zorgverleners zal de therapietrouw verbeteren. <i>C: van Dulmen 2008, Osterberg 2005</i>
Niveau 4	Met het betrekken van meerdere disciplines bij therapietrouw is de kans op een relevant effect bij ouderen met polyfarmacie groter. Multidisciplinaire samenwerking moet daarom worden bevorderd. <i>C: KNMG 2010</i>

Overwegingen

Uit de focusgroep met patiënten kwam naar voren dat de patiënt zelf actief betrokken wil worden bij omzetten van medicatie. De patiënt wil medeverantwoordelijk zijn voor zijn geneesmiddelgebruik en centraal staan. Problemen met therapietrouw werden gemeld door frequent wisselen van verpakkingen van medicatie, door het ontbreken van onderlinge afstemming tussen huisarts en openbaar apotheker, tussen 1^e en 2^e lijn en door het ontbreken van begrijpelijke informatie over de medicatie. Het interpreteren van de bijsluiter is lastig en zorgt regelmatig voor het bij voorbaat niet innemen van de medicatie. Daarnaast gaf men aan dat het vermoeden van optreden van bijwerkingen voor therapieontrouw zorgt naast problemen die men ervaart met medicijnverpakkingen en de combinatie van medicijngebruik met dagelijkse activiteiten.

In de dagelijkse praktijk is het routinematig bespreken van de therapietrouw in relatie tot de behoeften en zorgen van de individuele patiënt van groot belang. Wanneer zorgverleners hier op een niet-oordelende manier naar vragen wordt meer inzicht verkregen in hoe patiënten hun medicatie werkelijk gebruiken. Tevens is belangrijk dat therapietrouw regelmatig als gespreksonderwerp terugkomt, ook wanneer de indruk bestaat dat de patiënt therapietrouw is. Zorgverleners hanteren hierbij een open communicatiestijl en zijn bij voorkeur bekend met technieken als motivational interviewing en het toepassen hiervan in de dagelijkse praktijk.

Therapietrouw is voorts gebaat bij een multidisciplinaire aanpak waarbij de verschillende betrokken zorgverleners onderling afspreken welke verantwoordelijkheden en taken zij hebben.

Praktische oplossingen eventueel ondersteund door moderne technologie kunnen in sommige gevallen een belangrijke bijdrage leveren aan het verbeteren van de therapietrouw, maar zijn niet voor iedere patiënt geschikt. Bij deze oplossingen is altijd een combinatie met een gedragsmatige benadering nodig.

Aanbevelingen

Maak om de therapietrouw te verbeteren zo veel mogelijk gebruik van:

- interventies op maat, toegesneden op individuele patiënt;
- 1 tot 2 maal daags doseren met zo weinig mogelijk inname momenten per dag;
- vermijden van wisselen van geneesmiddelverpakkingen;
- combinatie van begrijpelijke voorlichting en technische/praktische interventies (zoals medicatie op rol) met gedragsmatige interventies;
- medicatiebeoordeling en vraag daarin naar ervaringen en verwachtingen van patiënt ten aanzien van zijn geneesmiddelgebruik en bespreek op niet-oordelende wijze therapietrouw met de patiënt;
- goede afstemming tussen eerste en tweede lijn met bij voorkeur één aanspreekpunt in de tweede lijn en één aanspreekpunt in de eerste lijn;
- lokale en/of regionale afspraken over taken en verantwoordelijkheden, tussen eerste en tweede lijn en binnen de eerste en tweede lijn volgens de richtlijn 'Overdracht van medicatiegegevens';
- interventies toegesneden op specifieke doelgroepen, zoals patiënten die uit het ziekenhuis, verpleeghuis of revalidatiekliniek ontslagen zijn, alleenstaanden, depressieve patiënten en patiënten met cognitieve stoornissen.

3.3 Kennislacunes

Hieronder volgt een overzicht van een viertal lacunes, gepresenteerd in het HARING (Handleiding Richtlijnontwikkeling Nederlandse Gezondheidszorg) format.

Naam richtlijn	Polyfarmacie bij ouderen
Publicatiedatum richtlijn	December 2011
Verkorte titel lacune	STOP en START-criteria
Datum lacune	Juni 2011
Achtergrond	Er ontbreekt een aan de Nederlandse situatie en richtlijnen aangepast, uniform, gevalideerd instrument met de meest relevante stop- en startcriteria voor geneesmiddelgebruik bij ouderen
Trefwoorden	inappropriate prescribing, inappropriate medication, problematic prescribing, inappropriate drug use, STOPP, Beers criteria, aged, elderly, older
Uitgangsvraag	<ul style="list-style-type: none"> - Patiëntpopulatie: patiënten ouder dan 65 jaar met polyfarmacie - Interventie: gebruik van instrument om de meest geschikte farmacotherapeutische behandeling te kiezen voor ouderen vanaf 65 jaar met polyfarmacie - Uitkomstmaat: aantal uniforme geneesmiddel wijzigingen ter vermindering van farmacotherapiegerelateerde problemen
Gewenst onderzoekontwerp	Delphi consensus
Verwacht effect	Verlaging van het aantal FTPs bij ouderen

Naam richtlijn	Polyfarmacie bij ouderen
Publicatiedatum richtlijn	December 2011
Verkorte titel lacune	therapietrouw
Datum lacune	Juni 2011
Achtergrond	Er is zeer beperkt onderzoek naar de effectiviteit, doelmatigheid en haalbaarheid van interventies gericht op verbeteren van de terapietrouw bij ouderen met polyfarmacie
Trefwoorden	medication adherence aged, elderly, older, chronic disease
Uitgangsvraag	<ul style="list-style-type: none"> - Patiëntpopulatie: patiënten ouder dan 65 jaar met polyfarmacie - Interventies : gericht op verbeteren van de terapietrouw bij ouderen vanaf 65 jaar met polyfarmacie - Uitkomstmaat: toename in terapietrouw
Gewenst onderzoekontwerp	RCT of observationeel, in combinatie met kosten-effectiviteitsanalyse
Verwacht effect	Verhoging van terapietrouw bij ouderen vanaf 65 jaar met polyfarmacie en daardoor doelmatiger farmacotherapiebeleid

Naam richtlijn	Polyfarmacie bij ouderen
----------------	--------------------------

Publicatiedatum richtlijn	December 2011
Verkorte titel lacune	Methoden medicatiebeoordeling
Datum lacune	Juni 2011
Achtergrond	Direct vergelijkend onderzoek tussen verschillende methoden van medicatiebeoordeling (met en zonder patiëntgesprek) ontbreekt
Trefwoorden	Drug Utilization Review, medication review, aged, elderly, older, chronic disease
Uitgangsvraag	<ul style="list-style-type: none"> - Patiëntpopulatie: patiënten ouder dan 65 jaar met polyfarmacie - Interventies: verschillende methoden van medicatiebeoordeling bij ouderen vanaf 65 jaar met polyfarmacie - Uitkomstmaat: afname van FTPs en toename in therapietrouw en kwaliteit van leven
Gewenst onderzoekontwerp	RCT, CT, observationeel en kosten-effectiviteitsanalyse
Verwacht effect	Variatie in verlaging FTPs en variatie in verhoging van kwaliteit van leven en therapietrouw bij ouderen vanaf 65 jaar met polyfarmacie door de verschillende methoden van medicatiebeoordeling

Naam richtlijn	Polyfarmacie bij ouderen
Publicatiedatum richtlijn	December 2011
Verkorte titel lacune	Kosteneffectiviteitsanalyse medicatiebeoordeling
Datum lacune	Juli 2011
Achtergrond	Er is zeer beperkt onderzoek naar de kosten, doelmatigheid en haalbaarheid van medicatiebeoordeling in Nederland. De bestaande evidentie is tegenstrijdig.
Trefwoorden	Drug Utilization Review, medication review, costs and costs analysis, aged, elderly, older, chronic disease
Uitgangsvraag	<ul style="list-style-type: none"> - Patiëntpopulatie: patiënten ouder dan 65 jaar met polyfarmacie en minimaal 1 risicofactor of patiënten ouder dan 65 jaar met polyfarmacie en minimaal 1 risicofactor bij een ongeplande ziekenhuisopname - Interventies : verschillende niveaus en settings van medicatiebeoordeling bij ouderen vanaf 65 jaar met polyfarmacie - Uitkomstmaat: interventiekosten medicatiebeoordeling in relatie tot effecten op medicatiekosten en ziekenhuisopnames
Gewenst onderzoekontwerp	RCT of observationeel met kosten-effectiviteitsanalyse
Verwacht effect	Reële inschatting van doelmatigheid, haalbaarheid en mogelijkheden van medicatiebeoordeling in verschillende settings

HOOFDSTUK 4. ECONOMISCHE EVALUATIE

Inleiding

De medicatiebeoordeling gaat met kosten gepaard. Het gaat hierbij vooral om de uren van de behandelend arts en apotheker die bekostigd moeten worden. Daarnaast kan beoordeling leiden tot toevoegen of stoppen van geneesmiddelen. Als de medicatiebeoordeling effectief is, bijvoorbeeld door vermindering van morbiditeit en ziekenhuis(her)opnames, treedt gezondheidswinst op en kunnen ook kosten bespaard worden. De balans valt positief uit als de gezondheidswinst opweegt tegen de kosten – er is dan sprake van kosteneffectiviteit – of als er per saldo bespaard wordt. Als de medicatiebeoordeling leidt tot meer gezondheidswinst dan netto kosten, dan kunnen deze kosten een grote impact hebben op het gezondheidszorgbudget als de medicatiebeoordeling op grote schaal volgens de aanbevelingen in de richtlijn wordt toegepast. Ter ondersteuning van deze richtlijn is derhalve een economische evaluatie uitgevoerd. De evaluatie beperkt zich tot de eerste lijn, waarin een redelijk beeld kan worden geschetst van de organisatie en tijdsbesteding van de betrokken zorgverleners. In het ziekenhuis en verpleeghuis bestaat er nog grote onzekerheid over de organisatie en welke zorgverleners de medicatiebeoordeling gaan uitvoeren, waardoor een kostenevaluatie niet betrouwbaar is.

4.1 Kosteneffectiviteit

De uitgangsvraag voor het literatuuronderzoek is als volgt geformuleerd: *‘Wat is bekend over de doelmatigheid (kosteneffectiviteit) van medicatiebeoordelingen in de literatuur?’*

Methode

Er zijn literatuursearches uitgevoerd in gespecialiseerde databases voor economische evaluaties (HEED en EED) en met een extra filter op de Pubmed search die bij het literatuuronderzoek naar de medicatiebeoordeling is gebruikt. Extra zoekterm was de mesh term *‘costs and costs analysis’*. Deze zoekactie leverde 31 artikelen op, waarvan 7 mogelijk relevant. Na ontdebelling bleven 4 mogelijk relevante treffers over. Hieraan toegevoegd zijn mogelijk relevante Nederlandse studies. Na selectie op titel en abstract zijn er 9 studies full-text bestudeerd. Voor een overzicht van deze studies in evidence tabellen wordt verwezen naar bijlage 4.6.

Literatuurbespreking

Zeven van de negen studies waren analyses op basis van RCTs (Sorensen 2004, Williams 2004, Zermansky 2001, Krska 2001, Zermansky 2006, Hugtenburg 2009, Pacini 2007). Twee onderzoeken analyseerden observationele data, waarvan één een voor/na analyse gaf (Respect 2010) en de andere de voorspellende waarde van de selectiecriteria probeerde te schatten (Krahenbuhl 2008).

Slechts 3 studies zijn als kosteneffectiviteitsanalyse te karakteriseren (Respect 2010, Pacini 2007, Sorensen 2004), de overige studies nemen te weinig soorten kosten mee en presenteren geen kosteneffectiviteitsratio. Deze studies zijn eerder te karakteriseren als een effectstudie die ook iets meldt over kosten, meestal alleen de besparingen op medicatiekosten. Van de drie kosten-effectiviteitsanalyses is er één gebaseerd op voor/na metingen bij dezelfde onderzoeksgroep (Respect 2010), de andere twee zijn gekoppeld aan een RCT (Sorensen 2004, Pacini 2007).

De uitkomstmaten zijn erg variabel en kunnen worden opgedeeld in:

- directe, proces gebonden effectmaten, zoals aantal medicatie-aanpassingen, aantal gevonden medicatieproblemen;
- specifieke uitkomstmaten, zoals aantal vallen of aantal ziekenhuisopnames;
- geaggregeerde uitkomstmaten zoals patiënttevredenheid, voor kwaliteit van leven gecorrigeerde gewonnen levensjaren (QALYs) en sterfte.

Van de drie kosten-effectiviteitsstudies gaven er twee kosten per QALY (beide uit de UK, Pacini 2007, Respect 2010) en één kosten per vermeden 'adverse drug event' en per verbetering op de DUSOI-A (Duke's Severity of Illness Visual Analogue Scale) score (Sorensen 2004). Respect et al. rapporteerden lage kosten per QALY, terwijl Pacini et al. kosten per QALY geeft die hoger zijn dan de in de UK gehanteerde drempelwaarde. Daarmee kwamen deze studies tot tegengestelde conclusies. Echter de medicatiebeoordelingen waren verschillend van opzet, de leeftijd van de patiëntenpopulatie was anders en een van deze studies betrof een voor/na meting en geen RCT (Respect 2010).

Veel van de overige 6 studies vonden een besparing in de medicatiekosten en geen van de studies vond een negatief effect op de gezondheid van de patiënt na een medicatiebeoordeling. Echter zonder de besparingen te relateren aan de kosten van de medicatiebeoordeling zelf en eventuele veranderingen in de kosten van zorg is niet te zeggen of er netto sprake is van kostenbesparingen.

In geen van de studies is een significant effect aangetoond op bredere uitkomstmaten voor kwaliteit van leven, gemeten met gezondheidsvragenlijsten zoals SF36 (*Short Form*) of EQ5D (EuroQol) score. Wel gaven patiënten in diverse studies aan, tevreden te zijn met de beoordelingen. Ook bij apothekers en huisartsen is tevredenheid gevonden over de opzet van de beoordelingen.

Conclusie

Er is onvoldoende informatie in de literatuur beschikbaar om een uitspraak te doen over de kosteneffectiviteit of doelmatigheid van een medicatiebeoordeling in de Nederlandse situatie en de mate van onzekerheid daarin. De resultaten van de gevonden kosten-effectiviteitsstudies waren tegenstrijdig. Wel zijn er aanwijzingen voor een besparing in de medicatiekosten. Als de kosten van de medicatiebeoordeling zelf niet worden meegenomen is het onduidelijk of dit per saldo tot kostenbesparingen leidt.

4.2 Budget impact van medicatiebeoordeling in de eerste lijn

De budgetimpact analyse heeft als doel het effect op het zorgbudget te bepalen van systematische medicatiebeoordelingen in de eerste lijn in Nederland. Hiervoor zijn de kosten van een medicatiebeoordeling in de eerste lijn berekend en gecombineerd met een schatting van de grootte van de doelgroep, dat wil zeggen, het aantal personen met polyfarmacie in Nederland. Eventuele besparingen in kosten van medicatie of andere zorgkosten, bijvoorbeeld doordat minder ziekenhuisopnames nodig zijn door bijwerkingen ('adverse drug events') zijn in deze schattingen niet meegenomen.

Methode

Aantal personen met polyfarmacie

Dit aantal varieert afhankelijk van de definitie van polyfarmacie en het gebruik van eventuele aanvullende criteria. Voor de budgetimpactanalyse zijn meerdere varianten doorgerekend. Het jaar 2009 is gebruikt als basisjaar, omdat dit het meest recente jaar was waarvoor

complete gegevens beschikbaar waren. De basispopulatie van de IADB is inclusief personen die in een verpleeghuis wonen en dat geldt ook voor de CBS cijfers over de bevolkingsomvang. Echter de schattingen van medicatiegebruik betreffen alleen de deelnemende apotheken, dus uitgezonderd leveringen door ziekenhuisapothekers en in verpleeghuizen. Daarmee zijn onze schattingen een onderschatting van het percentage polyfarmacie in deze leeftijdsgroep, maar juist wel een goede basis voor het schatten van de budgetimpact van medicatiebeoordelingen in de eerste lijn. Het percentage personen met polyfarmacie varieerde van bijna 20% voor 65-69 jarigen tot meer dan 40% voor 80 tot 89-jarigen. Eerdere schattingen komen tot vergelijkbare cijfers: In de SFK database werd bij een analyse op ATC5 niveau een percentage van 17 % gevonden, over alle leeftijden [SFK 2005]. In de LINH database werd in 2007 een percentage polyfarmacie van gemiddeld 44.3 % gevonden, voor personen van 65 jaar en ouder [van Dijk 2009]. Uit een onderzoek van Leendertse et al in een database van 200 apotheken blijkt dat gemiddeld 6,5% van de patiënten in een normapotheek (dan wel normhuisartsenpraktijk) op grond van de individuele medicatiehistorie aan de criteria voldoet, om in aanmerking te komen voor een medicatiebeoordeling [Leendertse 2011]. Dit is een aanzienlijk lager percentage dan de SFK of LINH schatting, wat kan worden verklaard doordat gekeken is naar individuele medicatiehistorie.

Aantal middelen

Er is een analyse uitgevoerd bij patiënten die 5 of meer verschillende geneesmiddelen hebben gebruikt. Aanvullend zijn analyses uitgevoerd voor 6 of meer en 7 of meer verschillende geneesmiddelen. Er is gekozen voor een basisanalyse op ATC3 niveau (voorbeeld R03A), en een gevoeligheidsanalyse op ATC4 niveau, dat wil zeggen dat middelen als verschillend gelden en meetellen in de verzameling geneesmiddelen voor polyfarmacie, indien de ATC3 code, respectievelijk ATC4 code verschilt. Een analyse op ATC5 niveau is niet uitgevoerd. Deze zal vaak overlappen met de standaardcontrole op dubbelmedicatie door de apotheker (KNMP 2011, Z-index 2011). Ook zal een te gedetailleerd ATC-niveau van analyse bij de medicatie minder goed aansluiten op het criterium van discordante multimorbiditeit. Een bijkomend voordeel van een analyse op ATC3 niveau is dat wanneer een gebruiker binnen 90 dagen wisselt van een medicijn binnen dezelfde ATC-groep, bijvoorbeeld vanwege bijwerkingen, dit geen invloed heeft op het aantal gebruiksdagen van het middel uit die ATC-groep. Deze gebruiksdagen worden dan bij elkaar opgeteld.

Chronisch gebruik

Chronisch gebruik is geoperationaliseerd als meer dan 90 gebruiksdagen in 2009. Daarnaast zijn resultaten voor 180 gebruiksdagen aangegeven.

Aanvullende criteria

In paragraaf 3.2.1 zijn aanvullende criteria genoemd, waarbij 1 van de criteria aanwezig moet zijn om in aanmerking te komen voor een medicatiebeoordeling:

- verminderde nierfunctie (eGFR < 50 ml/min/1,73m²)
- verminderde cognitie
- een verhoogd valrisico (>1 maal gevallen in de afgelopen 12 maanden)
- signalen van verminderde therapietrouw

Deze criteria zijn niet te operationaliseren voor analyse binnen de gebruikte database, omdat deze database geen klinische gegevens bevat. Ook in andere databases zijn deze criteria lastig te operationaliseren. Dit geldt vooral voor verminderde cognitie en verminderde therapietrouw, maar ook voor verhoogd valrisico. Dit betekent dat de budgetimpact analyse

een bovengrens aangeeft van de te verwachten budgetimpact. Aanvullend is in andere databestanden gezocht naar de prevalentie van deze aanvullende criteria bij ouderen en bij ouderen met polyfarmacie. Dit is gebruikt om een ondergrens te schatten van de te verwachten budgetimpact. Omdat in de populatie ouderen met polyfarmacie meer personen aan de aanvullende criteria zullen voldoen dan onder ouderen in het algemeen, zal deze schatting een onderschatting zijn.

Leeftijdsgrens

De grootte van de doelgroep is vanaf 65 jaar per 5-jaars leeftijdsgroep bepaald. De leeftijdsgrens is de grens die in hoofdstuk 3.2.1 wordt gebruikt, dat wil zeggen 65 jaar en ouder.

Datacollectie

Voor de verzameling van de gegevens is gebruik gemaakt van de IADB ('*InterAction DataBase*', IADB.nl). Deze databank is in beheer van de basiseenheden Farmaco-epidemiologie en Farmaco-Economie van de Rijksuniversiteit Groningen en bevat data over geneesmiddelengebruik uit 55 apotheken in de provincies Groningen, Friesland, Overijssel en Gelderland. De omvang van de basispopulatie in de regio's rondom IADB apotheken is geschat specifiek naar leeftijd (tabel 4.1), geslacht en postcode (Bos 2010).

Tabel 4.1. Populatieschatting in de IADB databank, per leeftijdscategorie

Leeftijdscategorie	Aantal personen binnen de categorie
65 - 69 jaar	21158
70 - 74 jaar	17445
75 - 79 jaar	14416
80 - 84 jaar	10994
85 - 89 jaar	6842
90 - 94 jaar	2248
Vanaf 95 jaar	606

In de basisanalyse en de gevoeligheidsanalyse werd op populatieniveau de grootte van de doelgroep bepaald door eerst te tellen hoeveel personen van een bepaalde 5-jaarsleeftijdsgroep in de IADB data base aan de criteria voldoen en deze te relateren aan de omvang van de basispopulatie in de IADB database (Bos 2010). Vervolgens zijn deze aantallen opgeschaald naar de totale bevolking in Nederland met behulp van data van het Centraal Bureau voor de Statistiek (CBS 2011). Een beperking van het bepalen van de grootte van de doelgroep met behulp van medicatiehistorie in een database met gegevens uit apotheken, is dat zelfzorggeneesmiddelen niet zijn meegenomen.

Kostenschatting medicatiebeoordeling

De kosten van een medicatiebeoordeling zijn bepaald door schattingen van tijdsbestedingen van diverse betrokken zorgprofessionals te combineren met kostprijzen per uur. Deze zijn bepaald volgens de handleiding kosten-onderzoek van het CVZ (Hakkaart-van Roijen 2011) en zijn in tabel 4.2 vermeld. Volledige details zijn te vinden in bijlage 4.6.

Tabel 4.2: Kostprijzen per uur van de betrokken zorgverleners (prijspeil 2011)

Zorgverlener	Kosten per uur
Tweede apotheker	€ 57
Beherend apotheker	€ 107
Huisarts	€ 85

Praktijkondersteuner Huisarts (POH) of farmaceutisch consulent	€ 43
--	------

Tijdsbesteding

Er zijn drie scenario's opgesteld voor de organisatie van een medicatiebeoordeling. In het eerste scenario voert de betrokken apotheker de meeste taken en processen uit. In het tweede scenario is er een belangrijke rol voor de huisarts en de apotheker. In het derde scenario is een farmaceutisch consulent en/of praktijkondersteuner (POHer) betrokken, welke taken van de apotheker respectievelijk huisarts overneemt.

Voor ieder scenario is de medicatiebeoordeling opgedeeld in een zestal processen: voorbereiding, patiëntgesprek, farmacotherapeutische analyse, bespreking met de huisarts, bespreking met de patiënt en administratie.

Voor scenario's 1 en 2 is vervolgens een basisschatting, een minimum, en een maximum schatting van de tijdsbestedingen opgesteld (Tabel 4.3 en 4.4) en voor scenario 3 een minimum en maximum schatting (Tabel 4.5). De huisarts heeft al een behandelrelatie met de patiënt opgebouwd. Daarom wordt er vanuit gegaan dat de huisarts minder tijd kwijt is met het patiëntgesprek dan de andere zorgverleners.

Tabel 4.3. Tijdsbesteding scenario 1, openbaar apotheker voert het patiëntgesprek

	Tijd in minuten apotheker	Tijd in minuten huisarts
Langzamere variant		
Vorbereiding	20	
Patiënt gesprek	45	
Farmacotherapeutische analyse	30	
Bespreking met huisarts	15	15
Nabespreken met patiënt	15	
Administratie	25	10
<i>Totaal</i>	<i>150</i>	<i>25</i>
Basis variant		
Vorbereiding	20	
Patiënt gesprek	30	
Farmacotherapeutische analyse	30	
Bespreking met huisarts	15	15
Nabespreken met patiënt	15	
Administratie	15	10
<i>Totaal</i>	<i>125</i>	<i>25</i>
Snellere variant		
Vorbereiding	20	
Patiënt gesprek	25	
Farmacotherapeutische analyse	15	
Bespreking met huisarts	15	15
Nabespreken met patiënt	15	
Administratie	15	10
<i>Totaal</i>	<i>105</i>	<i>25</i>

Tabel 4.4. Tijdsbesteding scenario 2, huisarts voert het patiëntgesprek

	Tijd in minuten apotheker	Tijd in minuten huisarts
Langzamere variant		
Vorbereiding	10	10
Patiënt gesprek		30
Farmacotherapeutische analyse	30	
Bespreking met apotheker	15	15
Nabespreking met patiënt		10
Administratie	25	10
<i>Totaal</i>	<i>80</i>	<i>75</i>
Basis variant		
Vorbereiding	10	10
Patiënt gesprek		25
Farmacotherapeutische analyse	30	
Bespreking met huisarts	15	15
Nabespreking met patiënt		10
Administratie	15	10
<i>Totaal</i>	<i>70</i>	<i>70</i>
Snelle variant		
Vorbereiding	10	10
Patiënt gesprek		20
Farmacotherapeutische analyse	15	
Bespreking met huisarts	15	15
Nabespreking met patiënt		10
Administratie	15	10
<i>Totaal</i>	<i>55</i>	<i>65</i>

Tabel 4.5: Tijdsbesteding scenario 3, farmaceutisch consultant of praktijkondersteuner huisarts (POH) voert het patiëntgesprek

	Tijd in minuten apotheker	Tijd in minuten huisarts	Tijd in minuten FC of POH
Langzamere variant			
Vorbereiding			15
Patiënt gesprek en terugkoppeling naar apotheker			50
Farmacotherapeutische analyse	30		
Bespreking met huisarts	15	15	
Nabespreking met patiënt			15
Administratie	15	10	
<i>Totaal</i>	<i>60</i>	<i>25</i>	<i>80</i>
Snellere variant			
Vorbereiding			15
Patiënt gesprek en terugkoppeling naar apotheker			50
Farmacotherapeutische analyse	15		
Bespreking met huisarts	15	15	
Nabespreking met patiënt			15
Administratie	15	10	
<i>Totaal</i>	<i>45</i>	<i>25</i>	<i>80</i>

Kosten van een medicatiebeoordeling

Het uurtarief van de zorgverleners is gekoppeld aan de benodigde tijd in de drie scenario's (Tabel 4.6). Bij de maximale en basisvariant voor scenario's 1 en 2 is de kostprijs van de apotheker op basis van het norminkomen gebruikt. Voor de minimale kostenschatting is het salaris van de tweede apotheker gebruikt.

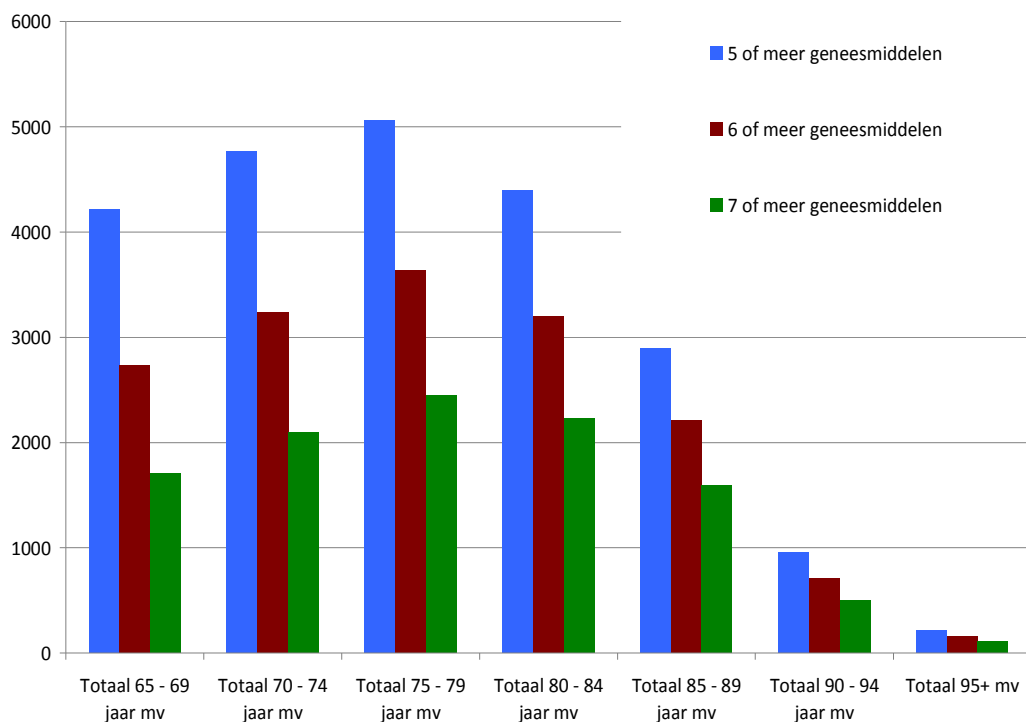
Tabel 4.6: Overzicht van de kosten van een medicatiebeoordeling in verschillende scenario's

Scenario 1 (apotheker voert patiëntgesprek) maximum	€ 303
Scenario 1 (apotheker voert patiëntgesprek) basis	€ 259
Scenario 1 (apotheker voert patiëntgesprek), minimum	€ 136
Scenario 2 (huisarts voert patiëntgesprek) maximum	€ 249
Scenario 2 (huisarts voert patiëntgesprek) basis	€ 224
Scenario 2 (huisarts voert patiëntgesprek) minimum	€ 145
Scenario 3 (farmaceutisch consulent of POH voert patiëntgesprek) maximum	€ 202
Scenario 3 (farmaceutisch consulent of POH voert patiëntgesprek) minimum	€ 136

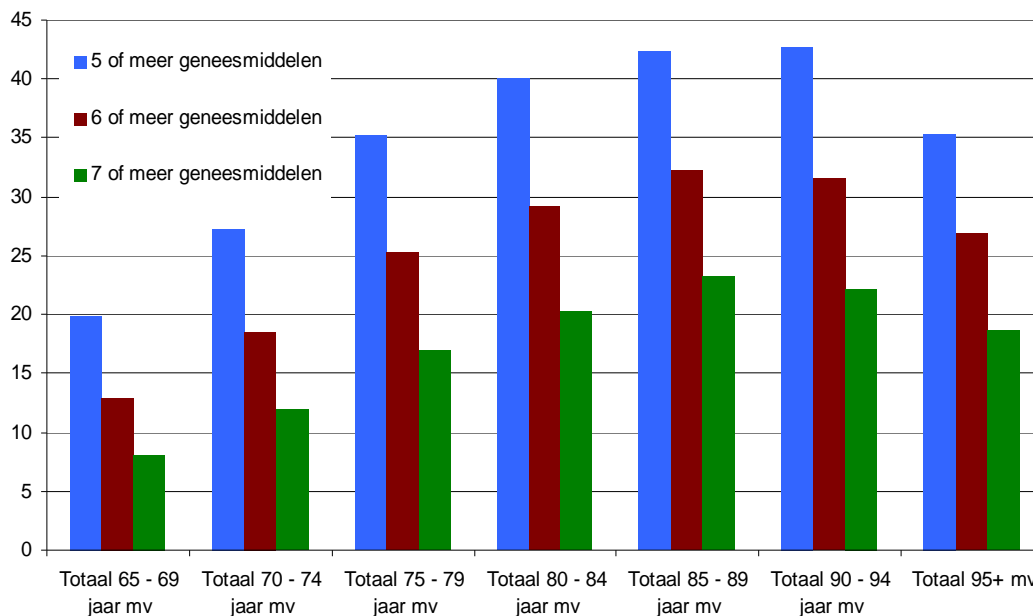
Resultaten

Omvang doelgroep

De omvang van de doelgroep varieert met de gebruikte criteria voor polyfarmacie. In figuur 4.1 en 4.2 is te zien dat zowel het aantal personen met polyfarmacie als het percentage oploopt met de leeftijd. Het aantal daalt vanaf 80 jaar, maar het percentage polyfarmacie gaat pas naar beneden bij de kleine groep personen van 95 jaar en ouder.

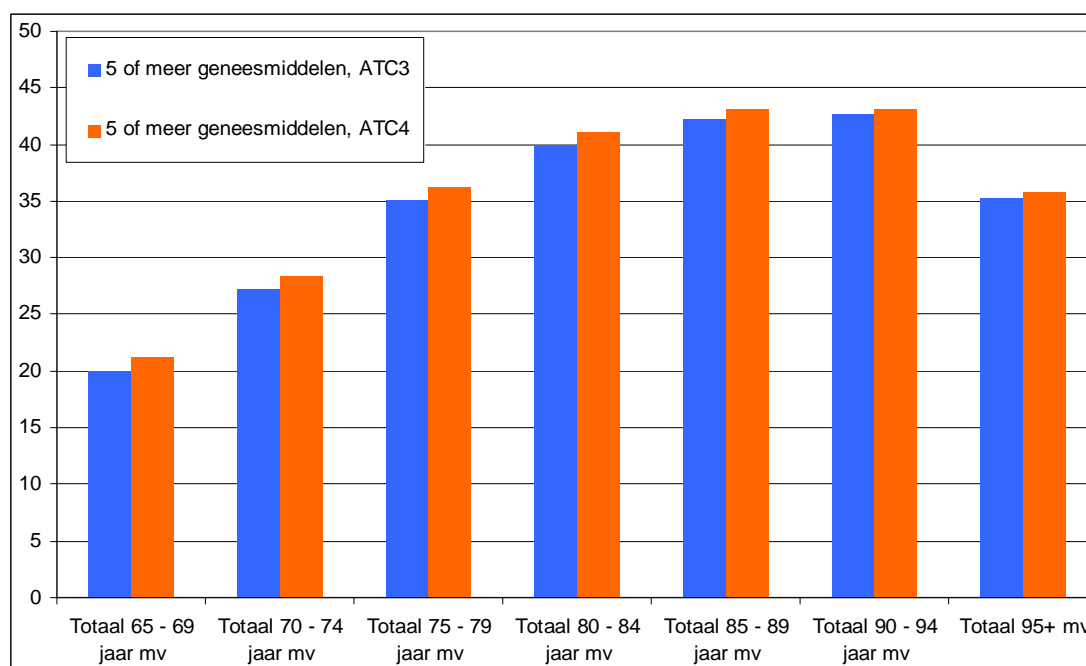


Figuur 4.1: Aantallen personen in de database die voldoen aan de criteria, op ATC3 – niveau, bij 90 gebruiksdagen



Figuur 4.2: Percentages polyfarmacie per 5 jaarsleeftijdsgroep, op ATC3 – niveau, bij 90 gebruiksdagen

In figuur 4.3 is te zien dat verfijning van de definitie tot ATC4 niveau niet erg veel uitmaakt. Voor de leeftijdsgroep 65 jaar en ouder komt het percentage polyfarmacie bij 5 of meer geneesmiddelen op ATC3 niveau daarmee op 30.5 %.



Figuur 4.3: Percentages polyfarmacie per 5 jaars leeftijdsgroep, criterium is 5 of meer geneesmiddelen, op ATC3 niveau en ATC4 niveau, bij 90 gebruiksdagen

De betrouwbaarheidsintervallen zijn vanwege de omvang van de populatie in relatie tot de omvang van de leeftijdsgroep in Nederland tamelijk nauw. Omdat de onzekerheid in de tijdsbesteding van de zorgverleners veel groter is, zijn voor de overzichtelijkheid alleen de gemiddelde waarden voor de percentages gebruikt.

Door op te schalen naar de Nederlandse bevolking en op te tellen over de relevante vijfjaarsleeftijdsgroepen is de totale omvang van de doelgroep geschat (Tabel 4.7).

Tabel 4.7: Schatting van het aantal personen met polyfarmacie (ATC3, 90 gebruiksdagen) in Nederland in 2009, afgerond op duizendtallen.

Leeftijdsgroep	Aantal
Personen vanaf 65 jaar met 5 of meer geneesmiddelen	755.000
Personen vanaf 65 jaar met 6 of meer geneesmiddelen	533.000
Personen vanaf 65 jaar met 7 of meer geneesmiddelen	358.000
Personen vanaf 70 jaar met 5 of meer geneesmiddelen	600.000
Personen vanaf 70 jaar met 6 of meer geneesmiddelen	432.000
Personen vanaf 70 jaar met 7 of meer geneesmiddelen	294.000
Personen vanaf 75 jaar met 5 of meer geneesmiddelen	432.000
Personen vanaf 75 jaar met 6 of meer geneesmiddelen	317.000
Personen vanaf 75 jaar met 7 of meer geneesmiddelen	220.000

Bij 180 gebruiksdagen (in plaats van 90) als criterium voor chronisch gebruik daalt het aantal personen met polyfarmacie van 31% naar 23% van de populatie van 65 jaar en ouder en komt het geschatte aantal personen op 559.000 voor 5 of meer geneesmiddelen.

Tabel 4.8 vermeldt de cijfers voor de aanvullende criteria.

Tabel 4.8: Percentages die voldoen aan een of meer aanvullende criteria, bij ouderen en bij ouderen met polyfarmacie.

Criterium	Operationalisatie	Percentage (leeftijdswaarde)	Percentage bij polyfarmacie	Bron (referentie)
Nierfunctie	eGFR<60ml/min/1,73 m ²	17,3 (65-82)	Geen gegevens beschikbaar	Prevend (Hillege 2001)
Cognitie	MMSE<25, of versnelde daling in MMSE score	33 (55-85)	Geen gegevens beschikbaar	Lasa (van den Kommer 2008)
Valrisico	>1 maal gevallen in de afgelopen 12 maanden	31,6 (61-85)	60%	Lasa (Tromp, 1998)
Therapietrouw	Afwijkingen in de refill rate	46 (65+)	73%	Kring-kubus-database (Leendertse 2011)

Deze percentages zijn met nadruk indicatief, omdat soms op gepubliceerde gegevens moest worden afgegaan en omdat de leeftijdsgrenzen niet altijd overeenkomen met de leeftijdsgrens van 65 jaar. Bovendien waren de definities van polyfarmacie niet gelijk.

Indien de criteria volkomen onafhankelijk van elkaar in de bevolking voorkomen, dan resulteren deze cijfers in een percentage dat aan minstens een van de criteria voldoet van 77% (90% bij gebruik van de polyfarmacie-specifieke percentages waar deze beschikbaar waren). In de praktijk zullen de groepen die voldoen aan de criteria echter met elkaar overlappen. Bij volledige clustering van de criteria ligt het percentage dat aan minstens een criterium voldoet op 46% (73% bij gebruik van de polyfarmacie-specifieke percentages waar deze beschikbaar waren). Het percentage zal in werkelijkheid hier ergens tussenin liggen. We hebben 46% gebruikt voor een schatting van de ondergrens van de budgetimpact. Daarmee komt het aantal personen met polyfarmacie (ATC3 niveau, 90 gebruiks-dagen) dat voldoet aan minstens een van de aanvullende criteria op 347.000 (en op 257.000 bij ATC3niveau, 180 gebruiks-dagen). Dit komt neer op ruim 14% respectievelijk bijna 11% van de populatie van 65 jaar en ouder.

Budgetimpact

Door deze aantallen te combineren met de kosten is de budgetimpact geschat wanneer al deze mensen eenmalig een medicatiebeoordeling krijgen (Tabel 4.9). Hierbij zijn herhaalbeoordelingen dus niet meegerekend en is ook geen rekening gehouden met een mogelijke spreiding van de beoordelingen over meerdere jaren.

Tabel 4.9: Budgetimpact voor verschillende leeftijdsgroepen, 5 of meer geneesmiddelen op ATC3 niveau (voor Nederland, in miljoen euro, prijsniveau 2010)

	180 gebruiks-dagen en aanvullende criteria (46%)	90 gebruiks-dagen en aanvullende criteria (46%)	90 gebruiks-dagen, geen aanvullende criteria		
	Minimum kosten	Minimum kosten	Minimum kosten	Basis variant	Maximum kosten
Scenario 1					
Vanaf 65 jaar	35	47	103	195	229
Vanaf 70 jaar		37	81	155	182
Vanaf 75 jaar		27	58	112	131
Scenario 2					
Vanaf 65 jaar	37	51	110	173	192
Vanaf 70 jaar		40	88	138	152
Vanaf 75 jaar		29	63	99	110
Scenario 3					
Vanaf 65 jaar	35	47	103		151
Vanaf 70 jaar		37	82		121
Vanaf 75 jaar		27	59		86

In tabel 4.10 is de personele capaciteit aan zorgverleners weergegeven die nodig is om deze medicatiebeoordelingen te realiseren. Hierbij is de capaciteit uitgedrukt in aantallen zorgverleners die 40 uur per week, 40 weken per jaar bezig zijn met medicatiebeoordelingen. Dit is alleen gebeurd voor de basisschattingen zonder de aanvullende criteria mee te nemen.

Tabel 4.10: Benodigde capaciteit voor uitvoering van medicatiebeoordelingen in de verschillende scenario's uitgedrukt in aantal personen die 40 uur per week, 40 weken per jaar beoordelingen uitvoeren (bovengrens zonder aanvullende criteria).

	Aantal Apothekers	Aantal Huisartsen	Aantal Farmaceutisch consulenten
Scenario 1, basisvariant			
Vanaf 65 jaar	983	197	-
Vanaf 70 jaar	782	156	-
Vanaf 75 jaar	562	112	-
Scenario 2, basisvariant			
Vanaf 65 jaar	550	550	-
Vanaf 70 jaar	438	438	-
Vanaf 75 jaar	315	315	-
Scenario 3, snelle variant			
Vanaf 65 jaar	354	197	629
Vanaf 70 jaar	281	156	500
Vanaf 75 jaar	202	112	360

Conclusie

De kosten van een medicatiebeoordeling variëren van € 136 tot € 303 afhankelijk van de precieze invulling en opdeling van de taken over de verschillende beroepsgroepen. De variant met een rol voor de farmaceutisch consulent of POH-er lijkt in vergelijking met de andere varianten het goedkoopste. Deze variant vraagt minder capaciteit van apothekers en huisartsen. Er is echter weinig evidentie voor de opbrengst en tijdsbesteding van deze variant. Nader onderzoek, ook naar de praktische uitvoerbaarheid, is nodig. De budgetimpact is in alle gevallen aanzienlijk, evenals de benodigde capaciteit. De maximale kosten voor het beoordelen van *alle* ouderen boven de 65 jaar met meer dan 5 geneesmiddelen op ATC3 niveau variëren van € 103 tot € 229 miljoen. Dit zou 2 tot 4,5 % van de totale geneesmiddelkosten in 2009 zijn (meer dan € 5 miljard in 2009 (CVZ 2011)). Mogelijke besparingen in de zorgconsumptie en mogelijk minder ziekenhuisopnamen dankzij het uitvoeren van medicatiebeoordelingen zijn hierbij niet meegenomen. De kosten zullen lager worden als de personen die niet voldoen aan de aanvullende criteria geen medicatiebeoordeling krijgen. Op basis van de prevalentie onder alle ouderen zou minstens 46% voldoen aan een of meer aanvullende criteria. Bij ouderen met polyfarmacie zal dit percentage waarschijnlijk hoger liggen, mogelijk rond de 73%. De budgetimpact verandert dan navenant. Bij gebruik van 180 dagen in plaats van 90 dagen als criterium voor chronisch gebruik zal het aantal personen met polyfarmacie verder omlaag gaan. Als hiermee rekening wordt gehouden is de ondergrens voor de budgetimpact bij personen van 65 jaar en ouder € 35 miljoen.

HOOFDSTUK 5. INDICATOREN

Met behulp van indicatoren kan worden gemeten in hoeverre aanbevelingen in een richtlijn worden opgevolgd. Voorwaarde is dat men de beschikking heeft over betrouwbare databases waarin de patiëntgegevens zorgvuldig worden bijgehouden.

Voor een betrouwbare meting van de patiëntpopulatie die voor medicatiebeoordeling in aanmerking komt, moeten de risicofactoren (nierfunctie, cognitie, valincidenten) goed zijn geregistreerd in de informatiesystemen van de zorgverleners.

De doelgroep van de indicatoren zijn in de eerste lijn huisartsen, apothekers, specialisten ouderengeneeskunde en in de tweede lijn ziekenhuisapothekers, klinisch geriateren en andere medisch specialisten.

In tabel 5.1 wordt een overzicht gegeven van de voorgestelde indicatoren voor de verschillende zorgverleners.

Tabel 5.1. Indicatoren met betrekking tot polyfarmacie bij ouderen

Nr	Indicator	Doelgroep
1a	% patiënten <i>van 65 jaar en ouder</i> in de huisartsenpraktijk met polyfarmacie bij wie een medicatiebeoordeling is uitgevoerd	huisarts
1b	% patiënten <i>van 65 jaar en ouder</i> in de huisartsenpraktijk met polyfarmacie <i>met een verminderde nierfunctie en/of verminderde cognitie en/of één of meer valincidenten gedurende de afgelopen 12 maanden</i> bij wie een medicatiebeoordeling is uitgevoerd	huisarts
2a	% patiënten <i>van 65 jaar en ouder</i> in de apotheek met polyfarmacie bij wie een medicatiebeoordeling is uitgevoerd	apotheker
2b	% patiënten <i>van 65 jaar en ouder</i> in de apotheek met polyfarmacie en <i>een verminderde nierfunctie en/of verminderde cognitie en/of één of meer valincidenten gedurende de afgelopen 12 maanden</i> bij wie een medicatiebeoordeling is uitgevoerd	apotheker
3	% patiënten <i>van 65 jaar en ouder</i> met polyfarmacie en <i>een verminderde nierfunctie en/of verminderde cognitie en/of één of meer valincidenten gedurende de afgelopen 12 maanden</i> bij wie tijdens ziekenhuisopname een medicatiebeoordeling is uitgevoerd	medisch specialist ziekenhuis en ziekenhuis- apotheker
4	% patiënten <i>van 65 jaar en ouder</i> onder behandeling van specialist ouderengeneeskunde (of opgenomen in verpleeghuis) met polyfarmacie en <i>een verminderde nierfunctie en/of verminderde cognitie en/of één of meer valincidenten gedurende de afgelopen 12 maanden</i> bij wie een medicatiebeoordeling is uitgevoerd	specialist ouderengeneeskunde

De indicatoren 1a en 2a zijn op de korte termijn kansrijker dan 1b en 2b, omdat de valincidenten nog niet goed kunnen worden geregistreerd in de huidige informatiesystemen en uitwisseling van gegevens over verminderde nierfunctie, cognitie en valincidenten tussen huisarts en apotheker nog niet overal mogelijk is. Voor signaleren van problemen met therapietrouw zijn nog onvoldoende mogelijkheden.

Op de volgende pagina's zijn als voorbeeld indicator 1a en 1b verder uitgewerkt.

Indicator 1a: % patiënten van 65 jaar en ouder met polyfarmacie in de huisartsenpraktijk bij wie een medicatiebeoordeling is uitgevoerd	
Aanbeveling in de richtlijn	Een medicatiebeoordeling in de huisartsenpraktijk voor ouderen vanaf 65 jaar met 5 of meer geneesmiddelen vindt plaats indien één of meerdere van de volgende risicofactoren aanwezig zijn: <ul style="list-style-type: none"> • verminderde nierfunctie (eGFR<50 ml/min/1,73 m²) • verminderde cognitie • één of meer valincidenten gedurende de afgelopen 12 maanden Een eerste medicatiebeoordeling wordt gevolgd door een vervolgbepoordeling, welke minimaal 1x per jaar plaats vindt.
Teller	Patiënten van 65 jaar en ouder met polyfarmacie in de huisartsenpraktijk die minimaal een jaar staan ingeschreven in de praktijk <i>en</i> een uitgevoerde medicatiebeoordeling het afgelopen jaar
Noemer	Patiënten van 65 jaar en ouder in de eerste lijn met polyfarmacie die minimaal een jaar staan ingeschreven in de praktijk
Type indicator	Procesindicator
Definitie(s)	Polyfarmacie: het gebruik van 5 of meer chronische, orale geneesmiddelen
Kwaliteitsdomein	Veiligheid
Gebruik	Intern
Verslagleggingsniveau	Huisartsenpraktijk
Bron	HIS
Meetfrequentie	Continue
Verslagjaar	Kalenderjaar
Meetniveau	Patiënt

Indicator 1b: : % patiënten van 65 jaar en ouder met polyfarmacie in de huisartsenpraktijk en een verminderde nierfunctie en/of verminderde cognitie en of een doorgemaakt valincident gedurende de afgelopen 12 maanden bij wie een medicatiebeoordeling is uitgevoerd	
Aanbeveling in de richtlijn	Een medicatiebeoordeling in de huisartsenpraktijk voor ouderen vanaf 65 jaar met 5 of meer geneesmiddelen vindt plaats indien één of meerdere van de volgende risicofactoren aanwezig zijn: <ul style="list-style-type: none"> • verminderde nierfunctie (eGFR<50 ml/min/1,73 m²) • verminderde cognitie • één of meer valincidenten gedurende de afgelopen 12 maanden Een eerste medicatiebeoordeling wordt gevolgd door een vervolgbepoordeling, welke minimaal 1x per jaar plaats vindt.
Teller	Patiënten van 65 jaar en ouder in de huisartsenpraktijk met polyfarmacie en een kreatinineklaring (eGFR) < 50 ml/min en/of verminderde cognitie en/of één of meer valincidenten gedurende de afgelopen 12 maanden die minimaal een jaar staan ingeschreven in de praktijk en bij wie een medicatiebeoordeling is uitgevoerd
Noemer	Patiënten van 65 jaar en ouder in de huisartsenpraktijk met polyfarmacie en een kreatinineklaring (eGFR) < 50 ml/min en/of verminderde cognitie en/of één of meer valincidenten gedurende de afgelopen 12 maanden die minimaal een jaar staan ingeschreven in de praktijk
Definitie(s)	Polyfarmacie: het gebruik van 5 of meer chronische, orale geneesmiddelen. De kreatinineklaring moet zijn vastgelegd (gemeten of berekend; MDRD of Cockcroft) in de afgelopen 5 jaar. Verminderde cognitie is gecodeerd als geheugen-/concentratie-/oriëntatiestoornissen ICPC-code P20 of als dementie, ICPC-code P70.0. Valincident, gecodeerd als A80 - Ongeval/letsel, met de toevoeging valincident of gelijkwaardige omschrijving ¹
Type indicator	Procesindicator
Kwaliteitsdomein	Veiligheid
Gebruik	Intern
Verslagleggingsniveau	Huisartsenpraktijk
Bron	HIS
Meetfrequentie	Continue
Verslagjaar	Kalenderjaar
Meetniveau	Patiënt

¹ Het is onzeker of een selectie valt te maken op deze code. Bij operationalisatie moet dit verder worden onderzocht.

LITERATUUR

Nationale richtlijnen en overige producten

- G-standaard. <http://www.z-index.nl/g-standaard>.
- HARM-WRESTLING rapport, 2009.
- Instituut voor Verantwoord Medicijngebruik. Handreiking Periodieke medicatiebeoordeling in zorginstellingen, 2009.
- KNMG. Standpunt Sterke medische zorg voor kwetsbare ouderen, 2010.
- KNMG, V&VN, KNOV, KNGF, KNMP, NIP, NVZ, NFU, GGZ Nederland, NPCF. Handreiking verantwoordelijkheidsverdeling bij samenwerking in de zorg, 2010.
- LESA* Actueel medicatieoverzicht in de 1^e lijn, 2010.
- LESA* Antistolling, 2011.
- LESA* Chronische medicatie bij astma/COPD en DM type 2, 2006.
- LESA* COPD, 2007.
- LESA* Dementie 2009.
- LESA* Medicatieveiligheid na ontslag uit het ziekenhuis, 2009.
- LTA** Chronische nierschade, 2009.
- NHG- Praktijkwijzer Ouderenzorg 2010.
- NHG- Standpunt Huisartsgeneeskunde voor ouderen, 2007.
- NHG- Standpunt Farmacotherapiebeleid in de huisartsenzorg, 2006.
- NHG- Standpunt Zorg voor patiënten met een veelvoorkomende chronische aandoening in de eerste lijn (2005), met uitwerkingen voor patiënten met diabetes mellitus type 2 (2005), astma/COPD (2005) en Cardiovasculair risicomanagement (2007).
- NHG-Webcast Medicatiebeoordeling, 2009.
- Richtlijn Chronische pijn bij ouderen (Verenso), 2011.
- Richtlijn Diabetes mellitus type 2 bij ouderen (Verenso), 2011.
- Richtlijn voor Richtlijnen (Regieraad Kwaliteit van Zorg), 2010.
- Richtlijn Comprehensive Geriatric Assessment, Nederlandse Vereniging voor Klinische Geriatrie, 2011.
- Richtlijn Overdracht van medicatiegegevens in de keten, 2011.
- Richtlijn Preventie van valincidenten bij ouderen, Nederlandse Vereniging voor Klinische Geriatrie, 2004.
- Zorg voor Veilig module Multidisciplinaire samenwerking bij valpreventie, 2011.

* LESA= Landelijke Eerstelijns Samenwerkings Afspraak

** LTA= Landelijke Transmurale Afspraak

Referenties

- Anonymus. American Geriatric Society. American geriatrics society updated Beers criteria for potentially inappropriate medication use in older adults. J Am Geriatr Soc 2012; [DOI: 10.1111/j.1532-5415.2012.03923].
- Anonymous. Effects of enalapril on mortality in severe congestive heart failure. Results of the Cooperative North Scandinavian Enalapril Survival Study (CONSENSUS). The CONSENSUS Trial Study Group. N Engl J Med 1987;316:1429-35.
- Anonymous. A trial of the beta-blocker bucindolol in patients with advanced chronic heart failure. N Engl J Med 2001;344:1659-67.
- Agostini JV, Tinetti ME, Han L, McAvay G, Foody JM, Concato J. Effects of statin use on muscle strength, cognition, and depressive symptoms in older adults. J Am Geriatr Soc 2007;55:420-5.

- Ahmed A, Centor RM, Weaver MT, Perry GJ. A propensity score analysis of the impact of angiotensin-converting enzyme inhibitors on long-term survival of older adults with heart failure and perceived contraindications. *Am Heart J* 2005;149:737-43.
- Aparasu RR, Mort JR. Inappropriate prescribing for the elderly: beers criteria-based review. *Ann Pharmacother* 2000;34:338-46.
- Aronow WS, Ahn C. Frequency of congestive heart failure in older persons with prior myocardial infarction and serum low-density lipoprotein cholesterol \geq 125 mg/dl treated with statins versus no lipid-lowering drug. *Am J Cardiol* 2002;90:147-9.
- Barry PJ, O'Keefe N, O'Connor KA, O'Mahony D. Inappropriate prescribing in the elderly: a comparison of the Beers criteria and the improved prescribing in the elderly tool (IPET) in acutely ill elderly hospitalized patients. *J Clin Pharm Ther* 2006;31:617-26.
- Beers MH, Ouslander JG, Rollinger I, Reuben DB, Brooks J, Beck JC. Explicit criteria for determining inappropriate medication use in nursing home residents. *Arch Intern Med*. 1991;151:1825-32.
- Beers MH. Explicit criteria for determining potentially inappropriate medication use by the elderly--an update. *Arch Intern Med*. 1997;157:1531-6.
- Berdot S, Bertrand M, Dartigues JF, Fourrier A, Tavernier B, Ritchie K et al. Inappropriate medication use and risk of falls--a prospective study in a large community-dwelling elderly cohort. *BMC Geriatr* 2009;9:30.
- Bernsten C, Bjorkman I, Caramona M, Crealey G, Frokjaer B, Grundberger E et al. Improving the well-being of elderly patients via community pharmacy-based provision of pharmaceutical care: a multicentre study in seven European countries. *Drugs Aging* 2001;18:63-77.
- Bilyeu KM, Gumm CJ, Fitzgerald JM, Fox SW, Selig PM. Reducing the use of potentially inappropriate medications in older adults. *Am J Nurs* 2011;111:47-52.
- Bond C. The MEDMAN study: A randomized controlled trial of community pharmacy-led medicines management for patients with coronary heart disease. *Fam Pract* 2007; 24: 189-200.
- Bongue B, Naudin F, Laroche ML, Galteau MM, Guy C, Gueguen R et al. Trends of the potentially inappropriate medication consumption over 10 years in older adults in the East of France. *Pharmacoepidemiol Drug Saf* 2009;18:1125-33.
- Bos J. Werken aan de database; de populatieschatting. RUG. Groningen, Nieuwsbrief IADB dec 2010. www.iadb.nl/news/2010/10dec.pdf
- Buck MD, Atreja A, Brunner CP, Jain A, Suh TT, Palmer RM et al. Potentially inappropriate medication prescribing in outpatient practices: prevalence and patient characteristics based on electronic health records. *Am J Geriatr Pharmacother* 2009;7:84-92.
- Cahir C, Fahey T, Teeling M, Teljeur C, Feely J, Bennett K. Potentially inappropriate prescribing and cost outcomes for older people: a national population study. *Br J Clin Pharmacol* 2010;69:543-52.
- Carey IM, De Wilde S, Harris T, Victor C, Richards N, Hilton SR et al. What factors predict potentially inappropriate primary care prescribing in older people? Analysis of UK primary care patient record database. *Drugs Aging* 2008;25:693-706.
- Caughey GE, Roughead EE, Vitry AI, McDermott RA, Shakib S, Gilbert AL. Comorbidity in the elderly with diabetes: Identification of areas of potential treatment conflicts. *Diabetes Res Clin Pract* 2010;87:385-93.
- CBS. Aantallen personen in Nederland per leeftijdscategorie, resp Zorginstellingen; financiën, personeel, productie en capaciteit naar SBI, beide beschikbaar via www.statline.cbs.nl.
- Chang CB, Chan DC. Comparison of published explicit criteria for potentially inappropriate medications in older adults. *Drugs Aging* 2010;27:947-57.

- Chang CB, Chen JH, Wen CJ, Kuo HK, Lu IS, Chiu LS et al. Potentially inappropriate medications in geriatric outpatients with polypharmacy: application of six sets of published explicit criteria. *Br J Clin Pharmacol* 2011;72:482-9.
- Cleland JG, Tendera M, Adamus J, Freemantle N, Polonski L, Taylor J. The perindopril in elderly people with chronic heart failure (PEP-CHF) study. *Eur Heart J* 2006;27:2338-45.
- Collectieve arbeidsovereenkomst gezondheidscentra 2009-2011, <http://lad.artsennet.nl>.
- Collectieve arbeidsovereenkomst voor de huisarts in dienst van een huisarts (Hidha). Juli 2010-juli 2011. www.caoweb.nl.
- College voor Zorgverzekeringen. Totale kosten geneesmiddelen. Genees- en hulpmiddelen Informatie Project (GIP), geraadpleegd juni 2011. www.cvz.nl.
- Conejos Miquel MD, Sanches Cuervo M, Delgado Silveira E, Sevilla Machuca I, Gonzalez-Blazques S, Montero Errasquin B, cruz-Jentoft AJ. Potentially inappropriate drug prescription in older subjects across health care settings. *Eur Geriatric Medicine* 2010;1:9-14.
- Conn VS, Hafdahl AR, Cooper PS, Ruppert TM, Mehr DR, Russell CL. Interventions to improve medication adherence among older adults: meta-analysis of adherence outcomes among randomized controlled trials. *Gerontologist* 2009;49:447-62.
- Croft-Baker JN, Croft-Baker LA, Le Couteur DG, McLean AJ. Age related factors determining safe prescribing for older people. *CME Geriatric Medicine* 2002;4-8.
- Crotty M, Halbert J, Rowett D, Giles L, Birks R, Williams H et al. An outreach geriatric medication advisory service in residential aged care: a randomised controlled trial of case conferencing. *Age Ageing* 2004a;33:612-7.
- Crotty M, Rowett D, Spurling L, Giles LC, Phillips PA. Does the addition of a pharmacist transition coordinator improve evidence-based medication management and health outcomes in older adults moving from the hospital to a long-term care facility? Results of a randomized, controlled trial. *Am J Geriatr Pharmacother* 2004b;2:257-64.
- Day J, Bobeva M. A generic toolkit for the successful management of Delphi studies. *EJBRM* 2005;3:103-16.
- De Wilde S, Carey IM, Harris T, Richards N, Victor C, Hilton SR et al. Trends in potentially inappropriate prescribing amongst older UK primary care patients. *Pharmacoepidemiol Drug Saf* 2007;16:658-67.
- Denneboom W, Dautzenberg MGH, Grol R, De Smet PAGM. Treatment reviews of older people on polypharmacy in primary care: cluster controlled trial comparing two approaches. *Br J Gen Pract* 2007;57:723-31.
- Dimitrow MS, Airaksinen MS, Kivela SL, Lyles A, Leikola SNS. Comparison of prescribing criteria to evaluate the appropriateness of drug treatment in individuals aged 65 and older: a Systematic Review. *JAGS* 2011;59:1521-30.
- Drenth-van Maanen AC, van Marum RJ, Knol W, van der Linden CM, Jansen PA. Prescribing optimization method for improving prescribing in elderly patients receiving polypharmacy: results of application to case histories by general practitioners. *Drugs Aging* 2009;26:687-701.
- Dulin BR, Haas SJ, Abraham WT, Krum H. Do elderly systolic heart failure patients benefit from beta blockers to the same extent as the non-elderly? Meta-analysis of >12,000 patients in large-scale clinical trials. *Am J Cardiol* 2005;95:896-8.
- Evans M, Hammond M, Wilson K, Lye M, Copeland J. Placebo-controlled treatment trial of depression in elderly physically ill patients. *Int J Geriatr Psychiatry* 1997;12:817-24.
- Fialova D, Topinkova E, Gambassi G, Finne-Soveri H, Jonsson PV, Carpenter I et al. Potentially inappropriate medication use among elderly home care patients in Europe. *JAMA* 2005;293:1348-58.

- Fick DM, Cooper JW, Wade WE, Waller JL, Maclean JR, Beers MH. Updating the Beers criteria for potentially inappropriate medication use in older adults: results of a US consensus panel of experts. *Arch Intern Med* 2003;163:2716-24.
- Fick DM, Mion LC, Beers MH, Waller L. Health outcomes associated with potentially inappropriate medication use in older adults. *Res Nurs Health* 2008;31:42-51.
- Finkers F, Maring JG, Boersma F, Taxis K. A study of medication reviews to identify drug-related problems of polypharmacy patients in the Dutch nursing home setting. *J Clin Pharm Ther* 2007;32:469-76.
- Flather MD, Yusuf S, Kober L, Pfeffer M, Hall A, Murray G et al. Long-term ACE-inhibitor therapy in patients with heart failure or left-ventricular dysfunction: a systematic overview of data from individual patients. ACE-Inhibitor Myocardial Infarction Collaborative Group. *Lancet* 2000;355:1575-81.
- Flather MD, Shibata MC, Coats AJ, Van Veldhuisen DJ, Parkhomenko A, Borbola J et al. Randomized trial to determine the effect of nebivolol on mortality and cardiovascular hospital admission in elderly patients with heart failure (SENIORS). *Eur Heart J* 2005;26:215-25.
- Furniss L, Burns A, Craig SK, Scobie S, Cooke J, Faragher B. Effects of a pharmacist's medication review in nursing homes. Randomised controlled trial. *Br J Psychiatry* 2000;176:563-7.
- Gallagher P, Barry P, O'Mahony D. Inappropriate prescribing in the elderly. *J Clin Pharm Ther* 2007;32:113-21.
- Gallagher P, O'Mahony D. STOPP (Screening Tool of Older Persons' potentially inappropriate Prescriptions): application to acutely ill elderly patients and comparison with Beers' criteria. *Age Ageing* 2008a;37:673-9.
- Gallagher P, Ryan C, Byrne S, Kennedy J, O'Mahony D. STOPP (Screening Tool of Older Person's Prescriptions) and START (Screening Tool to Alert doctors to Right Treatment). Consensus validation. *Int J Clin Pharmacol Ther* 2008b;46:72-83.
- Gallagher P, Baeyens JP, Topinkova E, Madlova P, Cherubini A, Gasperini B et al. Inter-rater reliability of STOPP (Screening Tool of Older Persons' Prescriptions) and START (Screening Tool to Alert doctors to Right Treatment) criteria amongst physicians in six European countries. *Age Ageing* 2009;38:603-6.
- Garfinkel D, Mangin D. Feasibility study of a systematic approach for discontinuation of multiple medications in older adults: addressing polypharmacy. *Arch Intern Med* 2010;170:1648-54.
- Geels P, Dik E. Plan van aanpak periodieke medicatiebeoordeling in verzorgingshuizen (werkboek). Utrecht: Instituut voor Verantwoord Medicijngebruik, 2009.
- George J, Elliott RA, Stewart DC. A systematic review of interventions to improve medication taking in elderly patients prescribed multiple medications. *Drugs Aging* 2008;25:307-24.
- Gillespie U, Alassaad A, Henrohn D, Garmo H, Hammarlund-Udenaes M, Toss H et al. A comprehensive pharmacist intervention to reduce morbidity in patients 80 years or older: a randomized controlled trial. *Arch Intern Med* 2009;169:894-900.
- Go AS, Yang J, Gurwitz JH, Hsu J, Lane K, Platt R. Comparative effectiveness of different beta-adrenergic antagonists on mortality among adults with heart failure in clinical practice. *Arch Intern Med* 2008;168:2415-21.
- Graham DJ, Ouellet-Hellstrom R, MaCurdy TE, Ali F, Sholley C, Worrall C et al. Risk of acute myocardial infarction, stroke, heart failure, and death in elderly Medicare patients treated with rosiglitazone or pioglitazone. *JAMA* 2010;304:411-8.
- Hakkaart-van Roijen L, Tan SS, BouwmansCAM, et al. "Handleiding voor kostenonderzoek; Methoden en standaard kostprijzen voor economische evaluaties in de gezondheidszorg." CVZ, Diemen 2010.

- www.cvz.nl/binaries/content/documents/cvzinternet/nl/documenten/rubriek+zorgpakket/cfh/handleiding-kostenonderzoek-2010.pdf.
- Hale LS. Potentially inappropriate medication use in hospitalized older adults: a due using the full Beers criteria. *Formulary* 2008;43:326-39.
- Hanlon JT, Weinberger M, Samsa GP, Schmader KE, Uttech KM, Lewis IK et al. A randomized, controlled trial of a clinical pharmacist intervention to improve inappropriate prescribing in elderly outpatients with polypharmacy. *Am J Med* 1996;100:428-37.
- Haynes RB, Ackloo E, Sahota N, McDonald HP, Yao X. Interventions for enhancing medication adherence. *Cochrane Database Syst Rev* 2008;CD000011.
- Higgins N, Regan C. A systematic review of the effectiveness of interventions to help older people adhere to medication regimens. *Age Ageing* 2004;33:224-9.
- Hillege HL, Janssen WMT, Bak AAA, Diercks GFH, Grobbee DE, Crijns HJGM, Gilst WH van, Zeeuw D de, Jong PE de; for the PREVEND study group. Microalbuminuria is common, also in a nondiabetic, nonhypertensive population, and an independent indicator of cardiovascular risk factors and cardiovascular morbidity. *J Intern Med* 2001; 249:519-26.
- Hjalmarson A, Goldstein S, Fagerberg B, Wedel H, Waagstein F, Kjeksus J et al. Effects of controlled-release metoprolol on total mortality, hospitalizations, and well-being in patients with heart failure: the Metoprolol CR/XL Randomized Intervention Trial in congestive heart failure (MERIT-HF). MERIT-HF Study Group. *JAMA* 2000;283:1295-302.
- Holland R, Lenaghan E, Harvey I, Smith R, Shepstone L, Lipp A et al. Does home based medication review keep older people out of hospital? The HOMER randomised controlled trial. *BMJ* 2005;330:293.
- Holmes HM, Hayley DC, Alexander GC, Sachs GA. Reconsidering medication appropriateness for patients late in life. *Arch Intern Med*. 2006;605-609.
- Hosia-Randell HM, Muurinen SM, Pitkala KH. Exposure to potentially inappropriate drugs and drug-drug interactions in elderly nursing home residents in Helsinki, Finland: a cross-sectional study. *Drugs Aging* 2008;25:683-92.
- Hugtenburg JG, Borgsteede SD, Beckeringh JJ. Medication review and patient counselling at discharge from the hospital by community pharmacists. *Pharm World Sci* 2009;31:630-7.
- Ingersoll KS, Cohen J. The impact of medication regimen factors on adherence to chronic treatment: a review of literature. *J Behav Med* 2008;31:213-24.
- Iyer S, Naganathan V, McLachlan AJ, Le Couteur DG. Medication withdrawal trials in people aged 65 years and older: a systematic review. *Drugs Aging* 2008;25:1021-31.
- Jano E, Aparasu RR. Healthcare outcomes associated with beers' criteria: a systematic review. *Ann Pharmacother* 2007;41:438-47.
- Johnson D, Jin Y, Quan H, Cujec B. Beta-blockers and angiotensin-converting enzyme inhibitors/receptor blockers prescriptions after hospital discharge for heart failure are associated with decreased mortality in Alberta, Canada. *J Am Coll Cardiol* 2003;42:1438-45.
- Jyrkka J, Enlund H, Korhonen MJ, Sulkava R, Hartikainen S. Polypharmacy status as an indicator of mortality in an elderly population. *Drugs Aging* 2009;26:1039-48.
- Kaur S, Mitchell G, Vitetta L, Roberts MS. Interventions that can reduce inappropriate prescribing in the elderly: a systematic review. *Drugs Aging* 2009;26:1013-28.
- Kjeksus J, Apetrei E, Barrios V, Bohm M, Cleland JGF, Cornel JH et al. Rosuvastatin in older patients with systolic heart failure. *N Engl J Med* 2007;357:2248-61.
- KNMG. Sterke medische zorg voor kwetsbare ouderen. Standpunt. maart. 2010. Utrecht, KNMG.
- KNMG, V&VN, KNOV, KNGF, KNMP, NIP, NVZ, NFU, GGZ Nederland, NPCF .Handreiking verantwoordelijkheidsverdeling bij samenwerking in de zorg, 26-01-2010. Utrecht, KNMG.

- Koninklijke Nederlandse Maatschappij ter bevordering der Pharmacie. Richtlijnen arbeidsvoorwaarden apothekers in loondienst 2011 Maart 2011; Collectieve arbeidsovereenkomst apotheken 2010-2011; Voorbeeld rekenschema UA-tarief 2010. Alles beschikbaar via www.knmp.nl.
- Kok RM, Aartsen M, Nolen WA, Heeren T. The course of adverse effects of nortriptyline and venlafaxine in elderly patients with major depression. *J Am Geriatr Soc* 2009;57:2112-7.
- Kramer JM, Curtis LH, Dupree CS, Pelter D, Hernandez A, Massing M et al. Comparative effectiveness of beta-blockers in elderly patients with heart failure. *Arch Intern Med* 2008;168:2422-8.
- Kreling D H, Mott D A The cost effectiveness of drug utilisation review in an outpatient setting *PharmacoEconomics* 1993; 4:414-436.
- Krska J, Cromarty JA, Arris F, Jamieson D, Hansford D, Duffus PR et al. Pharmacist-led medication review in patients over 65: a randomized, controlled trial in primary care. *Age Ageing* 2001;30:205-11.
- Krähenbühl JM, Decollogny A, Bugnon O. Using the costs of drug therapy to screen patients for a community pharmacy-based medication review program. *Pharm World Sci.* 2008; 30(6):816-22.
- Kurzthaler I, Hotter A, Miller C, Kemmler G, Halder W, Rhomberg HP et al. Risk profile of SSRIs in elderly depressive patients with co-morbid physical illness. *Pharmacopsychiatry* 2001;34:114-8.
- Kwint HF, Faber A, Gussekloo J, Bouvy ML. Medication review in patients using automated drug dispensing systems reduces drug-related problems. A pragmatic randomised controlled study. 2011.
- Lai HY, Hwang SJ, Chen YC, Chen TJ, Lin MH, Chen LK. Prevalence of the prescribing of potentially inappropriate medications at ambulatory care visits by elderly patients covered by the Taiwanese National Health Insurance program. *Clin Ther* 2009;31:1859-70.
- Lapi F, Pozzi C, Mazzaglia G, Ungar A, Fumagalli S, Marchionni N et al. Epidemiology of suboptimal prescribing in older, community dwellers: a two-wave, population-based survey in Dicomano, Italy. *Drugs Aging* 2009;26:1029-38.
- Laroche ML, Charmes JP, Nouaille Y, Picard N, Merle L. Is inappropriate medication use a major cause of adverse drug reactions in the elderly? *Br J Clin Pharmacol* 2007a;63:177-86.
- Laroche ML, Charmes JP, Merle L. Potentially inappropriate medications in the elderly: a French consensus panel list. *Eur J Clin Pharmacol* 2007b;63:725-31.
- Lechevallier-Michel N, Gautier-Bertrand M, Alperovitch A, Berr C, Belmin J, Legrain S et al. Frequency and risk factors of potentially inappropriate medication use in a community-dwelling elderly population: results from the 3C Study. *Eur J Clin Pharmacol* 2005;60:813-9.
- Leendertse AJ, Egberts AC, Stoker LJ, van den Bemt PM. Frequency of and risk factors for preventable medication-related hospital admissions in the Netherlands. *Arch Intern Med* 2008;168:1890-6.
- Leendertse AJ, Visser D, Egberts AC, van den Bemt PM. The relationship between study characteristics and the prevalence of medication-related hospitalizations. A Literature review and novel analysis. *Drug Safety* 2010;33:233-44.
- Leendertse AJ, de Koning HP, Goudswaard AN, Belitser S, Verhoef M, de Gier JJ, Egberts TC, van den Bemt PMLA. The effect of pharmaceutical care process intervention on medication-related hospital admissions in the elderly in an integrated primary care setting: results of the PHARM study. Dissertation 2010b.
- Leendertse AJ, de Koning FH, Goudswaard AN, Jonkhoff AR, van den Bogert SC, de Gier HJ, Egberts TC, van den Bemt PM. Preventing hospital admissions by reviewing

- medication (PHARM) in primary care: design of the cluster randomised, controlled, multi-centre PHARM-study. *BMC Health Serv Res.* 2011 ;11:4.
- Lipton HL, Bero LA, Bird JA, McPhee SJ. The impact of clinical pharmacists' consultations on physicians' geriatric drug prescribing. A randomized controlled trial. *Med Care* 1992;30:646-58.
- Locatelli J, Lira AR, Torraga LK, Paes AT. Inappropriate medications using the Beers criteria in Brazilian hospitalized elderly patients. *Consult Pharm* 2010;25:36-40.
- Loganathan M, Singh S, Franklin BD, Bottle A, Majeed A. Interventions to optimise prescribing in care homes: systematic review. *Age Ageing* 2011.
- Lugtenberg M, Burgers JS, Clancy C, Westert GP, Schneider EC. Current guidelines have limited applicability to patients with comorbid conditions. *Guideline Adherence in practice, exploring the gap between theory and practice. Dissertation* 2011.
- Masoudi FA, Rathore SS, Wang Y, Havranek EP, Curtis JP, Foody JM et al. National patterns of use and effectiveness of angiotensin-converting enzyme inhibitors in older patients with heart failure and left ventricular systolic dysfunction. *Circulation* 2004;110:724-31.
- Massie BM, Carson PE, McMurray JJ, Komajda M, McKelvie R, Zile MR et al. Irbesartan in patients with heart failure and preserved ejection fraction. *N Engl J Med* 2008;359:2456-67.
- Maycock CA, Muhlestein JB, Horne BD, Carlquist JF, Bair TL, Pearson RR et al. Statin therapy is associated with reduced mortality across all age groups of individuals with significant coronary disease, including very elderly patients. *J Am Coll Cardiol* 2002;40:1777-85.
- McGuinness B, Craig D, Bullock R, Passmore P. Statins for the prevention of dementia. *Cochrane Database Syst Rev* 2009;CD003160.
- McLeod PJ, Huang AR, Tamblyn RM, Gayton DC. Defining inappropriate practices in prescribing for elderly people: a national consensus panel. *CMAJ* 1997;156:385-91.
- Mulsant BH, Pollock BG, Nebes RD, Miller MD, Little JT, Stack J et al. A double-blind randomized comparison of nortriptyline and paroxetine in the treatment of late-life depression: 6-week outcome. *J Clin Psychiatry* 1999;60 Suppl 20:16-20.
- Naugler CT, Brymer C, Stolee P, Arcese ZA. Development and validation of an improving prescribing in the elderly tool. *Can J Clin Pharmacol* 2000;7:103-7.
- Nelissen M, Schouten B. *Handreiking Periodieke medicatiebeoordeling in zorginstellingen.* Utrecht: Instituut voor Verantwoord Medicijngebruik, 2009.
- Nixdorff N, Hustey FM, Brady AK, Vaji K, Leonard M, Messinger-Rapport BJ. Potentially inappropriate medications and adverse drug effects in elders in the ED. *Am J Emerg Med* 2008;26:697-700.
- O'Mahony D, Gallagher PF. Inappropriate prescribing in the older population: need for new criteria. *Age Ageing* 2008;37:138-41.
- Onder G, Landi F, Cesari M, Gambassi G, Carbonin P, Bernabei R. Inappropriate medication use among hospitalized older adults in Italy: results from the Italian Group of Pharmacoepidemiology in the Elderly. *Eur J Clin Pharmacol* 2003;59:157-62.
- Onder G, Landi F, Liperoti R, Fialova D, Gambassi G, Bernabei R. Impact of inappropriate drug use among hospitalized older adults. *Eur J Clin Pharmacol* 2005;61:453-9.
- Oslin DW, Ten Have TR, Streim JE, Datto CJ, Weintraub D, DiFilippo S et al. Probing the safety of medications in the frail elderly: evidence from a randomized clinical trial of sertraline and venlafaxine in depressed nursing home residents. *J Clin Psychiatry* 2003;64:875-82.
- Osterberg L, Blaschke T. Adherence to medication. *N Engl J Med* 2005;353:487-97.

- Ostini R, Jackson C, Hegney D, Tett SE. How is medication prescribing ceased? A systematic review. *Med Care* 2011;49:24-36.
- Pacini M, Smith R D, Wilson E C, Holland R Home-based medication review in older people: is it cost effective? *Pharmacoeconomics* 2007; 25:171-180.
- Packer M, Bristow MR, Cohn JN, Colucci WS, Fowler MB, Gilbert EM et al. The effect of carvedilol on morbidity and mortality in patients with chronic heart failure. U.S. Carvedilol Heart Failure Study Group. *N Engl J Med* 1996;334:1349-55.
- Packer M, Coats AJ, Fowler MB, Katus HA, Krum H, Mohacsi P et al. Effect of carvedilol on survival in severe chronic heart failure. *N Engl J Med* 2001;344:1651-8.
- Perri M, III, Menon AM, Deshpande AD, Shinde SB, Jiang R, Cooper JW et al. Adverse outcomes associated with inappropriate drug use in nursing homes. *Ann Pharmacother* 2005;39:405-11.
- Petrone K, Katz P. Approaches to appropriate drug prescribing for the older adult. *Prim Care* 2005;32:755-75.
- Philbin EF, Andreaou C, Rocco TA, Lynch LJ, Baker SL. Patterns of angiotensin-converting enzyme inhibitor use in congestive heart failure in two community hospitals. *Am J Cardiol* 1996;77:832-8.
- Pitt B, Segal R, Martinez FA, Meurers G, Cowley AJ, Thomas I et al. Randomised trial of losartan versus captopril in patients over 65 with heart failure (Evaluation of Losartan in the Elderly Study, ELITE). *Lancet* 1997;349:747-52.
- Pitt B, Poole-Wilson PA, Segal R, Martinez FA, Dickstein K, Camm AJ et al. Effect of losartan compared with captopril on mortality in patients with symptomatic heart failure: randomised trial-the Losartan Heart Failure Survival Study ELITE II. *Lancet* 2000;355:1582-7.
- Pushpangadan M, Feely M. Once a day is best: evidence or assumption? The relationship between compliance and dosage frequency in older people. *Drugs Aging* 1998;13:223-7.
- Pyszka LL, Seys Ranola TM, Milhans SM. Identification of inappropriate prescribing in geriatrics at a Veterans Affairs hospital using STOPP/START screening tools. *Consult Pharm* 2010;25:365-73.
- Radosevic N, Gantumur M, Vlahovic-Palcevski V. Potentially inappropriate prescribing to hospitalised patients. *Pharmacoepidemiol Drug Saf* 2008;17:733-7.
- Raivio MM, Laurila JV, Strandberg TE, Tilvis RS, Pitkala KH. Use of inappropriate medications and their prognostic significance among in-hospital and nursing home patients with and without dementia in Finland. *Drugs Aging* 2006;23:333-43.
- Rancourt C, Moisan J, Baillargeon L, Verreault R, Laurin D, Gregoire JP. Potentially inappropriate prescriptions for older patients in long-term care. *BMC Geriatr* 2004;4:9.
- RESPECT Trial Team Cost-effectiveness of shared pharmaceutical care for older patients: RESPECT trial findings *British Journal of General Practice* 2010; 60:21-27.
- Rigler SK, Jachna CM, Perera S, Shireman TI, Eng ML. Patterns of potentially inappropriate medication use across three cohorts of older Medicaid recipients. *Ann Pharmacother*. 2005;39(7-8):1175-81.
- Roberts MS, Stokes JA, King MA, Lynne TA, Purdie DM, Glasziou PP et al. Outcomes of a randomized controlled trial of a clinical pharmacy intervention in 52 nursing homes. *Br J Clin Pharmacol* 2001;51:257-65.
- Rognstad S, Brekke M, Fetveit A, Spigset O, Wyller TB, Straand J. The Norwegian General Practice (NORGE) criteria for assessing potentially inappropriate prescriptions to elderly patients. A modified Delphi study. *Scand J Prim Health Care* 2009;27:153-9.
- Ryan C, O'Mahony D, Byrne S. Application of STOPP and START criteria: interrater reliability among pharmacists. *Ann Pharmacother* 2009a;43:1239-44.

- Ryan C, O'Mahony D, Kennedy J, Weedle P, Byrne S. Potentially inappropriate prescribing in an Irish elderly population in primary care. *Br J Clin Pharmacol* 2009b;68:936-47.
- Ryan C, O'Mahony D, Kennedy J, Weedle P, Barry P, Gallagher P et al. Appropriate prescribing in the elderly: an investigation of two screening tools, Beers criteria considering diagnosis and independent of diagnosis and improved prescribing in the elderly tool to identify inappropriate use of medicines in the elderly in primary care in Ireland. *J Clin Pharm Ther* 2009c;34:369-76.
- Rytter L, Jakobsen HN, Ronholt F, Hammer AV, Andreasen AH, Nissen A et al. Comprehensive discharge follow-up in patients' homes by GPs and district nurses of elderly patients. A randomized controlled trial. *Scand J Prim Health Care* 2010;28:146-53.
- Sabaté E. Adherence to long-term therapies. Evidence for action. Geneva: World Health Organization 2003. (zie www.who.int/chronic_conditions/adherencereport).
- Saini SD, Schoenfeld P, Kaulback K, Dubinsky MC. Effect of medication dosing frequency on adherence in chronic diseases. *Am J Manag Care* 2009;15:e22-e33.
- Salter C, Holland R, Harvey I, Henwood K. "I haven't even phoned my doctor yet." The advice giving role of the pharmacist during consultations for medication review with patients aged 80 or more: qualitative discourse analysis. *BMJ* 2007;334:1101.
- Schmader KE, Hanlon JT, Pieper CF, Sloane R, Ruby CM, Twersky J et al. Effects of geriatric evaluation and management on adverse drug reactions and suboptimal prescribing in the frail elderly. *Am J Med* 2004;116:394-401.
- Schneider PJ, Murphy JE, Pedersen CA. Impact of medication packaging on adherence and treatment outcomes in older ambulatory patients. *J Am Pharm Assoc* 2008;48:58-63.
- Schuler J, Duckelmann C, Beindl W, Prinz E, Michalski T, Pichler M. Polypharmacy and inappropriate prescribing in elderly internal-medicine patients in Austria. *Wien Klin Wochenschr* 2008;120:733-41.
- Schweizer E, Rickels K, Hassman H, Garcia-Espana F. Buspirone and imipramine for the treatment of major depression in the elderly. *J Clin Psychiatry* 1998;59:175-83.
- Shepherd J, Blauw GJ, Murphy MB, Bollen EL, Buckley BM, Cobbe SM et al. Pravastatin in elderly individuals at risk of vascular disease (PROSPER): a randomised controlled trial. *Lancet* 2002;360:1623-30.
- Simon T, Mary-Krause M, Funck-Brentano C, Lechat P, Jaillon P. Bisoprolol dose-response relationship in patients with congestive heart failure: a subgroup analysis in the cardiac insufficiency bisoprolol study(CIBIS II). *Eur Heart J* 2003;24:552-9.
- Sin DD, McAlister FA. The effects of beta-blockers on morbidity and mortality in a population-based cohort of 11,942 elderly patients with heart failure. *Am J Med* 2002;113:650-6.
- SlobbeLCJ, SmitJM, Groen J, et al. Kosten van Ziekten in Nederland. RIVM, Bilthoven 2010. (www.kostenvanziekten.nl)
- Sorensen L, Stokes JA, Purdie DM, Woodward M, Elliott R, Roberts MS. Medication reviews in the community: results of a randomized, controlled effectiveness trial. *Br J Clin Pharmacol* 2004;58:648-64.
- Spee J, van Marum RJ, Egberts TC, Drenth-van Maanen AC, Jansen PA. The process of bringing medication in line: the additional benefits of a Structured Medication History. *Ned Tijdschr Geneesk* 2010; 154: A904.
- Spinewine A, Swine C, Dhillon S, Lambert P, Nachega JB, Wilmotte L et al. Effect of a collaborative approach on the quality of prescribing for geriatric inpatients: a randomized, controlled trial. *J Am Geriatr Soc* 2007;55:658-65.
- Stichting Farmaceutische kengetallen. Polyfarmacie. *Pharmaceutisch Weekblad*, 32, 2005.
- Stuijt CCM, Franssen EJJ, Egberts ACG, Hudson SA. Appropriateness of prescribing among elderly patients in a Dutch residential home: observational study of outcomes after a pharmacist-led medication review. *Drugs Aging* 2008;25:947-54.

- Sturgess IK, McElnay JC, Hughes CM, Crealey G. Community pharmacy based provision of pharmaceutical care to older patients. *Pharm World Sci* 2003;25:218-26.
- Tehrani F, Phan A, Chien CV, Morrissey RP, Rafique AM, Schwarz ER. Value of medical therapy in patients >80 years of age with heart failure and preserved ejection fraction. *Am J Cardiol* 2009;103:829-33.
- Trewet CB, Shireman TI, Rigler SK, Howard PA. Do ACE Inhibitors/Angiotensin II type 1 receptor antagonists reduce hospitalisations in older patients with heart failure? A propensity analysis. *Drugs Aging* 2007;24:945-55.
- Tulner LR, Frankfort SV, Gijsen GJ, van Campen JP, Koks CH, Beijnen JH. Drug-drug interactions in a geriatric out-patient cohort: prevalence and relevance. *Drugs Aging* 2008;25:343-55.
- Van der Hooft CS, Jong GW, Dieleman JP, Verhamme KMC, van der Cammen TJM, Stricker BHC et al. Inappropriate drug prescribing in older adults: the updated 2002 Beers criteria--a population-based cohort study. *Br J Clin Pharmacol* 2005;60:137-44.
- Van Dijk KN, Van Asselt DZB, Vogel D, Van der Hooft CS, Van Roon EN, Brouwers JRBJ. Interventies na een gestructureerde medicatie-analyse door klinisch geriater en ziekenhuisapotheker bij klinisch opgenomen oudere patiënten. *Tijdschr Gerontol Geriatr* 2009;40:72-8.
- Van Eijken M, Tsang S, Wensing M, De Smet PAGM, Grol RPTM. Interventions to improve medication compliance in older patients living in the community: a systematic review of the literature. *Drugs Aging* 2003;20:229-40.
- Van Dijk C, Verheij R, Schellevis F. Polyfarmacie bij ouderen, 2009; NIVEL, Huisartsenzorg in cijfers: 52(7): 315-316.
- Van Dulmen S, Sluijs E, van DL, de RD, Heerdink R, Bensing J. Patient adherence to medical treatment: a review of reviews. *BMC Health Serv Res* 2007;7:55.
- Van Dulmen S, Sluijs E, van DL, de RD, Heerdink R, Bensing J. Furthering patient adherence: a position paper of the international expert forum on patient adherence based on an internet forum discussion. *BMC Health Serv Res* 2008;8:47.
- Vinks THAM, Egberts TCG, De Lange TM, De Koning FHP. Pharmacist-based medication review reduces potential drug-related problems in the elderly: the SMOG controlled trial. *Drugs Aging* 2009;26:123-33.
- Wawruch M, Fialova D, Zikavska M, Wsolova L, Jezova D, Kuzelova M et al. Factors influencing the use of potentially inappropriate medication in older patients in Slovakia. *J Clin Pharm Ther* 2008;33:381-92.
- Weihls KL, Settle EC, Jr., Batey SR, Houser TL, Donahue RM, Ascher JA. Bupropion sustained release versus paroxetine for the treatment of depression in the elderly. *J Clin Psychiatry* 2000;61:196-202.
- Williams A, Manias E, Walker R. Interventions to improve medication adherence in people with multiple chronic conditions: a systematic review. *J Adv Nurs* 2008;63:132-43.
- Williams M E, Pulliam C C, Hunter R, Johnson T M, Owens J E, Kincaid J, Porter C, Koch G. The short-term effect of interdisciplinary medication review on function and cost in ambulatory elderly people. *Journal of the American Geriatric Society* 2004; 52(1):93-98.
- Winit-Watjana W, Sakulrat P, Kespichayawattana J. Criteria for high-risk medication use in Thai older patients. *Arch Gerontol Geriatr* 2008;47:35-51.
- Witham MD, Gillespie ND, Struthers AD. Age is not a significant risk factor for failed trial of beta-blocker therapy in older patients with chronic heart failure. *Age Ageing* 2004;33:467-72.
- Zermansky AG, Petty DR, Raynor DK, Freemantle N, Vail A, Lowe CJ. Randomised controlled trial of clinical medication review by a pharmacist of elderly patients receiving repeat prescriptions in general practice. *BMJ* 2001;323:1340-3.

- Zermansky AG, Alldred DP, Petty DR, Raynor DK, Freemantle N, Eastaugh J et al. Clinical medication review by a pharmacist of elderly people living in care homes--randomised controlled trial. *Age Ageing* 2006;35:586-91.
- Zhan C, Sangl J, Bierman AS, Miller MR, Friedman B, Wickizer SW et al. Potentially inappropriate medication use in the community-dwelling elderly: findings from the 1996 Medical Expenditure Panel Survey. *JAMA* 2001;286:2823-9.
- Z-Index "ATC-codering als uitgangspunt voor controle op dubbelmedicatie" Z-Index BV, Den Haag 2011 www.zorgindex.nl/G-standaard_beschrijvingen.
- Zuckerman IH, Langenberg P, Baumgarten M, Orwig D, Byrns PJ, Simoni-Wastila L et al. Inappropriate drug use and risk of transition to nursing homes among community-dwelling older adults. *Med Care* 2006;44:722-30.

BIJLAGE 1. VOORBEELD GESTRUCTUREERDE MEDICATIE-BEOORDELING

Ten tijde van het opstellen van de richtlijn Polyfarmacie bij ouderen werden in Nederland vooral de GIVE en de POM als impliciete criteria gebruikt tijdens medicatiebeoordeling. Tijdens de laatste fase van deze richtlijn hebben dr A.J.Leendertse, A.C. Drenth-van Maanen, M.M. Verduijn, dr P.A.F. Jansen en dr R.J. van Marum de GIVE en de POM in elkaar geschoven tot de STRIP en de stappen en naamgeving aangepast aan het stappenplan medicatiebeoordeling zoals is opgesteld door de kerngroep van deze richtlijn.



Voorbereiding:

1. selectie patiënten door arts en apotheker
2. verzamelen gegevens:
 - medicatieoverzicht van apotheek, inclusief allergieën, overgevoeligheden en reden van start/stop
 - medische voorgeschiedenis/episode of probleemlijst
 - gegevens van lichamelijk onderzoek (bloeddruk, pols, gewicht)
 - meetwaarden van het laboratorium van de afgelopen 12 maanden (nierfunctie, leverfunctie, evt. HbA1c, cholesterol, serumconcentraties etc)

Stap 1: Farmacotherapeutische Anamnese

Doel: verzamelen van informatie over daadwerkelijk gebruik, ervaringen en beleving van de medicatie door de patiënt en het betrekken van de patiënt bij zijn farmacotherapie.

De farmacotherapeutische anamnese wordt afgenomen met en in bijzijn van de patiënt. Als de patiënt zijn medicatie niet (volledig) in eigen beheer heeft, dan participeert idealiter ook degene die de patiënt hierbij helpt (de verzorgende of mantelzorger) in het gesprek. Het medicatieoverzicht en de medicijndoosjes van de patiënt vormen de basis voor de farmacotherapeutische anamnese. Gebruik bij voorkeur een gestructureerde vragenlijst.

Bespreek in ieder geval:

- wat verwacht de patiënt van zijn of haar medicatie, wat vindt de patiënt van zijn of haar farmacotherapie?
- wat zijn de ervaringen van de patiënt met de huidige medicatie en de eerder gebruikte medicatie?
- heeft de patiënt klachten, is de farmacotherapeutische behandeling effectief?
- ervaart de patiënt bijwerkingen?
- wat gebruikt de patiënt daadwerkelijk aan medicatie?
- gebruikt de patiënt zelfzorg- of kruidengeneesmiddelen?
- hoe volgt de patiënt de gebruiksadviezen op?
- ervaart de patiënt praktische problemen met het gebruik van zijn medicatie?

- wat zijn, indien van toepassing, de redenen van afwijken van het geadviseerd gebruik/geadviseerde dosering?

Stap 2: Farmacotherapeutische Analyse

Doel: identificatie van (potentiële) FTPs (FTP's). Deze analyse is de voorbereiding op stap 3, overleg tussen arts en apotheker. De geïdentificeerde problemen worden in stap 3 besproken, daar wordt in het overleg tussen arts en apotheker vastgesteld of de problemen klinisch relevant zijn en of er actie aangewezen is.

De analyse begint met het ordenen van de gegevens uit de voorbereiding en de farmacotherapeutische anamnese. De actuele aandoeningen en problemen worden gekoppeld aan de voorgeschreven actuele medicatie en indien mogelijk aan meetwaarden. Bij deze aandoeningen en problemen worden behandeldoelen geformuleerd. Deze behandeldoelen kunnen symptomatisch, curatief of palliatief zijn en worden in stap 3 met de betrokken behandelaren en in stap 4 met de patiënt vastgesteld.

Controleer met deze geordende informatie op mogelijke FTPs (FTP's) zoals:

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

Identificeer de problemen met behulp van onderstaande vragen en aandachtspunten, de tabel Start-criteria en de tabel Stop-criteria (zie bijlage 2):

- **onderbehandeling:**
 - worden alle aandoeningen of klachten behandeld?
 - worden alle aandoeningen of klachten op een doelmatige manier behandeld (volgens de geldende richtlijnen)?
 - controleer met behulp van tabel Start-criteria (zie tabel 2).
- **niet effectieve farmacotherapie**
 - hebben alle geneesmiddelen het beoogde effect (worden behandeldoelen behaald)?
 - zijn er aandoeningen of klachten die onvoldoende effectief behandeld zijn?
 - controleer of de voorgeschreven dosering effectief is (sterkte, frequentie, duur, lab)
Gebruik voor de effectiviteitsbeoordeling de gegevens uit de algemene voorbereiding (metingen, lab) en de farmacotherapeutische anamnese.
- **overbehandeling**
 - zijn er geneesmiddelen waarvoor geen indicatie (meer) is?
- **(potentiële) bijwerking**
 - controleer of er sprake is van een (potentiële) bijwerking van een geneesmiddel.
 - controleer met behulp van tabel Stop-criteria (zie bijlage 2).
 - controleer bij een potentiële bijwerking:
 - B** of dit een **B**ekende bijwerking is,
 - A** welke **A**lternatieve verklaringen er zijn voor de klacht(en), en
 - T** hoe de **T**ijsrelatie is (is de bijwerking opgetreden na start van het verdachte geneesmiddel).

Overweeg bij een potentiële bijwerking in stap 3, het geneesmiddel te stoppen en te herstarten. Doe dit alleen in overleg met de patiënt en als de patiënt hier open voor staat. Meld afwijkende bijwerkingen bij Lareb.

- controleer of er bij risico op een bijwerking de benodigde monitoring wordt uitgevoerd (bijvoorbeeld laboratoriummetingen zoals bijvoorbeeld nierfunctie, bloedbeeld, en dergelijken, bloeddruk, evaluatie klachten met patiënt).
- **klinisch relevante contra-indicatie en interactie**
 - controleer of er een mogelijk geneesmiddel- geneesmiddel interactie is, of dat er een geneesmiddel mogelijk gecontra-indiceerd is. Bepaal vervolgens of deze voor deze patiënt mogelijk relevant is en of deze invloed heeft op de behandeling van de patiënt omdat deze mogelijk minder effectief is, minder veilig is of dat de patiënt hier een bijwerking van ervaart. Denk hierbij ook aan interacties met voeding, grapefruitsap, kruiden of zelfzorgmiddelen.
In stap 3 wordt in overleg tussen arts en apotheker vastgesteld of de interactie of contra-indicatie ook daadwerkelijk klinisch relevant is.
 - controleer of er geneesmiddelen gecontra-indiceerd zijn bij de nierfunctie van de patiënt.
 - controleer of er bij een geneesmiddel interactie of bij een gecontra-indiceerd geneesmiddel de benodigde monitoring wordt uitgevoerd.
- **onjuiste dosering**
 - controleer of de voorgeschreven dosering past bij de indicatie
 - controleer of de voorgeschreven dosering veilig is (sterkte, frequentie, duur, lab)
 - controleer of de voorgeschreven dosering past bij de nierfunctie en leeftijd van de patiënt
- **probleem bij gebruik**
 - gebruikt de patiënt zijn geneesmiddelen volgens voorschrift?
 - is de patiënt gemotiveerd om zijn geneesmiddelen te gebruiken?
 - is de toedieningsweg het meest gemakkelijk en meest effectief voor de patiënt?
 - is de toedieningsvorm het meest gemakkelijk en meest effectief voor de patiënt?
 - kan het geneesmiddelgebruik gemakkelijker voor de patiënt:
 - kan de doseerfrequentie omlaag?
 - kan de patiënt baat hebben bij een andere formulering?
 - zijn er hulpmiddelen waarbij het gebruik gemakkelijker wordt voor deze patiënt?

Stap 3 Overleg arts en apotheker: Opstellen Farmacotherapeutische Behandel Plan (FBP)

Doel: arts en apotheker bereiken overeenstemming over de behandeldoelen en hoe deze doelen voor de patiënt bereikt kunnen worden.

De arts en apotheker bespreken en stellen vast:

- de behandeldoelen voor de patiënt
- de relevante farmacotherapie gerelateerde problemen (FTP's uit stap 1 en 2)
- prioritering van de FTP's
- interventies met de verantwoordelijke
- hoe, wanneer en door wie deze geëvalueerd worden

Bespreek de gesignaleerde problemen uit stap 1 en 2. Prioriteer de verschillende interventies en verdeel de verantwoordelijkheid voor de verschillende acties (zoals overleg

met de oorspronkelijke voorschrijver bij voorgestelde medicatiewijzigingen, recepten schrijven, gesprek met patiënt, aanpassen Actueel Medicatieoverzicht).

Neem bij dit behandelplan de wensen van de patiënt naast specifieke patiëntkenmerken en ervaringen en levensverwachting ('time until benefit') mee. Streef naar zo weinig mogelijk inname momenten per dag, schrijf zo weinig mogelijk voor, schrijf alleen hele tabletten voor en houd het aantal wijzigingen per keer beperkt. Denk aan de mogelijkheid van weekdoseersystemen zoals 'medicatie op rol'.

Stap 4 Overleg patiënt: Vaststellen Farmacotherapeutische Behandel Plan (FBP)

Doel: de patiënt participeert in zijn of haar farmacotherapie en hij begrijpt de interventies in het FBP. De participatie is afgestemd op de mogelijkheden van de patiënt.

Bespreek met de patiënt (en/of diens verzorgende) de voorgestelde wijzigingen en neem op grond daarvan de definitieve beslissing welke wijzigingen worden doorgevoerd. Maak daarbij een tijdpad voor elke verandering. Geef de wijzigingen op schrift mee zodat de patiënt dit desgewenst kan nalezen of kan bespreken met mantelzorg.

Geef iedere wijziging ook aan op het Actueel Medicatieoverzicht en communiceer dit met de andere behandelaren.

Stap 5: Follow-up en monitoring

Doel: uitvoeren en evalueren van de voorgenomen interventies.

Documenteer in het FBP welke controles uitgevoerd dienen te worden en op welke termijn. Bespreek met de patiënt hoe hij het geneesmiddel gebruik zelf kan evalueren en wanneer het goed is om contact op te nemen met de behandelend arts of apotheker. Documenteer tevens welke evaluatie afspraken er gemaakt zijn met de patiënt.

Leg vast op welke termijn de medicatielijst opnieuw gereviseerd zal worden.

Vervolgbeoordelingen

Een vervolgbeoordeling dient minimaal 1x per jaar plaats te vinden. Dit is niet relevant voor patiënten die voor een opname in het ziekenhuis zijn maar wel voor patiënten die in een ambulante setting worden behandeld.

Samenwerking

Spreek de organisatie van het doorlopen van de STRIP-methode lokaal af en besluit als arts en apotheker samen wie wat doet. Het opstellen en evalueren van het behandelplan gebeurt onder gezamenlijke verantwoordelijkheid van de arts en de apotheker. Praktijkondersteuners, verpleegkundigen, farmaceutische consulent, doktersassistenten, apothekersassistenten en andere hulpverleners kunnen bij de uitvoering behulpzaam zijn.

BIJLAGE 2. START- EN STOPCRITERIA, AANGEPAST AAN NEDERLANDSE RICHTLIJNEN

Onderstaande tabel is gebaseerd op de START-criteria (*Screening Tool to Alert doctors to Right (ie appropriate, indicated) Treatment*).² Het is een gevalideerde lijst met 21 evidence-based voorschrijfadvisen bij veelvoorkomende aandoeningen bij ouderen, geassocieerd naar het fysiologisch systeem. Deze adviezen zijn niet voor iedere individuele patiënt van toepassing. Het is een hulpmiddel bij het uitvoeren van de farmacotherapeutische analyse. Raadpleeg voor de indicatiestelling en specifieke geneesmiddelkeuze de vigerende richtlijnen of het Farmacotherapeutisch Kompas.

Tabel A. Startcriteria voor voorschrijven van geneesmiddelen bij veelvoorkomende aandoeningen bij ouderen

Geneesmiddel	Wanneer toevoegen?	Aanvullende informatie
Cardiovasculair		
ACE remmer (of bij bijwerkingen een angiotensine II-antagonist)	Bij chronisch hartfalen	
	Bij diabetes mellitus met proteïnurie en levensverwachting vanaf 10 jaar	
	Na acuut myocardinfarct	
Statine	Bij een VG van coronair, cerebraal of perifeer arteriële symptomen of na acuut myocardinfarct of bij DM en een LDL > 2,5 mmol/l	Levensverwachting > 5 jaar
Antihypertensiva	Indien de systolische bloeddruk > 160 mmHg	
Diuretica	Bij chronisch hartfalen	
Bètablokker	Bij stabiele angina pectoris, na acuut myocardinfarct, bij stabiele patient met chronisch hartfalen (lage dosis)	
Acetylsalicylzuur / Carbasalaatcalcium	Bij chronisch atriumfibrilleren indien orale anticoagulantia gecontra-indiceerd zijn, bij chronisch stabiele angina pectoris, na acuut myocardinfarct	
Acetylsalicylzuur/ carbasalaatcalcium en/of clopidogrel	Voorgeschiedenis van coronair, cerebraal of perifeer arteriële symptomen en sinusritme	
Orale anticoagulantia	Bij chronisch atriumfibrilleren	
Respiratoir		
Inhalatie van kortwerkend beta2 agonist of anticholinergicum	Bij lichte tot matige astma of COPD	
Inhalatie-corticosteroïd	Bij matige tot ernstige astma of COPD	In geval van COPD Gold III-V (en voorspelde FEV1<50%) met frequente exacerbaties (2 of meer per jaar)

² Gallagher et al. STOPP and START. Consensus validation. Int J Clin Pharmacol Ther 2008;46:72-83

Zuurstoftherapie	Bij chronisch respiratoir falen	Arteriële bloedgaswaarde ≤ 7,3 kPa
Geneesmiddel	Wanneer toevoegen?	Aanvullende informatie
Centraal zenuwstelsel		
Levodopa	Bij ziekte van Parkinson met functionele beperkingen en handicaps	
Antidepressivum	Bij depressie (volgens DSM IV-criteria)	Indien psychotherapie niet effectief is of indien de patiënt geen psychotherapie wenst
Gastro-intestinaal		
Protonpompremmer	Bij ernstige gastro-oesofageale reflux of peptische strictuur waarvoor dilatatie nodig is	
	Bij NSAID en: - (complicatie van) peptisch ulcus in anamnese - leeftijd ≥70 jaar - leeftijd 60-70 jaar en gelijktijdig gebruik van: orale anticoagulantia, oraal corticosteroïd, SSRI, acetylsalicylzuur/ carbasalaatcalcium	Verhoogd risico op gastro-intestinale bloeding
	Bij lage dosering acetylsalicylzuur of carbasalaatcalcium en: - ≥60 jaar en peptisch ulcus in anamnese - ≥70 jaar en gelijktijdig gebruik van: orale anticoagulantia, oraal corticosteroïd, SSRI - ≥80 jaar	
Vezelsupplement	Bij chronische symptomatische diverticulose met obstipatie	
Bewegingsapparaat		
DMARD (disease-modifying antirheumatic drugs)	Bij actieve matige tot ernstige reumatoïde artritis (> 4 weken)	Verwijs naar reumatoloog
Bisfosfonaten	Bij onderhoudstherapie > 3 maanden met corticosteroïden	Indien 7,5 mg prednison of meer/dag (of equivalent)
Calcium en vitamine D	Bij patiënten met (verhoogd risico op) osteoporose	Tenzij voldoende inname van calcium en voldoende blootstelling aan zonlicht
Endocrien		
Metformine	Bij diabetes mellitus type 2	eGFR > 30 ml/min; start met 2 dd. 500 mg bij eGFR 30-50 ml/min
ACE-remmer of angiotensine II-antagonist	Bij diabetes mellitus en nefropathie	proteïnurie of micro-albuminurie (30mg/24uur) evt. gecombineerd met eGFR < 50 ml/min NB pas zo nodig de dosering aan bij verminderde nierfunctie
Trombocytenaggregatie-remmer	Bij diabetes mellitus en bewezen hart- en vaatziekten	Hypertensie, hypercholesterolemie, roken
Statine	Bij diabetes mellitus met verhoogd risico op hart- en vaatziekte	ook zonder bewezen hart- en vaatziekten
Overig		
Laxans	Bij opiaatgebruik	

Onderstaande tabel is gebaseerd op de STOPP-criteria (Screening Tool of Older Peoples' Prescriptions)³. Het is een gevalideerde lijst met 65 klinisch significante criteria voor potentieel ongeschikte geneesmiddelen bij oudere patiënten, geclassificeerd naar het fysiologisch systeem. Dit is geen verbodlijst maar een hulpmiddel bij het uitvoeren van de farmacotherapeutische analyse.

Tabel B. Stopcriteria van potentieel ongeschikte geneesmiddelen bij oudere patiënten

Geneesmiddel	Wanneer potentieel ongewenst?	Waarom potentieel ongewenst?
Cardiovasculair		
Digoxine	In dosering > 0,125 mg/dag bij eGFR < 50 ml/min	Verhoogd risico op toxiciteit
Lis diuretica	Bij enkeloedeem zonder klinische tekenen van hartfalen	Niet bewezen effectief
	Als eerste lijns behandeling hypertensie	Onvoldoende effectief
Thiazidediuretica	Bij jicht in de voorgeschiedenis	Verhoogd risico op jichtaanval
Niet-selectieve bètablokker (<i>propranolol, carvedilol, oxprenolol, pindolol, labetalol, sotalol</i>)	Bij COPD	Verhoogd risico op bronchospasmen
Bètablokker	In combinatie met verapamil	Verhoogd risico op symptomatische hartblokkade
Diltiazem of verapamil	Bij hartfalen NYHA klasse III-IV	Negatief inotropoep, kan hartfalen verergeren
Calciumantagonisten	Bij chronische obstipatie	Kan verergering obstipatie geven
Salicylaten (<i>acetylsalicylzuur, carbasalaatcalcium</i>)	Dosering > 160 mg/dag	Niet bewezen effectief
	Indien geen voorgeschiedenis van coronair, cerebraal of perifeer arteriële symptomen	Niet bewezen effectief
	Bij duizeligheid niet gerelateerd aan cerebrovasculaire ziekte	Niet bewezen effectief
Dipyridamol	Als monotherapie voor cardiovasculaire secundaire preventie	Niet bewezen effectief
Orale anticoagulantia	<ul style="list-style-type: none"> - Bij gebruik > 6 maanden bij een 1e, ongecompliceerde DVT - Bij gebruik > 12 maanden bij een 1e, ongecompliceerde longembolie 	Geen bewijs voor aanvullende effectiviteit
Trombocytenaggregatiere-mmers/ orale anticoagulantia	Bij stollingsstoornis	Verhoogd risico op bloeding

³ Gallagher et al. STOPP and START. Consensus validation. Int J Clin Pharmacol Ther 2008;46:72-83

Geneesmiddel	Wanneer potentieel ongewenst?	Waarom potentieel ongewenst?
Centraal zenuwstelsel en psychofarmaca		
Tricyclische antidepressiva (<i>anticholinerge effecten zijn het sterkst bij amitriptyline en het minst sterk bij nortriptyline</i>)	Bij dementie	Kan verslechtering cognitie geven
	Bij glaucoom	Kan verergering glaucoom geven
	Bij cardiale geleidingsstoornissen	Vanwege pro-aritmische werking
	Bij obstipatie	Kan verergering obstipatie geven
	Bij prostatisme of voorgeschiedenis van urineretentie	Verhoogd risico op urineretentie
	In combinatie met opiaten en/of calciumantagonisten	Verhoogd risico op obstipatie
Langwerkende benzodiazepinen: (<i>chloordiazepoxide, flurazepam, nitrazepam, chlorazepinezuur, diazepam</i>)	Bij gebruik > 1 maand	Verhoogd risico op verlengde sedatie, verwardheid, balansverslechtering, vallen
Antipsychotica	Bij parkinsonisme	Verergering extrapiramidale bijwerkingen (clozapine en quetiapine uitgezonderd)
	Bij gebruik > 1 maand	Risico op verwardheid, hypotensie, extrapiramidale bijwerkingen en vallen
Fenothiazine antipsychotica (<i>chloorpromazine, periciazine, flufenazine en perfenazine</i>)	Bij epilepsie	Kan convulsiedrempel verlagen
Parasympaticolytische antiparkinsonmiddelen (<i>biperideen, trihexyfenidyl</i>)	Bij behandeling extrapiramidale bijwerkingen van antipsychotica	Verhoogd risico op anti cholinerge toxiciteit
SSRI's	Bij niet iatrogene hyponatriëmie (Na < 130 mmol/l in laatste 2 mnd)	Verhoogd risico op recidief hyponatriëmie
Klassieke antihistaminica	Bij gebruik > 1 week	Verhoogd risico op sedatie en anti cholinerge bijwerkingen
Gastro-intestinaal		
Loperamide of codeïne	Bij diarree e.c.i.	Verhoogd risico op: <ul style="list-style-type: none"> - vertraagde diagnose - vertraagd herstel niet herkende gastro-enteritis - verergering obstipatie met overloop diarree - ontstaan toxische megacolon bij IBD
	Bij ernstige infectieuze gastro-enteritis (bloederige diarree, hoge koorts of ernstige systemische toxiciteit)	Verhoogd risico op exacerbatie of verlenging infectie

Geneesmiddel	Wanneer potentieel ongewenst?	Waarom potentieel ongewenst?
Gastro-intestinaal (vervolg)		
Metoclopramide	Bij parkinsonisme	Verhoogd risico op verergering parkinsonisme door centrale dopamineblokkade. Alternatief: domperidon
Protonpompremmer	Bij maximale therapeutische dosis > 8 weken bij ulcuslijden	Ontbreken bewijs voor extra effectiviteit
Butylscopolamine	Bij chronische obstipatie	Door anti cholinerge werking verhoogd risico op verergering obstipatie en cognitieve achteruitgang
Respiratoir		
Theofylline	Als monotherapie bij COPD	Veiligere en effectievere alternatieven beschikbaar
Systemische corticosteroïden	I.p.v. inhalatiecorticosteroïden als onderhoudstherapie van matige-ernstige COPD	Onnodige blootstelling aan lange termijn bijwerkingen van systemische corticosteroïden
Ipratropium of tiotropium	Bij glaucoom	Kan verergering glaucoom geven
Bewegingsapparaat		
NSAIDs	Bij matige tot ernstige hypertensie	Kan verergering hypertensie geven
	Bij hartfalen	Kan verergering hartfalen geven
	Bij chronische nierinsufficiëntie (eGFR < 50 ml/min)	Kan nierfunctie verder doen verslechteren
	Bij gebruik > 3 maanden voor symptoombestrijding van milde osteoartritis	Niet bewezen effectiever dan paracetamol
	Bij gebruik > 3 maanden als onderhoudsbehandeling bij jicht zonder contra-indicatie of bewezen ineffectiviteit voor allopurinol	Verhoogd risico op gastro-intestinale bloedingen en andere bijwerkingen
Corticosteroïden	Bij gebruik > 3 maanden als monotherapie bij reumatische artritis of osteoartritis	Onnodige blootstelling aan lange termijn bijwerkingen van systemische corticosteroïden
Colchicine	Bij gebruik > 3 maanden als onderhoudsbehandeling jicht zonder contra-indicatie of bewezen ineffectiviteit voor allopurinol	Alleen geïndiceerd bij acute jichtaanvallen en ter voorkoming van een jichtaanval bij het begin van een urinezuur verlagende therapie

Geneesmiddel	Wanneer potentieel ongewenst?	Waarom potentieel ongewenst?
Urogenitaal		
Urogenitale parasymphatico-lytica (anticholinergica): (oxybutynine solifenacine, tolterodine, darifenacine, fesoterodine)	Bij dementie	Verhoogd risico op verwardheid en agitatie
	Bij chronisch glaucoom	Kan verergering glaucoom geven
	Bij chronisch obstipatie	Kan verergering obstipatie geven
	Bij chronische mictieklachten	Verhoogd risico op urineretentie
Selectieve alfa1-receptorblokkers	Bij mannen met dagelijkse incontinentie	Kan toename urinefrequentie en incontinentie geven
	Bij urinekatheter in situ > 2 maanden	Niet bewezen effectief
Endocrien		
Glibenclamide	Bij diabetes mellitus type 2	Kan hypoglykemieperiode verlengen
Niet selectieve bètablokker (propranolol, carvedilol, oxprenolol, pindolol, labetalol, sotalol)	Bij patiënten met diabetes mellitus en regelmatige hypoglycaemie en (> 1 maand)	Kan hypoglycaemie maskeren
Oestrogenen	Bij voorgeschiedenis van borstkanker	Verhoogd risico op recidief
	Bij voorgeschiedenis van veneuze trombo-embolie	
	Zonder progestagenen bij patiënten met intacte uterus	Verhoogd risico op endometriumcarcinoom
Mobiliteit		
Benzodiazepinen	Bij voorgeschiedenis van val of valneiging	Verhoogd risico op vallen vanwege o.a. sedatie, parkinsonisme, orthostatische hypotensie, duizeligheid (afhankelijk van medicament)
Antipsychotica		
Klassieke antihistaminica		
Langwerkende opiaten		
Vaatverwijders	Bij voorgeschiedenis van orthostatische hypotensie	Verhoogd risico op vallen
Pijn		
Opiaten	Bij langdurig gebruik als eerste lijns therapie bij lichte of matige pijn	niet volgens WHO pijnladder
	Bij langdurig gebruik bij dementie	Kan verergering cognitief functioneren geven Cave: wel verantwoord indien palliatieve zorg of matige tot ernstige chronische pijn
Overig		
Dubbelmedicatie (verschillende geneesmiddelen uit dezelfde geneesmiddelgroep)	Bij elk duplicaat voorschrift	Streven naar optimalisatie monotherapie

BIJLAGE 3. UITWERKING FOCUSGROEPEN

Uitwerking focusgroep patiënten 17 mei 2010

Mw. Moeselaar opent de bijeenkomst, geeft uitleg over de samenstelling van de focusgroep, en uitleg over de procedure van het houden van een focusgroep.

Samenstelling focusgroep

In eerste instantie is gezocht naar oudere patiënten met polyfarmacie die afgevaardigd konden worden door de verschillende patiëntenverenigingen. Dit leverde te weinig patiënten op om een goede focusgroep te kunnen houden. Het aantal patiënten benodigd voor het houden van een focusgroep bestaat uit minimaal 5 en maximaal 12 patiënten. Daarom is er tevens een huisartsenpraktijk en apotheek benaderd in Oog in Al in Utrecht. Voor deze praktijk en apotheek is gekozen, omdat de oudere patiënten dan niet te ver hoefden te reizen naar de locatie waar de focusgroep werd gehouden.

De totale groep bestond uit: 9 deelnemers. Drie deelnemers werden via de huisartsenpraktijk en de apotheek gevraagd. Verder werden patiënten afgevaardigd door de Diabetes Vereniging Nederland (DVN), het Astma Fonds, de Hart & Vaatgroep, en het coördinatieorgaan samenwerkende ouderenorganisaties (CSO). Het CSO is de overkoepelende organisatie van de Unie van Katholieke Bonden van Ouderen (Unie KBO), de protestants christelijke ouderenbond (PCOB), de Nederlandse Vereniging van Organisaties van Gepensioneerden (NVOG) en het Netwerk van Organisaties van Oudere Migranten (NOOM). Acht deelnemers waren patiënt; de Unie KBO werd vertegenwoordigd door een beleidsmedewerkster. De leeftijd varieerde van 68 tot 91 jaar.

Procedure focusgroep

De volgende thema's werden besproken:

1. Therapietrouw;
2. Informatie/voorlichting/afstemming;
3. Hulpmiddelen bij medicatie;
4. Verandering van medicatie;
5. Zelfmanagement.

Alle knelpunten werden per thema genoteerd op een aparte flap-over. Per flap kon iedere deelnemer na afloop de knelpunten prioriteren met punten, door middel van een sticker. Het belangrijkste knelpunt kreeg drie punten, de één na belangrijkste twee punten, de twee na belangrijkste één punt.

1. Therapietrouw

Als inleiding op de discussie werd de vraag gesteld aan de focusgroep: neemt u precies in wat voorgeschreven is? Eerst werd gevraagd door een focusgroep lid wat precies therapietrouw is. Vanuit de groep kwam de volgende omschrijving naar voren: "dat het medicijn dat de arts voorschrijft, ook precies zo wordt ingenomen."

- Te weinig overzicht (0 punten).
"Een heel scala aan punten geeft te weinig overzicht voor de patiënt. Te weinig informatie vanuit de huisarts, wat de patiënt moet slikken, hoe de patiënt de medicatie moet slikken, dit alles zorgt voor te weinig overzicht voor de patiënt."
- Soms afwijkend gebruik door activiteiten die ondernomen worden (geen plasmedicatie als men sociale activiteiten onderneemt).
(therapietrouw gerelateerd aan tijd) (11 punten).

Bij een dagje uit wordt onderkend dat de plasmedicatie niet ingenomen wordt. “Na drie kwartier begint de ellende, en duurt 4 a 5 uur.” Opgemerkt wordt ook, dat de plasmedicatie juist wel ingenomen wordt, omdat anders de benauwdheid toeneemt.

- Sommige verpakkingen maken het lastig om trouw te blijven.
(therapietrouw gerelateerd aan de verpakking) (6 punten).
“Soms kan het uur niet gehaald worden, datje medicijnen moet innemen. Ik ben verplicht om gebruik te maken van een baxterverpakking, maar omdat ik moeilijk mijn handen kan gebruiken, ben ik soms al over de tijd heen dat ik de medicijnen moet nemen. En soms ben ik onderweg, en heb ik niet de mogelijkheid om iets in te nemen.”
“Er zijn ook medicijnen die ik spuit, die moeten koel bewaard worden dat geeft ook problemen als ik onderweg ben.”
- Zelf aanpassen dosering obv eigen ervaring
(therapietrouw gerelateerd aan de dosering) (5 punten).
“Bij een verergering van mijn COPD, moet ik soms antibiotica gebruiken, maar mijn maag geeft dan problemen, daarom verminder ik de antibiotica, en zoek een balans zodat het wel helpt, maar dat ik geen maagklachten heb. Misschien is de kuur dan minder effectief dan dat die officieel zou moeten zijn. Als ik dit aanklaagt bij de longarts, dan krijg ik weinig reactie. Ik zie de huisarts niet voor mijn ziekte, omdat ik in een vergevorderd stadium ben van COPD. Als ik voor kleinere klachten naar de huisarts ga, dan moet ik in de gaten houden dat de medicijnen van de huisarts, passen bij de medicijnen van de longarts.”
De discussie ontstond of dit onder terapietrouw valt, we stelden vast dat we terapietrouw zo breed mogelijk bespreken in de groep.
“Ik sjoemel met Movicolon, omdat ik altijd hele dunne ontlasting heb en veel darmkrampen met veel pijn. Ik verschuif de Movicolon qua tijden”.
Als ik niet uitkom met een bepaald medicijn dan vraag ik om een halve dosering en dan neem ik die andere helft later in, dat gaat dan beter.”
- Bijwerkingen zorgen voor therapie ontrouw
(therapietrouw gerelateerd aan bijwerkingen) (11punten).
“Ik heb veel gewichtsverlies door mijn medicatie, maar dat heeft niet tot therapieontrouw geleid.”
“De Metformine zorgt voor veel darmproblemen, ik heb daarom een ander middel erbij gekregen n.l. Galvus, daar ging ik van tolleren en werd draaierig. Ik heb direct contact opgenomen met de huisarts.”
“Wanneer je een ander medicijn krijgt, lees je soms dat er andere stoffen bijzitten, je reageert dan op de stof die erbij zit. Ik bespreek dit direct met mijn huisarts.”
“Veel te veel medicijnen moet je in de ochtend innemen, ik verdeel ze over de dag.”
(er zijn wel voorbeelden genoemd van bijwerkingen van medicatie, maar niet gerelateerd aan terapietrouw).
- Bij wisseling medicatie meer ontrouw (0 punten).
Aangegeven wordt dat wisseling van medicatie leidt tot tijdelijke ontrouw.
- Bij dagje uit, medicatie vergeten
(therapietrouw gerelateerd aan achteruitgang van cognitie) (4 punten).
Soms vergeet ik water mee te nemen als ik onderweg ben, dan neem ik de tabletten een uur later in.”
“De verschillende tijden dat ik alle pillen moet nemen is vaak niet te onthouden, en sommigen moeten een half uur voor de maaltijd, soms erna, dan ben je de hele dag bezig met je medicijnen”.
“Ik zet ze wel uit van te voren, maar ik vergeet ze toch. Ik moet bij de baxter eraan denken de zakjes af te scheuren als ik wegga”.
Een groot deel van de groep beaamt deze uitspraken.

- Eén patiënt gebruikt een loep. 'De lijst van de apotheek met alle medicijnen heeft te kleine lettertjes'.
(Therapietrouw gerelateerd aan achteruitgang van het gezichtsvermogen) (0 punten).
- Bij voorbaat niet innemen van medicijnen door het lezen van de bijsluiter (12 punten).
"Door antibioticagebruik ging ik steeds slechter lopen, doordat ik bij de longarts kwam ontdekte hij dat ik zo slecht liep. In de bijsluiter stond dat ik gescheurde pezen kon oplopen van deze antibiotica. Als ik niet bij de longarts was geweest, was dit niet ontdekt. Ik was eigenlijk te trouw in het innemen van m'n medicijnen."

De belangrijkste knelpunten ten aanzien van therapietrouw die aangegeven zijn door de focusgroep zijn:

- Bij voorbaat niet innemen van medicijnen door het lezen van de bijsluiter (12 punten).
- Bijwerkingen zorgen voor therapie ontrouw (11punten).
- Soms afwijkend gebruik door activiteiten die ondernomen worden (geen plasmedicatie als men sociale activiteiten onderneemt). (therapietrouw gerelateerd aan tijd) (11 punten).
- Sommige verpakkingen maken het lastig om trouw te blijven.(therapietrouw gerelateerd aan de verpakking) (6 punten).

2. Informatie/voorlichting/afstemming.

Als inleiding op de discussie werd de volgende vraag gesteld: is de informatie over in te nemen medicijnen duidelijk?

- "Er is te weinig informatie over medicijnen van de dokters."
(gerelateerd aan de mondelinge informatie van huisarts, specialist of apotheek) (16 punten).
- "Er is weinig uitleg over bijwerkingen: door huisarts, apotheker en specialist"
(8 punten).
- Ontbreken bijsluiters, in dienst situatie (3 punten).
"De zalf die ik moest gebruiken, het was tijdens een nachtdienst, werd gehaald door de zuster, maar er zat geen bijsluiter bij en toen bleek dat de zalf erg brandde en gevaarlijk was voor zwangeren. Diegene die het moest aanbrengen is erg geschrokken."
- "De onderlinge afstemming van medicatie ontbreekt tussen medicatie (te weinig voorlichting) en tussen huisarts en apotheek" (16 punten).
"Tegen hoge bloeddruk krijg ik medicijnen die de vaten verwijden, en dan weer een middel tegen een hoog cholesterol, dan weer een plasmiddel tegen oedeem, en dan krijg je weer een druk op de blaas etc. Daar krijg je te weinig voorlichting over."
- Geen duidelijkheid over regie/afstemming tussen huisarts, apotheker, specialist.(5 punten).
"Het gaat niet alleen om de medicijnen onderling maar ook om de afstemming tussen de huisarts en de apotheek. Geen van twee geeft goede voorlichting over de medicijnen."
"Nu de apothekers ook zorgverleners zijn, verwacht ik ook een rol van de apotheek."
"Mijn apotheek geeft niet teveel tabletten in een keer, zodat ik ze eerst kan proberen, dat vind ik een goede zaak. Probleem was wel dat toen ze op waren, en iemand nieuwe haalde voor mij,de apotheek 3 dozen had mee- gegeven, en ook al gedeclareerd, terwijl ik nog in de probeerfase was. Ik heb geëist dat ze de medicijnen terug namen."
"Patiënt krijgt een recept voor 3 tot 6 maanden van de huisarts. Daarna moet je naar de specialist, die schrapt een heleboel medicijnen en de apotheek neemt de medicijnen die gloednieuw zijn niet meer terug. Als je dan ziet hoeveel bergen medicijnen oude mensen in huis hebben, dat is ongelooflijk. Het gaat om de patiënt en ook om de kosten."

“Na het overlijden van mijn moeder hebben we 6 zakken vol medicijnen uit het huis gehaald. Dit moet beter afgestemd worden.”

“Mijn apotheek gaf een middel, Amlodipine, dat ook al bij een ander medicijn erbij zat, daardoor kreeg ik veel te veel. Dit kwam omdat de specialist en de apotheek dit niet goed hadden afgestemd.”

“Mijn medicijnen worden door de internist bekeken een maal per maand. De apotheek doet ze in de verpakking, maar mijn huisarts zegt dat hij van niks weet, omdat hij/zij alle recepten moet tekenen van de specialist. Ik vind dat een rare situatie, en heb gezegd dat de huisarts dat niet met mij moet bespreken maar met de apotheek of specialist. Er zit ook heel veel tijd tussen de tijd dat de huisarts informatie krijgt over de medicijnen die veranderd zijn, soms wel 6 tot 8 weken. Het zou dus beter zijn als de internist de regie heeft.”

- Het juist interpreteren van de bijsluiter is lastig (behoefte aan begrijpelijke folder) (8 punten).

“Veel mensen worden toch mismoedig over de kans waarop je iets kan krijgen. Mijn eigen apotheek heeft een begrijpelijke folder gemaakt. Je wordt al bijna ziek bij het lezen van de bijsluiter.”

“Voor laag opgeleide mensen is dat niet te doen.”

Gevraagd wordt wat reclame over geneesmiddelen voor invloed heeft op de focusgroepleden:

Het maakt de meeste deelnemers niet uit van wie de voorlichting komt, als het maar duidelijk is (reclame wordt door de groep gezien als voorlichting).

Verder wordt besproken dat het systeem om toegang te krijgen tot medicijnen zou moeten veranderen.

“ Het geneesmiddelenvergoedingssysteem zit teveel dichtgetimmerd. Waardoor je niet altijd de goede medicijnen krijgt.”

De belangrijkste knelpunten die aangegeven zijn ten aanzien van *voorlichting, informatie en afstemming*, door de focusgroep zijn:

- Te weinig informatie over medicijnen van de dokters. (gerelateerd aan de mondelinge informatie van huisarts, specialist of apotheek) (16 punten).
- Onderlinge afstemming van medicatie ontbreekt tussen medicatie (te weinig voorlichting) en tussen huisarts en apotheek (16 punten).
- Het juist interpreteren van bijsluiter is lastig (behoefte aan begrijpelijke folder) (8 punten).
- Geen duidelijkheid over regie/afstemming tussen huisarts, apotheker, specialist (5 punten).

3. *Hulpmiddelen bij medicatie (gerelateerd aan verpakking).*

- Om de drie maanden andere verpakking (21 punten).

- Verpakkingen die moeilijk open kunnen (4 punten).

“Veel reuma patiënten klagen over verpakkingen.”

- Breken van tabletten (7 punten).

“Tabletten zijn vaak niet te breken, en als ze dan breken dan valt er een helft op de grond, of de tablet breekt in allemaal kleine stukjes.”

“Tussen de zakjes Movicolon zit op de scheurrand een plakstrip, daardoor zijn de zakjes of niet te openen of ze scheuren allebei open.”

- Doordrukken van medicatie soms lastig (12 punten).

- De instructie van de inhalatiemedicijnen kan beter (3 punten).

“Sommige zijn moeilijk te bedienen, maar de apotheek kan het wel opnieuw uitleggen. Het probleem is echter dat je niet weet dat je opnieuw een uitleg kan krijgen. De huisarts zou dat dan moeten vertellen aan de patiënt.”

- Capsules zijn moeilijk door te slikken (0 punten).
“Het kapsel is te hard. Daardoor moet je de capsule lang in je mond houden, voordat je de capsule kan doorslikken.”
- “Er zijn veel soorten medicatiedozen in de handel, de weekcassettes” (0 punten).
“Het probleem is dan om de goede te kiezen. Het probleem is ook wie vult die doos. Als je dat nog zelf kan dan heb je ook die doos niet nodig.”
- Het medicijnpaspoort heeft niet altijd de zelfzorgmedicatie erop staan (0 punten). “Het knelpunt is dat niet alle mensen hun zelfzorgmedicatie doorgeven aan de apotheek. Er kan een wisselwerking optreden tussen deze middelen. Gevraagd wordt of mensen ook medicijnen in pleistervorm gebruiken, veel mensen kennen deze vorm niet, één patiënt heeft het geprobeerd maar was overgevoelig voor de pleister.
- “De verklaring medicijngebruik (voor insuline) is soms lastig in het buitenland (7 punten). In het buitenland is soms ook dezelfde dosering niet te krijgen.”

De belangrijkste knelpunten ten aanzien van *hulpmiddelen van medicatie* die aangegeven zijn door de focusgroep zijn:

- Om de drie maanden een andere verpakking van de medicijnen (21 punten).
- Doordrukken van medicatie soms lastig (12 punten).
- Breken van tabletten (7 punten).
- De verklaring medicijngebruik is soms lastig in het buitenland (7 punten).

4. Verandering van medicatie

- Teveel medicatie meegekregen bij medicatie op proef (apotheker neemt aantallen niet terug) (4 punten).
- “Sommige tweede lijn medicatie mag niet voorgeschreven worden door de eerste lijn” (10 punten).
“Sommige medicijnen worden betaald uit het ziekenhuisbudget, daar kan het wel, maar als ik naar huis ga dan krijg ik een ander middel, of ik moet in de tweede lijn blijven, maar dat willen de specialisten ook niet.”
- “Uitzetten van medicatie mag niet meer uit het PGB betaald worden (1 punt). Het gaat om het uitzetten van een grote hoeveelheid medicijnen, CIZ en de overheid hebben dat geschrappt. Het was een kwartier per week, maar dat mag niet meer.”
- “Soms wordt er overgegaan op een goedkopere variant, hierover is geen voorlichting (18 punten). Bijvoorbeeld mijn maagtablet verandert steeds van kleur en naam, en je hebt er niets over te zeggen. Ook al wordt er gezegd dat het hetzelfde middel is, toch voel je soms dat het anders is.”
“Ik heb die ervaring niet, ik heb gezegd dat ik de originele tabletten wilde hebben, en die kreeg ik.”
- Geen respect voor patiënt (1 punt).
“Er moet verandering komen in het feit dat je als patiënt een grote mond moet hebben, om voor je rechten op te komen. Pas na lange tijd van aandringen ben ik teruggezet op mijn oude medicijnen. Je gaat denken dat de opbrengst van de medicijnen vooral telt.”
- Geen controle op medicatie die eigenlijk al gestopt had moeten worden (11 punten). “Ik kom soms thuis en zie dat ik niet de goede medicijnen heb, ik ben dan ook kwaad op me

zelf dat ik het niet gecontroleerd heb. Ik controleer tegenwoordig altijd wat ik meekrijg van de apotheek.”

- Mijn Plavix had ik een half jaar moeten slikken, het werd pas na anderhalf jaar gestopt, ik wist niet dat ik het maar een half jaar moest slikken. De apotheek zei dat het jaar om was. Ik begreep niet waarom dat gezegd werd en zei dat ik dacht dat ik het gewoon moest blijven gebruiken, dus gaf de apotheek mij weer Plavix mee. De cardioloog had dit duidelijk op het recept moeten zetten.”
“Bepaalde maagmedicatie wordt soms veel te lang voorgeschreven.”
- “Een medicatie review kan meer aangeboden worden door apotheek (2 punten).
Er is gebrekkige voorlichting over de medicatie review, de apotheek krijgt 45 euro van de zorgverzekeraar per gesprek. Dat wordt niet altijd actief aangeboden.”
“Bij onze huisarts en apotheek is een prima overleg, en dat merk je als patiënt, de apotheek heeft alles met mij doorgenomen.
“Nee, je weet als patiënt niet of dat overleg plaatsvindt.”
- Continuïteit van zorg is soms lastig door verschillende artsen (HAP, soms geen actueel medisch dossier) (4 punten).
- Medicatie verandering bij ziekenhuisopname/ontslag (0 punten).
- Er zou een controle systeem moeten zijn bij de apotheker als de patiënt de medicatie niet ophaalt (3 punten).

De belangrijkste knelpunten ten aanzien van *verandering van medicatie* die aangegeven zijn door de focusgroep zijn:

- Het overgaan op een goedkopere variant van het geneesmiddel, zonder het geven van voorlichting hierover aan de patiënt (18 punten).
- Geen controle op medicatie die eigenlijk al gestopt had moeten worden (11 punten).
- Sommige tweede lijn medicatie mag niet voorgeschreven worden door de eerste lijn (10 punten).

5. *Zelf management*

- In hoeverre zelf actief betrokken bij omzetting van medicatie (18 punten).
Qua zelfmanagement gaat het er ook om in hoeverre ben ik bekwaam als patiënt om de discussie aan te gaan over veranderende medicijnen, wat ik wil en niet wil.
- In hoeverre word ik erbij betrokken, en in hoeverre word ik serieus genomen als patiënt (9 punten).
- Het gaat erom dat de patiënt centraal staat en niet het economisch principe. (10 punten).
- Patiënt behoort medeverantwoordelijk te zijn (15 punten).
- Controleverlies over medicatie, regie is dan weg (6 punten).
“Ik erger me aan het feit dat ik verplicht ben om een baxter te gebruiken, ik heb gewoon niks meer te zeggen en heb geen controle over mijn eigen medicijnen. Er zijn geen beschrijvingen bij, er is niks gevraagd o.i.d. de zorgverzekeraar heeft dit voorgeschreven, ik kan niet veranderen van zorgverzekeraar. Je bent verplicht om te blijven zitten.
Ik heb de baxter twee maanden gebruikt, maar ik miste het overzicht. Het was niet prettig.”
- “Patiënten gaan zelf shoppen door hoge kosten van je bijbetaling” (internet over de grens) (0 punten). “Omdat ik bij de grens woon is het soms veel goedkoper om je medicatie over de grens te kopen, dat scheelt in je eigen risico.”
- Te weinig controle op herhaalmedicatie (0 punten). Ik kan nu iedere drie maanden voor een jaar lang medicijnen halen, zonder tussenkomst van de huisarts, ik vind dat te gek voor woorden.

- Bij ziekenhuisopname/ontslag mag je niet eigen medicatie regelen.(0 punten). De eerste dag mag je nog je eigen medicijnen gebruiken, daarna is het klaar, het zelfmanagement wordt je afgenomen op het moment dat je het ziekenhuis binnenkomt en verlaat.

De belangrijkste knelpunten ten aanzien van zelfmanagement die aangegeven zijn door de focusgroep zijn:

- In hoeverre is de patiënt zelf actief betrokken bij omzetting van medicatie (18 punten).
- Patiënt behoort medeverantwoordelijk te zijn (14 punten).
- Het gaat erom dat de patiënt centraal staat en niet het economisch principe (10 punten).

Uitwerking focusgroep zorgverleners 10 maart 2010

Mw. Moeselaar opent de bijeenkomst, geeft uitleg over de samenstelling van de focusgroep, en uitleg over de procedure van het houden van een focusgroep.

Samenstelling focusgroep

De focusgroep bestaat uit de leden van de kernwerkgroep, en leden van de richtlijncommissie van de richtlijn polyfarmacie bij ouderen.

Procedure focusgroep

In de kerngroepvergadering van 15 februari 2010 zijn de hoofdthema's bepaald die besproken zullen worden in de focusgroep.

De volgende thema's werden besproken:

1. Rol van de patiënt/ patiëntenparticipatie
Vragen die daarbij naar voren kwamen zijn: wat is de rol van de patiënt, moet de patiënt betrokken worden, hoeveel ruimte wil de zorgverlener de patiënt geven.
Het ging in deze focusgroep om de rol van de patiënt vanuit de perceptie van de zorgverlener.
2. Samenwerking in de keten: afbakening van verantwoordelijkheden voor de medicatie en afstemming, en informatieoverdracht (inzien van patiënt gegevens door de apotheek) Zie ook HARM rapport.
3. Evidence van effectiviteit van medicamenteuze therapie bij ouderen
Vragen die daarbij naar voren kwamen zijn:
 - welke interventies zijn bewezen effectief bij ouderen?
 - conflicterende richtlijnen m.b.t. ouderen; welke evidence is er specifiek voor ouderen?
 - Welke medicatie kiest men specifiek voor een oudere?
 Ook kan gedacht worden aan medicatieveiligheid.

Alle knelpunten werden per thema genoteerd op een aparte flap over. Per flap kon iedere deelnemer na afloop de knelpunten prioriteren met punten, door middel van een sticker. Het belangrijkste knelpunt kreeg drie punten, de één na belangrijkste twee punten, de twee na belangrijkste één punt..

1. Rol van de patiënt/ patiëntenparticipatie

- Als eerste punt werd therapietrouw genoemd: waarbij het niet alleen gaat om medicatie die niet ingenomen wordt door de patiënt maar ook het gevolg is van complexe schema's, moeilijk in te nemen medicatie, daardoor inname fouten.

De therapietrouw op zich is wisselend. Er is ook onderzoek verricht, bij alle patiënten bleek dat de patiënt iets anders doet dan dat de arts aan informatie heeft. Dit heeft gevolgen voor een opname (14 punten).

- Het heeft ook te maken met samenwerking in de keten het knelpunt hierin is: onduidelijkheden in de communicatie (8 punten).
- Het betreft niet alleen communicatie maar ook concordantie, het gaat erom dat de voorschrijver en de patiënt samen tot een goed plan komen, het idee is dat dan de beste compliance ontstaat.

Het gaat ook om afstemming met de patiënt, of de patiënt achter zijn/haar geneesmiddel kan staan en hoe het in de praktijk gaat (13 punten)

- Beginnende verminderde cognitie en achteruitgang van visus en gehoor is een risicofactor binnen polyfarmacie bij ouderen (1 punt).
- Een gekoppeld knelpunt is dat de sociale context van de patiënt onduidelijk is of niet helder en soms verandert (0 punten).
- Gekoppeld aan therapietrouw: knelpunt is de inname momenten of een foutief inname moment.

Zo weinig mogelijk doseren is een effectief middel voor therapietrouw, dit gaat om doseerfrequentie.(0 punten).

- De eigen kennis van de patiënt over medicatie neemt af met de hoeveelheid medicatie. Twee onderdelen daarbij zijn van belang:
 1. Wanneer de medicatie verandert wordt de oude medicatie niet teruggenomen door de apotheek.

2. Medicatie komt uit het buitenland, is qua kleur etc. niet te herkennen.

Ander probleem: na ontslag wordt de patiënt niet teruggezet op thuismedicatie, patiënt weet niet meer wat hij/zij slikt (2 punten).

- De patiënt heeft ook een eigen verantwoordelijkheid t.a.v. medicatie, het knelpunt is: het zelfmanagement van de patiënt t.a.v. medicatie kan verbeteren. Dit betreft vragen als: Weet de patiënt wat hij/zij slikt en waarom (10 punten).

- Opgemerkt wordt dat bijwerkingen door patiënten vaak (te) laat gemeld worden. Knelpunt is: er moet een snellere signalering/ monitoring komen van problemen t.a.v. medicatie door de eerste lijn (12 punten).

Aan het punt De eigen kennis van de patiënt, moet ook voorlichting en begeleiding beter gekoppeld worden, ook bij verandering van medicatie ontbreekt de voorlichting hierover (1 punt).

In de huisartsenpraktijk zijn twee punten opvallend: het afleveren van verschillende type, merken en soorten middelen, door dezelfde apotheek, het omzetten van medicatie door het ziekenhuis, waardoor verwarring ontstaat bij de patiënt thuishkomst.

- De baxterverpakking zou de oplossing zijn voor een veelheid aan medicatieproblemen, echter zodra de medicatie verandert in de tweede lijn ontstaan er problemen.

De baxterverpakking kan nadelen hebben voor de patiënten participatie (0 punten).

- Bijkomend probleem is dat het ziekenhuis een eigen openbare apotheek heeft waardoor de eerste aflevering niet bekend is bij de huisarts, de communicatie hierover met de eerste lijn ontbreekt. Ook de onderlinge communicatie tussen apotheken ontbreekt vaak. Dit knelpunt zetten we bij samenwerking in de keten (0 punten).

- Het gebruikersgemak van medicatie: hoe wordt het aangeleverd, hoe is het goed te gebruiken.

Het zou verder wenselijk zijn als de patiënt een correct medicatieoverzicht bij zich heeft bij polibezoek of opname (2 punten)

Co-morbiditeit zoals bijvoorbeeld reuma, geeft problemen met het openen van medicatieverpakking.

- Verandering van medicatie schept verwarring (0 punten)
 - Niet zelfstandig wonen, vormt een risico, gezien het uitzetten van medicatie, het toedienen van medicatie (0 punten)
- Het medicatiebeleid is te weinig op de patiënt toegesneden: dit punt kan ook weer onder therapie trouw geschaard worden en heeft te maken met concordantie.
- Opgemerkt wordt dat de patiënt bij ontslag een stapel recepten meekrijgt en deze medicatie allemaal afhaalt. Er zijn vaak grote voorraden thuis. Dit punt is onder te brengen bij concordantie, bij zelfmanagement.
- Herkenbaarheid van medicatie kan beter (4 punten).
 - Er is te weinig zicht op zelfzorgmedicatie bij het inventariseren welke middelen gebruikt worden. Er moet gericht naar gevraagd worden (0 punten).
 - De autonomie van ouderen is een valkuil voor medicatie bij ouderen, dit punt staat soms haaks op het zelfmanagement (0 punten)

De drie belangrijkste knelpunten ten aanzien van *de rol van de patiënt en patiëntenparticipatie* die aangegeven zijn door de focusgroep zijn:

- De therapietrouw van de patiënt is door verschillende oorzaken wisselend. Dit heeft gevolgen voor een opname (14 punten).
 - Het betreft niet alleen communicatie maar ook concordantie, het gaat erom dat de voorschrijver en de patiënt samen tot een goed plan komen, het idee is dat dan de beste compliance ontstaat.
- Het gaat ook om afstemming met de patiënt, of de patiënt achter zijn/haar geneesmiddel kan staan en hoe het in de praktijk gaat (13 punten).
- Er moet een snellere signalering/monitoring komen van problemen ten aanzien van medicatie door de eerste lijn (12 punten).

2. *Samenwerking in de keten*

- Communicatie tussen zorgverleners kan beter, zorgverleners moeten onderling goed weten wat de patiënt gebruikt. De verantwoordelijkheid is niet duidelijk, voorgeschreven medicatie mag niet zonder overleg gestopt worden door een andere zorgverlener (6 punten)
- De overdracht momenten zijn belangrijk (3 punten).
- ICT zou de patiënt moeten/kunnen ondersteunen met een overzicht van medicatie. De ICT ondersteunt de samenwerking niet bij het omzetten van medicatie (11 punten).
- Op een eventueel medicatiepaspoort staat wel wat er gebruikt wordt, maar niet wat er niet gebruikt mag worden en de reden waarom. Een uniforme patiëntenkaart zou er moeten zijn (2 punten).
- Belangrijk is: informatieoverdracht, verantwoordelijkheid, regie en afstemming. Er is vaak onduidelijkheid wie de regie heeft (1 punt).
- Belangrijker is nog wie is er verantwoordelijk, je kunt de regie hebben, maar het gaat met name om de verantwoordelijkheid. Soms wordt de verantwoordelijkheid overgenomen terwijl diegene niet de inhoudelijk competenties heeft. (7 punten).
- Het documenteren van het stoppen en starten van medicatie moet verbeteren. De verantwoordelijkheid ligt bij de voorschrijver (7 punten).
- De apotheker heeft te weinig informatie, heeft geen indicatie, krijgt geen ontslagbericht. De apotheker moet vanuit de medicatie afleiden wat de diagnose is (1 punt).

- Continuïteit/ overdracht van zorg met betrekking tot medicatie bij kwetsbare ouderen met bijvoorbeeld een delirium en vallen, moet verbeteren. Dit is een ijkpunt voor goede zorg (1 punt).
- Welke competenties moet een zorgverlener hebben: hij/zij moet kunnen signaleren en daar naar handelen. Ook scholing is erg belangrijk (23 punten).
- Er is onduidelijkheid over elkaars domein. We moeten kennis hebben over elkaars werkveld (3 punten)
- Veel problematiek wordt veroorzaakt door de zorgverzekeraar, in het bijzonder het omzetten van medicatie (0 punten)
- Tussen de apotheken is een groot verschil in zorgprofessionaliteit
Met één huisartsenpraktijk heb je met verschillende apothekers te maken, die verschillend beleid hebben (0 punten).
- Er moet meer opleiding komen in farmacotherapie, bijvoorbeeld in de opleiding voor de praktijkondersteuners, verpleegkundigen en specialisten (0 punten)

De drie belangrijkste knelpunten ten aanzien van *Samenwerking in de keten* die aangegeven zijn door de focusgroep zijn:

- Welke competenties moet een zorgverlener hebben: hij/zij moet kunnen signaleren en daar naar handelen. Ook scholing is erg belangrijk (23 punten).
- De ICT ondersteunt de samenwerking niet bij het omzetten van medicatie (11 punten).
- Het documenteren van het stoppen en starten van medicatie moet verbeteren. De verantwoordelijkheid ligt bij de voorschrijver (7 punten).
Belangrijk is: wie is er verantwoordelijk, je kunt de regie hebben, maar het gaat met name om de verantwoordelijkheid. Soms wordt de verantwoordelijkheid overgenomen terwijl diegene niet de inhoudelijk competenties heeft. (7 punten).

3. *Evidence van effectiviteit van medicamenteuze therapie bij ouderen*

- Conflicterende richtlijnen, de combinatie is tegenstrijdig. Belangrijker is dat het niet onderzocht is of de combinatie werkt (0 punten).
- De effectiviteit bij co-morbiditeit is niet onderzocht (30 punten)
- De effectiviteit van medicatie bij ouderen is niet onderzocht (5 punten)
- Qua onderzoek is er weinig mogelijk, er zijn weinig trials mogelijk, onder andere in verband met de ethische commissie.
Hoe krijg je ouderen met een cognitieve achteruitgang in een onderzoek (5 punten).
- De balans tussen patiëntveiligheid en effectiviteit moeten we afwegen. Misschien moet we ons meer richten op veiligheid i.p.v. effectiviteit, omdat we qua effectiviteit misschien snel vastlopen (3 punten).
- Er zijn geen stopcriteria bij ouderen (wel of niet doorbehandelen) (17 punten).
- Dosering aanpassing (0 punten).
- Wat is een effectieve dosering (1 punt).

De drie belangrijkste knelpunten ten aanzien van *evidence van effectiviteit van medicamenteuze therapie bij ouderen*, die aangegeven zijn door de focusgroep zijn:

- De effectiviteit bij co-morbiditeit is niet onderzocht (30 punten)
- Er zijn geen stopcriteria bij ouderen (wel of niet doorbehandelen)(17punten).
- De effectiviteit van medicatie bij ouderen is niet onderzocht (5 punten) Qua onderzoek is er weinig mogelijk, er zijn weinig trials mogelijk, onder andere in verband met de ethische commissie (5 punten) Hoe krijg je ouderen met een cognitieve achteruitgang in een onderzoek (5 punten).

BIJLAGE 4. ZOEKSTRATEGIE EN EVIDENCETABELLEN

Bijlage 4.1 Uitgangsvraag specifieke patiëntkenmerken

Zoekstrategie

Er zijn op 8 maart 2010 oriënterende literatuur searches gedaan in Pubmed en in Embase met de volgende zoektermen of aanverwante zoektermen: adverse events, elderly, hospital admissions, drug-drug interactions, drug-disease interactions, pharmacokinetics, pharmacodynamics. Deze leverden geen bruikbare artikelen op. De gevonden literatuur voor deze uitgangsvraag is niet uit de literatuursearch gekomen. Het artikel van Fialová is gevonden via de 'cross-reference' methode via andere zoekvragen. Vanwege de minimale opbrengst van bestaande literatuur is in overleg met de kerngroep besloten om een subanalyse van het HARM-onderzoek uit te voeren (zie verder)

Selectiecriteria literatuur:

- inclusie patiënten met leeftijd \geq 65 jaar of gemiddelde leeftijd \geq 70 jaar
- identificatie van risicofactoren of risicopatiënten
 - o voor ongewenste effecten van medicatie of
 - o voor mogelijk ongeschikte medicatie (inappropriate medication)
 - o voor medicatiefouten
 - o voor geneesmiddel(therapie) gerelateerde problemen.

Evidence tabel. Specifieke patiëntkenmerken

Auteur jaartal	Mate van bewijs	Studie type	Populatie	Inclusie criteria	Outcome effectmaat, incl. follow-up	Resultaat	Opmerkingen
Fialova et al. 2005	B	Cross-sectional	n=2707	Leeftijd mean=82 Home care patiënts	potentially inappropriate medication (Beers and McLeod).	19,8% met PIM risicofactoren: lage economische status, 6+gm, anxiolytica, depressie, beschermende factor: leeftijd >85 jaar, alleen wonend	Europees onderzoek in 8 landen, waaronder NL
Croft-Baker et al; 2002	NA	beschrijving van factoren, geen onderzoek					

Auteur jaartal	Mate van bewijs	Studie type	Populatie	Inclusie criteria	Outcome effectmaat, incl. follow-up	Resultaat	Opmerkingen
Berdot et al; 2009	NA	prospectief cohort follow-up	n=6343	zelfst wonend, 65+	falls	associatie tussen inappropriate medication use and risk of falls	Geen identificatie van risicofactoren voor ADE
Fick et al. 2008	NA	retrospectief cohort, database	n= 17971	65+, community dwelling	DRP-ICD9 diagnose link met Beers medicatie	meer DRPs in groep met "Beers-medicatie"	groepsindeling op basis van "Beers-medicatie" geen identificatie van risicofactoren voor ADE
Onder et al. 2003	NA	observatieel	n= 5734	inpatiënts, 65+	prevalentie van potentially inappropriate medication vlgs Beers criteria	14,6% vd pt gebruikte Beers-medicatie tijdens opname. geassocieerd met hoge leeftijd, verminderde cognitie, co-morbiditeit en polifarmacie	Geen identificatie van risicofactoren voor ADE
Tulner et al. 2008	NA	observatieel	n= 807	geriatric outpatiënts	drug-drug interactions		Geen identificatie van risicofactoren voor een ADE
Wasruch et al.	NA	observatieel	n=600	65+, hospitalized patiënts	inappropriate medication vlgs Beers criteria	polyfarmacie, depressie, immobilization, heart failure waren geassocieerd met innappropriate prescribing	Geen identificatie van risicofactoren voor een ADE
Petrone et al (2005)	NA	Beschrijving van mogelijke problemen/factoren die van belang zijn bij ouderen (farmacokinetiek, groter kans op ADE, risico volle gm, interacties, enz.) Geen onderzoek geen bruikbare referenties.					

Auteur jaartal	Mate van bewijs	Studie type	Populatie	Inclusie criteria	Outcome effectmaat, incl. follow-up	Resultaat	Opmerkingen
Jyrkka et al. 2009	NA	Cohort studie, database	n=700	75+ Kuopio Finland 2003-2007	Relatie tussen polyfarmacie (6-9gm en 10+gm) en dood	HR 1.28 [BI 0.86-1.91] voor 6-9 gm en HR 2.23 [BI 1.21-4.12]	
Locatelli et al. 2010	NA	Cross-sectional	Patiënten in het ziekenhuis n=250	>60 jaar n=250	Potentially inappropriate medication (PIM) vlg's Beers criteria	62% (156 pt) met PIM risicofactoren: aantal gm, vrouw, niet geriater als voorschrijver, depressie, hartziekte	

NA = not applicable, gm = geneesmiddel, pt = patiënt

Bijlage 4.2 Uitgangsvraag Medicatiebeoordeling

Zoekstrategie

- Searchtermen: ("Drug Utilization Review"[Mh] OR "medication review"[tiab]) AND ("drug prescriptions"[mh] OR pharmacists [mh] OR prescriptions[tiab] OR effectiveness[tiab])
- Limits: Clinical Trial, Randomized Controlled Trial, Controlled Clinical Trial, Research Support, Non U S Gov't, English, German, Dutch, Aged: 65+ years, 80 and over: 80+ years, daterange, 1990.

Deze uitgangsvraag op 10-06-2010 leverde 179 artikelen op. Hiervan zijn alleen de RCTs (7) beoordeeld. Buiten de uitgangsvraag om zijn 16 RCTs gevonden (12 RCTs zijn geëxtraheerd uit 8 systematische reviews). Daarnaast zijn voor Nederlands onderzoek binnen de uitgangsvraag 2 CTs en 1 RCT meegenomen en buiten de uitgangsvraag om 2 CTs en 2 observationele studies gevonden.

Voor elke onderzoek is aangegeven welke gegevens zijn gebruikt als basis voor medicatiebeoordeling (M=Medicatie; B=Behandelinformatie; G=Gebruiksinformatie).

Daarnaast is aangegeven op welke wijze de communicatie tussen arts en apotheker plaats vond (F=face-to-face, S=schriftelijk, T=telefonisch, O=onbekend).

Geselecteerde artikelen

M=medicatiegegevens, A=artsgegevens, P=patiëntgegevens) en hoe het overleg met de arts plaats vond (F=face-to-face, S=schriftelijk, T=telefonisch, O=onbekend)

Eerste lijn: buiten Nederland

1. J. Allard, <i>et al.</i> 2001	Niveau A2=RCT, n=226	MAP ; F
2. C. Bernsten, <i>et al.</i> 2001	Niveau A2=RCT, n=2454	MAP ; O
3. Janet Krska, <i>et al.</i> 2001	Niveau A2=RCT, n=332	MAP ; S
4. A. G. Zermansky, <i>et al.</i> 2001	Niveau A2=RCT, n=1188	MAP ; S
5. S. Meredith, <i>et al.</i> 2002	Niveau A2=RCT, n=259	MA ; F
6. I. K. Sturgess, <i>et al.</i> 2003	Niveau A2=RCT, n=191	MAP ; O.
7. L. Sorensen, <i>et al.</i> 2004	Niveau A2=RCT, n=400	MAP ; SFT
8. R. Holland, <i>et al.</i> 2005	Niveau A2=RCT, n=872	MP ; S
9. C. Bond <i>et al.</i> 2007	Niveau A2=RCT, n=1493	MAP ; S
10. V. Weber, <i>et al.</i> 2008	Niveau A2=RCT, n=620	MA ; S

Eerste lijn: Nederland:

11. W. Denneboom, <i>et al.</i> 2007	Niveau A2=RCT, n=738	MA ; F S
12. J. G. Hugtenburg, <i>et al.</i> 2009	Niveau B=CT, n=715	MP ; S
13. T. H. Vinks, <i>et al.</i> 2009	Niveau B=CT, n=174	
14. A. J. Leendertse, <i>et al.</i> 2010	Niveau B=CT, n=674	MAP ; F
15. H. F. Kwint, <i>et al.</i> 2011	Niveau A2=RCT, n=118	MA ; FS

Tweede lijn: buiten Nederland

16. L. Furniss, <i>et al.</i> 2000	Niveau A2=RCT, n=330	MA ; S
17. M. S. Roberts, <i>et al.</i> 2001	Niveau A2=RCT, n=3230	MA ; S
18. M. Crotty, <i>et al.</i> 2004a	Niveau A2=RCT, n= 154	MA ; F
19. M. Crotty, <i>et al.</i> 2004b.	Niveau A2=RCT, n=110	MA ; F
20. A. G. Zermansky, <i>et al.</i> 2006	Niveau A2=RCT, n=661	MAP ; S

Tweede lijn: Nederland:

21. C. C. Stuijt, <i>et al.</i> 2008	Niveau C, n=30	MA ; F
22. F. Finkers, <i>et al.</i> 2007	Niveau C, n=91	MA ; F

Derde lijn, buiten Nederland:

23. H. L. Lipton, <i>et al.</i> 1992	Niveau A2=RCT, n=236	MAP;ST
24. J. T. Hanlon, <i>et al.</i> 1996	Niveau A2=RCT, n=208	MAP; F
25. K. E. Schmader, <i>et al.</i> 2004	Niveau A2=RCT, n=834	MAP;O
26. A. Spinewine, <i>et al.</i> 2007	Niveau A2=RCT , n=203	MAP; F
27. U. Gillespie, <i>et al.</i> 2009	Niveau A2=RCT , n=398	MAP; F

Derde lijn, Nederland:

28.K. N. van Dijk, <i>et al.</i> 2009	Niveau C, n=184	MA ; F
---------------------------------------	-----------------	--------

Evidence tabel. Medicatiebeoordeling in de eerste lijn

1. Allard et al, 2001	
Level of evidence	A2
Design	RCT
Population	Community dwelling elderly people in Sherbrooke, Que. The participants were 266 patients over 75 years of age (experimental group: $n = 136$, control group: $n = 130$).
Inclusion criteria	over 75 years of age, living in the community, at risk of losing their autonomy and taking more than 3 drugs per day.
Intervention	A case conference held by a team comprising 2 physicians, a pharmacist and the same nurse reviewed the list of drugs and the diagnoses of the experimental subjects. The list of diagnoses was recorded by the nurse during a telephone conversation with these patients' physicians, or was mailed back by the physician. The team analyzed the drug profile on the basis of the following criteria: indication, effectiveness, dosage, instructions and their applicability, drug interactions, drug-pathology interactions, therapeutic overlapping, duration of treatment and cost. ¹⁹ After identifying possible problems, if any, in the drug profile, suggestions were formulated and mailed to each patient's physician. Thereafter, the team nurse contacted all the experimental group subjects on a monthly basis. She asked them if their medication had been changed and, if so, what the changes were.
Control	Subjects who continued to receive normal social and health care services
Outcome	The number of PIPs(Potentially Inappropriate Prescriptions)
Results	The mean number of PIPs per patient declined by 0.24 in the experimental group ($n = 127$) and by 0.15 in the control group ($n = 116$). The decline in PIPs was even larger in the experimental group that had case conferences ($n = 80$), in which the mean number of PIPs per patient declined by 0.31. However, this difference between the experimental group and the control group was not statistically significant in the intent-to-treat analysis. The number of drugs prescribed was not modified by the intervention, nor were the results of the global assessment of the patients' drug profiles.

2. Bernsten et al, 2001	
Level of evidence	A2
Design	RCT
Population	A total of 104 intervention and 86 control pharmacy sites participated in the research and 1290 intervention patients and 1164 control patients were recruited into the study in 7 countries (Denmark, Germany, The Netherlands, Northern Ireland (coordinating centre), Portugal, Republic of Ireland and Sweden
Inclusion criteria	65 years or older, taking 4 or more prescribed medications and orientated with respect to self, time and place. In addition, they were community dwelling and regular visitors to a recruited community pharmacy
Intervention	As part of the pharmaceutical care provision, intervention pharmacists were asked to actively assess patients individually and to identify actual and potential drug-related problems using a structured approach. Intervention pharmacists were encouraged to

	utilise a number of data sources in this assessment procedure, including some or all of the following: (i) the patient (via informal questioning); (ii) the patient's GP; and (iii) pharmacy-held records. Following patient assessment, pharmacists were instructed to formulate an intervention and monitoring plan for each individual patient. Pharmacy interventions included: (i) educating the patient about their drug regimen and their medical condition(s); (ii) implementing compliance-improving strategies such as drug reminder charts; and (iii) rationalising and simplifying drug regimens in collaboration with the patient's GP. This third aspect of pharmaceutical care provision was structured using drug use profiles
Control	Control patients in control pharmacies received usual care (not described).
Outcome	<i>Health outcomes</i> included health related quality of life(SF-36), number of hospitalizations , sign and symptom control and patient satisfaction with the services provided <i>Intermediate outcomes:</i> (i) patient knowledge of medicines; (ii) compliance with dosage regimens; (iii) number of contacts with GPs; (iv) drug use; (v) number of times medication regimens were changed; (vi) acceptance by GPs of treatment recommendations made to them by the pharmacists; and (vii) professional satisfaction of pharmacists involved in the study and satisfaction of theGPs with the participation of the pharmacists in patient care. <i>Economic outcomes:</i> Costs of healthcare-related resource usage.
Results	A general decline in health-related quality of life over time was observed in the pooled data; however, significant improvements were achieved in patients involved in the pharmaceutical care programme in some countries. Intervention patients reported better control of their medical conditions as a result of the study and cost savings associated with pharmaceutical care provision were observed in most countries. The new structured service was well accepted by intervention patients and patient satisfaction with the services improved during the study.

3. Krska et al. 2001	
Level of evidence	A2
Design	RCT
Population	332 (168 intervention and 164 controls)
Inclusion criteria	Patients aged at least 65 years, with at least two chronic disease states who were taking at least four prescribed medicines regularly
Intervention	Pharmacist reviewed the drug therapy using information obtained from practice computer, medical records and patient interviews. A pharmaceutical care plan was drawn up and implemented.
Control	Similar medication review as intervention group without implementation of a care plan (normal plan).
Outcome	Resolution of Pharmaceutical Care Issues (PCIs) Medication costs Health-related quality of life (SF-36) Hospital clinical attendance, use of social services or contacts with district nurses and health visitors Emergency readmissions
Results	Significantly less PCIs in intervention group after three months compared to control group. No significant differences on other outcomes. (Small increases in contacts with health care professionals and slightly fewer hospital admissions among the intervention group than the control group.)

4. Zermansky et al, 2001.	
Level of evidence	A2
Design	RCT
Population	1188 (608 interventions and 580 controls)
Inclusion criteria	Aged 65 or over who were receiving at least one repeat prescription and living in the community.
Intervention	Consultation with the patient, the pharmacist discussed each condition being treated and asked about relevant symptoms (such as swollen ankles and breathlessness in patients with heart failure). In conditions for which clinical or pathological monitoring

	was due, the pharmacist directed the patient to the practice nurse or doctor
Control	
Outcome	<i>Primary:</i> the number of changes to repeat prescriptions; <i>Secondary:</i> changes in number and cost of medicines and frequency of dose and effect on healthcare workload (GP consultations, hospital outpatient attendances, and acute admissions)
Results	Significant changes in patients' drugs and saves more than the cost of the intervention without affecting the workload of general practitioners.

5. Meredith et al, 2002	
Level of evidence	A2
Design	RCT
Population	There were 259 randomized patients with completed follow-up interviews: 130 in the intervention group and 129 with usual care
Inclusion criteria	Study subjects were consenting Medicare patients aged 65 and older admitted to participating agency offices from October 1996 through September 1998, with a projected home healthcare duration of at least 4 weeks and at least one study medication problem Two of the largest home health agencies in the United States.
Intervention	At each site, an experienced clinical pharmacist was identified and specially trained by the coordinating center to manage the intervention process. For each intervention patient, the pharmacist and the patient's nurse jointly reviewed the medication problems identified in light of the available medical history and the study guidelines to determine whether reassessment by the physician was warranted (e.g., to exclude a patient whose physician was known to be addressing the problem). If additional information was needed to assess the problem, it was collected from the patient at the next scheduled visit. Structured templates provided by the study then were used to develop a plan to address the identified problem. This was presented to the patient's physician (by the nurse or, for complicated patients, by the pharmacist), who was asked for instructions regarding changes in therapy and patient follow-up. The nurse then assisted the patient with the medication changes
Control	The study control condition was the agencies' usual care, which included review of medications and potential medication adverse effects. Both intervention and control patients received usual care.
Outcome	Number of patients with medication problems: 1 therapeutic duplication 2. cardiovascular 3. psychotropic 4. NSAIDs
Results	There were 259 randomized patients with completed follow-up interviews: 130 in the intervention group and 129 with usual care. Medication use improved for 50% of intervention patients and 38% of control patients, an attributable improvement of 12 patients per 100 The intervention effect was greatest for therapeutic duplication ,with improvement for 71% of intervention and 24% of control patients, an attributable improvement of 47 patients per 100 Use of cardiovascular medications also improved more frequently in intervention patients: 55% vs. 18%, attributable improvement 37 patients per 100 (95% CI _ 9–66,.017).

6. Sturgess et al, 2003	
Level of evidence	A2
Design	RCT
Population	191 elderly patients (110 intervention and 81 control) were recruited into the study by ten community pharmacy sites in Northern Ireland
Inclusion criteria	Elderly, ambulatory patients (> 65 years), taking 4 or more prescribed medications
Intervention	Patients attending an intervention pharmacy received education on medical conditions, implementation of compliance strategies, rationalising of drug regimens and appropriate monitoring; During the

	pharmaceutical care programme, intervention pharmacists assessed patients individually to identify actual and potential drug-related problems. A number of information sources were utilized by intervention pharmacists during this assessment procedure including: the patient, the patient's GP, study questionnaires and computerized medication records. During the assessment, pharmacists were asked to document any identified drug-related problems and formulate (as necessary) an intervention and monitoring plan for each individual patient e.g. education, implementation of compliance-improving strategies ²⁰ . Pharmacists visited patients at home to assess storage of medicines where problems were identified.
Control	Patients attending control sites received normal services
Outcome	Health-related quality of life (using the SF-36), number of hospitalizations, sign and symptom control, patient knowledge of medicines, drug use, number of changes in medicines, problems with medicines, compliance with dosage regimens, and number of contacts with health care professionals A cost analysis comparison between the two groups was performed with respect to health care related resource usage involved in the study.
Results	A significantly higher proportion of intervention patients were compliant at the end of the 18-month study and experienced fewer problems with medication compared to control patients ($P < 0.05$). There was little impact on quality of life and health care utilization.
Comments	Patient with the services provided during the study and the study and pharmaceutical care were obtained as were the opinions of the GPs of patients pharmacists' perceptions of

7. Sorensen et al, 2004	
Level of evidence	A2
Design	RCT
Population	400? (176 intervention patients and 216 controls)
Inclusion criteria	(i) on five or more regular medications; (ii) taking 12 or more doses of medication per day; (iii) suffer from three or more medical conditions; (iv) suspected by GPs to be non-adherent with their medication treatment regimen; (v) on medication(s) with a narrow therapeutic index or requiring therapeutic monitoring; and five more reasons
Intervention	Multidisciplinary service model consisting of GP education, patient home visits, pharmacist medication reviews, primary healthcare team conferences, GP implementation of action plans in consultation with patients, and follow-up surgery visits for monitoring
Control	
Outcome	<i>Primary:</i> Functional status (assessed by health-related QoL measure SF-36 subscales) and clinical outcomes (ADEs, number of GP visits, hospital services and severity of illness) <i>Secondary:</i> Satisfaction (success in implementation and by participant satisfaction) Costs (as assessed using medication and healthcare service costs, less intervention costs)
Results	No significant differences for primary outcomes. Positive trends in clinical outcomes (ADEs and severity of illness) and costs (an ongoing trend towards reduction in healthcare service costs).

8. Holland et al, 2005	
Level of evidence	A2
Design	RCT
Population	872 (429 interventions and 426 controls) <u>Setting:</u> primary care, multicentre <u>Mean age:</u> cases 85.4 (SD 4.0), controls 85.5 (SD 4.0) <u>Female controls</u> (n=426), 272 (63.8%) <u>Number of medicines:</u> cases 85.4 (SD 4.0), controls 85.5 (SD 4.0)
Inclusion criteria	aged ≥ 80 years, admitted at an emergency, intended to be discharged to own home/warden accommodation, prescribed-bed ≥ 2 drugs on discharge

Intervention	Initial referral to a review pharmacist included a copy of the patient's discharge letter. Pharmacists arranged home visits at times when they could meet patients and carers. Pharmacists assessed patients' ability to self medicate and drug adherence, and they completed a standardized visit form. Where appropriate, they educated the patient and carer, removed out of date drugs, reported possible drug reactions or interactions to the general practitioner, and reported the need for a compliance aid to the local pharmacist. Where a compliance aid was recommended, this was provided within the trial and a filling fee was paid to the local pharmacist. One follow up visit occurred at six to eight weeks after recruitment to reinforce the original advice. Follow-up 6 months.
Control	Participants were told after randomization which group they were in. Those in the control group received "usual care."
Outcome	<i>Primary</i> 1. Total emergency readmissions at 6 months <i>Secondary</i> 2. Death 3. Admission to residential homes 4. Admission to nursing homes 5. QoL
Results	The intervention was associated with a significantly higher rate of hospital admissions (178 readmissions had occurred in the control group and 234 in the intervention group) and did not significantly improve quality of life or reduce deaths

9. Bond et al, 2006	
Level of evidence	A2
Design	RCT
Population	1493 (980 intervention and 513 controls)
Inclusion criteria	Aged over 17 years and with CHD (previous myocardial infarction, angina, coronary artery bypass and/or angioplasty)
Intervention	initial consultation: to review appropriateness of therapy, compliance, lifestyle, social and support issues. Further consultations to patients needs Follow-up 12-months
Control	
Outcome	<i>Primary:</i> Appropriate treatment, health status (SF-36, EQ-5D)) and economic evaluation <i>Secondary:</i> Patient risk of cardiovascular death and satisfaction
Results	No significant differences for primary outcomes. Significant improvements in satisfaction score for in intervention group compared with the control group.

10. Weber et al, 2008	
Level of evidence	A2
Design	RCT[Study was carried out from March 2003 till February 2004.]
Population	620 (417 interventions and 203 controls)
Inclusion criteria	Aged 70 or older, 4 or more active prescription medications, and 1 or more psychoactive medications prescribed within the past year.
Intervention	A GHS clinical pharmacist or MD fellowship-trained geriatrician with expertise in geriatric pharmacology reviewed each patient's medication record via the EMR, focusing on the use of medications that would increase the risk for falls. Psychoactive medications, the presence of polypharmacy, and the presence of medications at inappropriate doses were the focus of the review.
Control	Usual care.
Outcome	Occurrence of falls (falls-related diagnosis and self-reported); overall medication use, psychoactive medication use
Results	Intervention group had 0.38 times as likely to have had 1 or more fall-related diagnosis (); when data on self-reported falls was included, a non-significant reduction in fall risk was seen. A significant reduction in the use of psychoactive medications

11. Denneboom et al, 2007	
Level of evidence	A2
Design	RCT [Study was carried out from March 2003 till February 2004.]
Population	738 patients (387 intervention patients and 351 control patients) in 28 pharmacies (registered with Service Apotheek Nederland).
Inclusion criteria	Home-dwelling older people (aged ≥ 75 years), registered by one GP, who were using at least five prescription medicines continuously at the start of the study
Intervention	Pharmacists and GPs performed <i>case conferences</i> on prescription-related problems;
Control	Pharmacists provided results of a treatment review to GPs as <i>written feedback</i> .
Outcome	<i>Primary</i> : Number of medication changes following clinically-relevant recommendation 0, 6 and 9 months after treatment reviews. <i>Secondary</i> : Percentage of clinically-relevant recommendation implemented; Costs and savings
Results	Significantly more medication changes were initiated in the case-conference group (42 versus 22, $P = 0.02$, also present 6 months after treatment reviews (36 versus 19, $P = 0.02$). Nine months after treatment reviews, the difference was no longer significant (33 versus 19, $P = 0.07$). Percentage of clinically-relevant recommendation implemented was higher in case-conference group (29.8% versus 17.2%, $P = 0.02$). There was no significant difference in remaining net costs including pharmacy time expenses and savings on medicine costs between the two intervention groups.
Comments	Performing treatment reviews with case conferences leads to greater uptake of clinically-relevant recommendations. Extra costs seem to be covered by related savings.

14. Leendertse et al, 2010 (manuscript from dissertation)	
Level of evidence	B
Design	CT (open controlled multi-centre study). [The study period is not specified, but is approximately 2007-2009].
Population	674 patients (364 intervention and 310 control patients) were included in 42 primary health care settings of at least one pharmacist and at least two GP's.
Inclusion criteria	Patients of 65 years of age or older, who had five or more drugs on repeat prescription with a refill rate of less than 80% or more than 120% and who were dispensed one or more drugs from the ATC A and ATC B.
Intervention	The intervention consisted of a patient-centered, structured, pharmaceutical care process. This process consisted of several steps, was continuous and occurred over multiple encounters of patients and clinicians. The steps of this pharmaceutical care process were a pharmaceutical anamnesis, a review of the patient's pharmacotherapy, the formulation and execution of a pharmaceutical care plan combined with the monitoring and follow up evaluation of the care plan and pharmacotherapy. The patient's own pharmacist and GP carried out the intervention.
Control	The control Group was included by another GP than the intervention GP and received usual care.
Outcome	<i>Primary outcome</i> Frequency of hospital admissions related to medication within the study period of 12 months of each patient. <i>Secondary outcomes</i> Survival, quality of life, adverse drug events and severe adverse drug events.
Results	More medication related hospital admissions were found in the control group than in the intervention group; respectively ten and six admissions. The effect was dependent on the number of diseases. The Hazard ratio was decreasing from 0.77 for three diseases till 0.11 for eight diseases HR Between the intervention and control group no statistically significant differences were found in the secondary outcomes survival, adverse drug events and quality of life.
Comments	The aim was to include 14 200 patients, 7100 in each arm, from 142 centers. However, even after extending the study period by 4 months (from 24 to 28 months) the total number of included patients was only 674, from 42 centers, of which only 18% had a follow up time of 12 months, according to the protocol. Factors that might explain these low numbers of included patients were: concern project management, collaboration between the pharmacists and the GPs, knowledge, skills and time, fit of the intervention with the present working process and information management.

15. Kwint et al, 2010	
Level of evidence	A2/B
Design	"RCT" (A pragmatic randomised controlled study.) (Patients were enrolled between October 2007 and February 2008]
Population	118 patients (63 in intervention group and 55 patients in control group) from six community pharmacies (all provided of automated drug dispensing systems by Apotheek Voorzorg).
Inclusion criteria	Home-dwelling, aged 65 years and over, and used five or more different drugs of which at least one had to be dispensed in an automated system.
Intervention	The intervention group received medication reviews at the start of the study. Data from both the community pharmacy and the GP were collected by the community pharmacist. These data of each patient were independently reviewed by two independent pharmacists from a pool of five pharmacist reviewers The results of these medication reviews were sent to the community pharmacist to be discussed in a case conference with the patient's GP within four weeks.
Control	The waiting-list group received a medication review six months after the intervention group. As a consequence, the waiting-list group was reviewed retrospectively by pharmacist reviewers with the data available at t=0. It was assumed that any medication change at t=6 in the waiting-list group was a result of usual care. The follow-up of recommendations for the waiting-list group was not included in this study.
Outcome	<i>Primary Outcome</i> Number of DRPs leading to a recommendation for drug change between 0 and 6 months after medication review. <i>Secondary outcomes</i> Total number of drug changes; number of drug changes related to a recommendation
Results	After six months the number of DRPs leading to a recommendation for drug change decreased by 29% in the intervention group vs. 5% in the waiting-list group (p<0.01). Between t=0 and t=6 months, the mean number of drug changes per patient was significantly higher among patients in the intervention group compared to patients in the waiting-list group (2.2 vs. 1.0, p=0.02) (<i>Table 2</i>). Of these drug changes, 62% (1.3 out of 2.2) in the intervention group was related to a recommendation vs. 20% (0.2 out of 1.0) in the waiting-list group (p=0.003).
Comments	Medication review decreases the number of DRPs among patients using automated drug dispensing systems. The medication review process as presented in this study is probably not a suitable method for daily clinical practice. Almost all community pharmacists preferred to conduct medication reviews themselves in the future. However the question arises whether they have enough expertise to perform such reviews.

Evidence tabel. Medicatiebeoordeling in de tweede lijn

16. Furniss et al, 2001	
Level of evidence	A2
Design	RCT
Population	330 patients in 14 nursing homes in South Manchester, England. (7 intervention homes and 7 control homes)
Inclusion criteria	Nursing home resident
Intervention	Medication review by the study pharmacist for all consenting residents in homes in intervention group. Three weeks after the medication review, the homes were revisited to ascertain whether there had been any immediate problems with the changes and to see if changes had been implemented.
Control	
Outcome	Cognitive function (MMSE); Depression le (Geriatric Depression Scale (GDS) and Brief Assessment Schedule Depression Cards(BASDEC)); Behaviour (Crichton- Royal Behaviour Rating Scale (CRBR))
Results	Intervention group experienced greater deterioration in cognitive function and

	behavioural disturbance than the control group, but the changes in depression and quality of life were similar. Number of prescribed drugs fell in the intervention group, but not in the control group. The number of deaths was significantly smaller in the intervention homes during the intervention period, but not during the overall study period.
Comments	<i>'Quality of life' is mentioned in the summary, but not in the results section: possibly they refer to the Crichton- Royal Behaviour Rating Scale as a measure for quality of life!?</i>

17. Roberts et al., 2001	
Level of evidence	A2
Design	RCT
Population	3230 patients: 905 residents in 13 intervention nursing homes and 2325 residents in 39 control nursing homes in Queensland and New South Wales, Australia
Inclusion criteria	Main nursing home; eligibility criteria were: at least 20 residents; and central record of hospitalizations, adverse effects and deaths. Residents were selected by nursing staff.
Intervention	1 introduction of clinical pharmacy model in nursing homes (e.g. focus groups) 2 Problem based education sessions (6-9 seminars, 11 h per home) were provided to nurses. 3 Written referenced drug regimen reviews were prepared by clinical pharmacists for a part of the intervention patients (500).
Control	1 intervention nursing home was clustered with three control nursing homes Control patients received usual care (not described)
Outcome	Mortality rate; Number of hospitalizations; Number of residents who experienced adverse effects
Results	No change in morbidity indices or survival. A reduction in drug use in the intervention group by 15% relative to controls equivalent to an annual prescription saving of \$A 64 per resident.

18. Crotty et al, 2004	
Level of evidence	A2
Design	RCT
Population	154 residents in ten high-level aged care facilities (nursing homes). Residents from five facilities were controls, the patients from the other five facilities were intervention patients as well as controls (see controls).
Inclusion criteria	Residents with medication problems and/or challenging behaviours were selected for case conference by residential care staff. two criteria: a resident with difficult behaviour about whom staff would like more advice and information, and a resident prescribed more than five medications
Intervention	The resident's GP, a geriatrician, a pharmacist, residential care staff and a representative of the Alzheimer's Association attended the case conferences, which were held at the facility. Residential care staff expanded on any issues in the case notes that required discussion and the Alzheimer's Association of South Australia representative discussed non-pharmacological management of dementia-related behaviour. Each case conference was chaired by the GP, who used their medical records in addition to case notes from the facility. A problem list was developed by the GP in conjunction with the care staff and a medication review was conducted prior to each case conference.
Control	Ten residents from each control facility. Twenty residents were nominated from intervention facility. Ten of the 20 residents nominated from the intervention facilities were randomly allocated by the pharmacy department using sequential sealed opaque envelopes to receive the case conferences (intervention group), while the remaining 10 selected residents served as a within facility control group
Outcome	The primary outcome was the Medication Appropriateness Index (MAI). The behaviour of each resident was assessed via the Nursing Home Behaviour Problem Scale.
Results	Medication appropriateness improved in the intervention group [MAI mean change 4.1, 95% confidence interval (CI) 2.1–6.1] compared with the control group (MAI mean

	change 0.4, 95% CI -0.4-1.2; $P < 0.001$). There was a significant reduction in the MAI for benzodiazepines (mean change control -0.38, 95% CI -1.02-0.27 versus intervention 0.73, 95% CI 0.16-1.30; $P = 0.017$). Resident behaviours were unchanged after the intervention and the improved medication appropriateness did not extend to other residents in the facility.
Comments	Outreach specialist services can be delivered without direct patient contact and achieve improvements in prescribing.

19. Crotty et al., 2004	
Level of evidence	A2
Design	RCT Single blind
Population	110 (56 intervention and 54 control) patients
Inclusion criteria	Hospitalized older adults awaiting transfer to a long term residential care facility
Intervention	After transfer of the patient to the long term care facility; the transition pharmacist coordinated an evidence based medication review that was to be performed by the community.,' pharmacist contracted to the facility within 10 to 14 days of the transfer. The transition pharmacist also coordinated a case conference involving him or herself, the family physician, the community pharmacist, and a registered nurse at the facility within 14 to 28 days of the transfer. At this case conference, the transition pharmacist provided information concerning medication.
Control	Usual hospital discharge process included a standard hospital discharge process
Outcome	Primary outcome: MAI; Secondary outcome: Emergency department visits; hospital readmissions; adverse drug events; falls; worsening mobility, worsening behaviors, increased confusion and worsening pain.
Results	At 8-week follow-up, no change in MAI in intervention group whereas it had worsened in control group. Patients in intervention group had a significant protective effect of the intervention against worsening pain (RR 0,55), hospital usage (RR 0,38) but did not differ from control groups on other outcomes.

20. Zermansky, et al.2006	
Level of evidence	A2
Design	RCT
Population	661 residents living in 65 care homes
Inclusion criteria	Aged 65+ years on one or more medicines
Intervention	A CMR was conducted by the study pharmacist within 28 days of randomisation. It comprised a review of the GP clinical record and a consultation with the patient and carer. The pharmacist formulated recommendations with the patient and carer and passed them on a written proforma to the GP for acceptance and implementation. GP acceptance was signified by ticking a box on the proforma.
Control	Control patients received usual GP care.
Outcome	<i>Primary</i> Number of changes in medication per participant <i>Secondary</i> Number and costs of repeat medicines per participant; Medication review rate; Mortality; Falls; Hospital admissions; GP consultations; Barthel index; SMMSE;
Results	Mean number of drug changes per patient were 3.1 for interventions and 2.4 for controls ($p < 0.001$) and respectively 0,8 and 1.3 falls per patient. No significant differences on other outcomes. A total of 75.6% of recommendations were accepted by GP and 58% was implemented.

21. Stuijt et al., 2008	
Level of evidence	C
Design	Observational study [Study was carried out from April 2003 to April 2004].

Population	30 patients (living in rural area near Amsterdam).
Inclusion criteria	All residents of one residential nursing home situated in a rural area in the Netherlands
Intervention	The procedure for conducting and recording the medication review consisted of the preparation of a patient medication profile, which combined the patient's medical records. Laboratory values were evaluated in clinical context. Recommendations for the pharmaceutical plan were discussed at a conference involving the clinical pharmacist and other healthcare team members.
Control	-
Outcome	The Medication Appropriateness Index (MAI).
Results	The mean summed MAI score before intervention was 23.7 compared with 16.0 after the intervention period (p = 0.013). The pharmacist identified 115 drug-related problems, and the total number of accepted recommendations was 78 (67.8%). Use of a medication review as an intervention by a clinical pharmacist was associated with an improvement in appropriateness of prescribing.
Comments	This study provides evidence supporting the formal integration of a clinical pharmacist into the healthcare team with the aim of improving prescribing appropriateness for institutionalized elderly Dutch patients. Overall MAI scores for all long-term medications used by a group of elderly patients improved significantly after a pharmacist-led medication review.

22. Finkers et al, 2007

Level of evidence	C
Design	Observational study
Population	91 patients
Inclusion criteria	Nursing home patients with nine or more drugs
Intervention	Medication review carried out by one hospital pharmacist and the patient's nursing home physician. During initial meeting each patient's medication profile was reviewed (half an hour). In a follow-up meeting 6 weeks later the identified DRPs were discussed and alterations in the medication profile.
Control	-
Outcome	Number and nature of DRPs; number of drugs
Results	A total of 323 DRPs were identified (3.5 per patient). By the time of the follow-up a mean of 1.7 (n=159) DRPs had been solved and number of drugs decreased significantly from 13.5 to 12.7.

Evidence tabel. Medicatiebeoordeling in de derde lijn

23. Lipton et al, 1992

Level of evidence	
Design	RCT
Population	236 patients admitted to 450-bed nonteaching community hospital in San Francisco (Intervention 123 and Control 113)
Inclusion criteria	65 years of age and over discharged on 3 or more medications. English speaking, mentally competent and discharge to residences other than nursing homes and hospices
Intervention	Clinical pharmacist consultations on geriatric drug prescribing. Purposes were: 1 to serve as drug therapy consultants to physicians; 2 to reinforce physicians' instructions; 3 to improve patient knowledge of their drug regimen; 4 to enhance motivation to adhere to a drug regime; 5 to provide resources to facilitate compliance
Control	
Outcome	Number of patients with one or more clinically significant drug problems; Number of patients with defined drug-therapy problems(DTPs)
Results	88% of patients had one or more clinically significant drug problems. 22% had a least one potentially serious and life-threatening problem Intervention patients were less likely to have one or more DTP. A summary score measuring the appropriateness of patient's total drug regimen indicated that

	intervention patient's drug regimens were more appropriate
--	--

24. Hanlon et al, 1996	
Level of evidence	A2
Design	RCT
Population	208 (105 intervention and 103 control) patients
Inclusion criteria	Patients aged 65 years or older with ≥ 5 chronic medications) from a general medicine clinic of Veteran Affairs
Intervention	A clinical pharmacist met with intervention group patients during all scheduled visits to evaluate their drug regimens and make recommendations to them and their physicians.
Control	
Outcome	Prescribing appropriateness (MAI), health-related quality of life, adverse drug events, medication compliance and knowledge, number of medications, patient satisfaction and physician receptivity
Results	Inappropriate prescribing scores declined more in intervention group vs. control (24% vs. 6%). Fewer intervention patients experienced adverse drug events. Physicians were receptive and enacted more changes recommended by clinical pharmacist (55% vs. 19,8%).. Measures for most other outcomes remained unchanged.

25. Schmader et al, 2004	
Level of evidence	
Design	RCTs
Population	Subjects were 834 patients in 11 Veterans Affairs (VA) hospitals
Inclusion criteria	65 years old and met criteria for frailty
Intervention	All 11 inpatient and outpatient geriatric evaluation and management programs had a core team that included a geriatrician, social worker, and nurse. Pharmacists performed regular assessments and recommendations regarding medications in seven inpatient and six outpatient teams. Teams without a regular pharmacist had access to one to review medications. For patients assigned to the geriatric evaluation and management unit or clinic, team members implemented evaluation and management protocols.
Control	Usual inpatient care was the customary medical or surgical treatment by attending physicians (or house staff directed by attending physicians). Usual outpatient care was the customary care delivered by ambulatory care attending physicians (or house staff under their direction)
Outcome	Adverse drug reactions for causality (using Naranjo's algorithm). Suboptimal prescribing measures included unnecessary and inappropriate drug use (Medication Appropriateness Index), inappropriate drug use (Beers criteria), and underuse.
Results	For serious adverse drug reactions, there were no inpatient geriatric unit effects during the inpatient or outpatient follow-up periods. Outpatient geriatric clinic care resulted in a 35% reduction in the risk of a serious adverse drug reaction compared with usual care (adjusted relative risk ≈ 0.65 ; 95% confidence interval: 0.45 to 0.93). Inpatient geriatric unit care reduced unnecessary and inappropriate drug use and underuse significantly during the inpatient period ($P < 0.05$). Outpatient geriatric clinic care reduced the number of conditions with omitted drugs significantly during the outpatient period
Comments	Does outpatient geriatric evaluation and management met the criteria for medication review?

26. Spinewine et al. 2007	
Level of evidence	
Design	RCT
Population	Two hundred three patients aged 70 and older. acute Geriatric Evaluation and Management (GEM) care
Inclusion criteria	patients aged 70 and older who present with acute geriatric problems
Intervention	GEM care + pharmaceutical care: Briefly, the pharmacist was present on the unit 4 days per week, participated in medical rounds, had direct contact with patients and caregivers, and had access to patient medical records. For every patient, the pharmacist performed a medication history on admission and prepared a patient record with clinical and pharmaceutical data. The appropriateness of treatment was analyzed, and a pharmaceutical care plan was prepared. Whenever an opportunity for optimization was identified, the pharmacist discussed that opportunity with the prescriber, who could accept or reject the intervention. At discharge, the pharmacist provided written and oral information on treatment changes to the patient or caregiver, as well as written information to the general practitioner.
Control	GEM care
Outcome	Appropriateness of prescribing on admission, at discharge, and 3 months after discharge, using the Medication Appropriateness Index (MAI), Beers criteria, and Assessing Care of Vulnerable Elders (ACOVE) underuse criteria and mortality, readmission, and emergency visits up to 12 months after discharge.
Results	Intervention patients were significantly more likely than control patients to have an improvement in the MAI and in the ACOVE underuse criteria from admission to discharge (odds ratio (OR)59.1, 95% confidence interval (CI)54.2–21.6 and OR56.1, 95% CI52.2–17.0, respectively). The control and intervention groups had comparable improvements in the Beers criteria.

27 Gillespie et al, 2009	
Level of evidence	A2
Design	RCT
Population	400 (199 interventions and 201 controls)
Inclusion criteria	80 years or older from 2 acute internal wards at the University Hospital of Uppsala
Intervention	Enhanced service provided by clinical pharmacists (U.G. and A.A.): A comprehensive list of current medications was compiled on admission to complement that obtained in the ED, ensuring that the medication list received by the ward was correct. A drug review was performed, and advice was given to the patient's physician on drug selection, dosages, and monitoring needs, with the final decision made by the physician in charge. Patients were educated and monitored throughout the admission process, and received discharge counseling. Information about discharge medications (eg, rationale for changes, therapeutic goals, and monitoring needs for newly commenced drugs) was communicated to the primary care physicians by the pharmacists (U.G. and A.A.). A follow-up telephone call to patients 2 months after discharge was conducted.
Control	Patients in the control group received standard care without pharmacist involvement in the health care team at the ward level. Standard care usually included the same elements as those of the enhanced service but was less extensive, focusing mainly on the cause of admission, and was performed by physicians and nurses.
Outcome	Numbers of readmissions; visits to the ED; costs associated with each visit or admission.
Results	For the intervention group, there was a 16% reduction in all visits to the hospital and a 47% reduction in visits to the emergency department . Drug-related readmissions were reduced by 80%. After inclusion of the intervention costs, the total cost per patient in the intervention group was \$230 lower than that in the control group.

28. Van Dijk et al., 2009	
Level of evidence	C
Design	Observational study [The study period is indicated as 30 months and is starting in 2007].
Population	184 patients
Inclusion criteria	Patients who were present at geriatric ward
Intervention	A review of medication and medical problems was performed using a screening form. Recommendations and questions following these forms were subsequently discussed in the gerontopharmacologic meeting every 2 weeks between geriatrician and hospital pharmacist/clinical pharmacologist held
Control	-
Outcome	Acceptance rate of recommendations by geriatrician; Implementation rate of medication changes following recommendations;
Results	134 of 206 recommendations (65%) were accepted by geriatricians. 190 recommendations were made by hospital pharmacists and 16 by geriatricians 99 of 206 recommendations (48%) were implemented as medication changes.
Comments	Structured medication review by meetings between hospital pharmacists and geriatricians led to a substantial number of medication changes in geriatric patients.

Bijlage 4.3 Uitgangsvraag Stopcriteria

Zoekstrategie

Searchtermen: ("inappropriate prescribing"[All Fields] OR "inappropriate medication"[All Fields] OR "inappropriate medications"[All Fields] OR "problematic prescribing"[tiab] OR "inappropriate drug use"[tiab] OR STOPP[tiab] OR "Beers criteria"[tiab]) AND (("aged"[MeSH Terms] OR "aged"[All Fields] OR "elderly"[All Fields]) OR older[All Fields]) AND ("1990"[PDAT] : "3000"[PDAT]).

De search op 27-01-2011 in Pubmed leverde 501 hits op, hiervan waren 100 artikelen op grond van de samenvatting mogelijk relevant. De resterende referenties zijn verworpen omdat ze niet aan het onderwerp voldeden. Van de 100 mogelijk relevante referenties waren 36 artikelen werkelijk relevant. Van deze 36 artikelen zijn er 4 onderzoeken [Perri 2005; Raivio 2006; Chang 2005; Onder 2005] meegenomen in een meta-analyse [Jano 2007]. Deze meta-analyse wordt beschreven en daarom worden deze 4 afzonderlijke RCT's verder niet meer beschreven. De overige 32 artikelen zijn meegenomen bij het beantwoorden van de uitgangsvraag.

De search in Embase op 22-07-10 leverde 62 referenties op, waarvan 9 [Jano 2007; O Mahony 2008; Mc Leod 1997; Laroche 2009; Lapi 2009; Jyrkka 2009; Gallagher 2008; Conejos Miquel 2010] referenties nieuwe referenties waren die niet uit de PUBMEDsearch naar voren gekomen waren. Deze 9 referenties zijn meegenomen bij het beantwoorden van de uitgangsvraag.

Tevens zijn er nog 12 referenties verzameld via de sneeuwbalmethode. Totaal meegenomen referenties: 53.

Evidencetabel. Stopcriteria: overzicht van verschillende criteria voor PIM-medicatie [Laroche 2009; Chang 2010]

Land; naam	Auteur, Jaartal	Methode	Experts	Populatie, leeftijd	Aantal criteria	Opmerkingen	Beperkingen
VS Beers criteria (expliciet)	Beers 1991	Delphi consensus in 2 rondes	13	Verpleeghuis; ≥65 jaar	30 criteria: 19 PIM, + 11 dosisvoorschriften die niet overschreden mogen worden	Instrument om voorschrijfkwaliteit te beoordelen Educatiemateriaal	Soms obsolete gm Criteria voor interacties, ondergebruik en gelijke gm-groepen ontbreken Geeft geen suggesties voor alternatieven

Land; naam	Auteur, jaartal	Methode	Experts	Populatie, leeftijd	Aantal criteria	Opmerkingen	Beperkingen
VS gewijzigde Beerscriteria (expliciet)	Beers 1997	Delphi consensus In 2 rondes	6	Alle ouderen; ≥65 jaar	28 (klassen) PIM onafhankelijk van co-morbiditeit + 35 (klasse)PIM bij 15 ziekten als co-morbiditeit	Instrument om voorschrijfkwaliteit te beoordelen Educatiemateriaal Compacte verklaring van PIM Score van verwachting van mate van ernst	Soms obsolete gm Criteria voor interacties, ondergebruik en gelijke gm-groepen ontbreken Geeft geen suggesties voor alternatieven
VS gewijzigde Beerscriteria (expliciet)	Fick 2003	Delphi consensus In 2 rondes	12	Alle ouderen; ≥65 jaar	68 criteria: 48 (klasse)PIM onafhankelijk van co-morbiditeit + 20 ziekte- gm interacties	Instrument om voorschrijfkwaliteit te beoordelen Educatiemateriaal Compacte verklaring van PIM Score van verwachting van mate van ernst (66 ernstig) Implementatie in klinische informatiesystemen	Obsolete gm Criteria voor interacties, ondergebruik en gelijke gm-groepen ontbreken Geeft geen suggesties voor alternatieven
Canada (expliciet)	McLeod 1997	Delphi consensus In 2 rondes	32 (7 clin. pharm, 9 geriaters, 8 GPs, 8 pharm.)	Alle ouderen; leeftijd niet beschreven	38 criteria: 18 PIM +16 ziekte-gm interacties +4 gm-gm interacties	Compacte verklaring van PIM Veiliger alternatieven Educatiemateriaal Applicatie voor individuele zorg	Obsolete criteria (geen bètablokker bij hartfalen of bij COPD/Astma) Criteria voor ondergebruik en dubbelmedicatie ontbreken

Land; naam	Auteur, jaartal	Methode	Experts	Populatie, leeftijd	Aantal criteria	Opmerkingen	Beperkingen
Canada IPET (Improving Prescribing in the Elderly Tool) (expliciet)	Naugler 2000	Validatie mbv prospectief geriatrisch onderzoek van de meest voorkomende PIM's van McLeod		Alle ouderen met eerste opname in geriatrische unit ≥ 70 jaar	14 ziekte-gm interacties	Instrument om voorschrijfkwaliteit te beoordelen	Obsoleete criteria (geen bètablokker bij hartfalen of bij COPD/Astma) Criteria voor ondergebruik en dubbelmedicatie ontbreken
Canada (expliciet)	{Rancourt 2004	Delphi consensus in 2 rondes	4 lokale experts, GP met geriatrische ervaring, family GP, clinical pharmacist, pharmaco-epidemiologist	Opgenomen ouderen met langdurige zorg vanaf 65 jaar	Gecombineerde en aangepaste versie van Beers 1997, Mc Leod 1997 111 criteria: 42 PIM 12 foutieve therapieduur 20 verkeerde doseringen 37 gm-gm interacties	Criteria voor gelijke geneesmiddelgroepen Vermelding van generieke namen en ATC codes	Geeft geen suggestie voor alternatieven Criteria voor ondergebruik ontbreken
Frankrijk (expliciet)	Lechevallier-Michel 2005	Delphi consensus in 2 rondes	Geriaters, farmacologen en epidemiologen	Thuiswonende oudere vrijwilligers ≥ 65 jaar met hoger dan gemiddelde opleiding en minder co-morbiditeit	Aangepaste Beerslijst 1997 aan Franse situatie	Instrument om voorschrijfkwaliteit te beoordelen	Obsoleete gm Criteria voor interacties, ondergebruik, te hoge dosering, ongewenst lang gebruik en gelijke gm-groepen ontbreken

Land; naam	Auteur; Jaartal	Methode	Experts	Populatie; leeftijd	Aantal criteria	Opmerkingen	Beperkingen
Frankrijk (expliciet)	Laroche 2007	Delphi consensus in 2 rondes	15	Alle ouderen; ≥75 jaar	34 criteria: 29 (klasse) PIM onafh. van co-morbiditeit + 5 ziekte-gm interacties	Instrument om voorschrijfkwaliteit te beoordelen Educatiemateriaal Compacte verklaring van PIM Veiliger alternatieven Classificatie in 3 categorieën: 1. Ongunstige benefit-risk balans 2. Twijfelachtige effectiviteit 3. 1 +2 samen Criteria voor gelijke gm-groepen Applicatie individ. zorg	Criteria voor interacties, ondergebruik en gelijke gm-groepen ontbreken Lijst moet nog dmv klinisch onderzoek beoordeeld worden
Ierland Stopp- (Screening Tool of Older Person's Prescriptions) en Start (Screening Tool to Alert Doctors to Right Treatment) Lijst (expliciet)	Gallagher 2008; Gallagher 2009	Delphi consensus in 2 rondes	18 geriatrische experts (vanuit academische centra in Ierland en UK)	Alle ouderen; ≥65 jaar	65 STOPP criteria 22 STARTcriteria	instrument om voorschrijfkwaliteit te beoordelen Educatiemateriaal Afwijkende klinische benadering Compacte verklaring PIM Fysiologisch systeemgebaseerd screeningsinstrument Criteria voor ondergebruik en gelijke gm-groepen Applicatie individ. zorg	Lijst moet nog dmv klinisch onderzoek beoordeeld worden Geeft geen suggesties voor alternatieven

Land; naam	Auteur, jaartal	Methode	Experts	Populatie, leeftijd	Aantal criteria	Opmerkingen	Beperkingen
Thailand (expliciet)	Winit-Watjana 2007	Delphi consensus in 3 rondes	17 geriatrische experts	Ouderen, leeftijd niet beschreven	77 criteria: 33 PIM + 32 ziekte-gm-interacties + 12 gm-gm interacties	Instrument om voorschrijfkwaliteit te beoordelen	Ook obsoleete gm raadt gm af die in NL wel geadviseerd worden Geeft geen suggesties voor alternatieven Criteria voor ondergebruik, te hoge dosering, ongewenst lang gebruik en gelijke gm-groepen ontbreken
Noorwegen NORGEP (expliciet)	Rognstad 2009	Delphi consensus in 3 rondes Klinisch gevalideerde lijst	47 experts: 14 klinisch farmacologen, 17 geriateren en 16 huisartsen	ouderen in 1 ^e lijn, vanaf 70 jaar	36 criteria: 21 PIM +15 gm-gm interacties	Gevalideerd instrument om voorschrijfkwaliteit in de 1 ^e lijn, te beoordelen Bekijkt alleen de klinisch meest relevante voorschriften die bij ouderen vermeden zouden moeten worden	Geeft geen suggesties voor alternatieven en geen ziekte-gm-interacties Criteria voor ondergebruik, ongewenst lang gebruik en gelijke gm-groepen ontbreken
Nederland POM: polyfarmacie optimalisatie methode (impliciet)	Drenth- v Maanen 2009 www.ephor.eu	Onbekend Eenmalig gevalideerde lijst bij 45 huisartsen	4 geriateren	geriatrische patiënten, leeftijd niet beschreven	Gebaseerd op STOPP en STARTcriteria	Eenmalige validatie test bij 45 huisartsen	Geeft geen suggesties voor alternatieven

PIM = potential inappropriate medication; gm = geneesmiddel

Bijlage 4.4 Uitgangsvraag Effectiviteit en bijwerkingen geneesmiddelen

Zoekstrategie

De toegepaste zoektermen zijn: (("age factors"[mh] OR "Aged"[Mesh] OR "Aged, 80 and over"[Mesh] OR elderly[tw] OR older[tiab]) AND ("Comorbidity"[mh] OR polypharmacy[mh] OR "medication errors"[mh]) AND ("treatment outcome"[mh] OR effectiveness[tw] OR efficacy[tw]) AND ("comparative study"[pt] OR "multicenter study"[pt] OR "case-control studies"[mh] OR "evaluation studies"[pt] OR "prospective studies"[mh]) AND ("cardiovascular diseases"[mh] OR "diabetes mellitus"[mh] OR depression[mh] OR "depressive disorder"[mh] OR COPD[tw] OR "pulmonary disease, chronic obstructive"[mh]) AND (Humans[Mesh] AND (English[lang] OR German[lang] OR Dutch[lang])) AND ("1990"[PDat] : "3000"[PDat]))) OR (((("Aged"[Mesh] OR "Aged, 80 and over"[Mesh] OR elderly[tw] OR older[tiab]) AND ("Comorbidity"[mh] OR polypharmacy[mh] OR "medication errors"[mh])) AND (("Prescription Drugs"[Mesh] OR "drug prescriptions"[mh] OR "Drug Therapy"[Mesh] OR "drug therapy"[sh] OR "pharmaceutical preparations"[mh]) AND ("adverse effects"[sh] OR "drug interactions"[tw] OR "drug effects"[sh] OR contraindications[sh])) AND ("cardiovascular diseases"[mh] OR "diabetes mellitus"[mh] OR "depressive disorder"[mh] OR depression[mh] OR COPD[tw] OR "pulmonary disease, chronic obstructive"[mh]) AND (Humans[Mesh] AND (English[lang] OR German[lang] OR Dutch[lang])) AND ("1990"[PDat] : "3000"[PDat])))

Met deze zoektermen is op 8 juni 2010 gezocht in Pubmed en Embase. Er zijn 1306 (vraag 1) en 115 (vraag 2) treffers in Pubmed gevonden (samen 1421) en 118 aanvullende treffers in Embase.

Van de 1421 treffers in Pubmed vallen na beoordelen van de titels of abstracts 1371 publicaties af. Redenen daarvoor zijn divers: het betreft geen geneesmiddelenonderzoek (719), het betreft andere geneesmiddelen of andere aandoeningen dan bedoeld in de uitgangsvraag (493), het betreft geen ouderen/ geen co morbiditeit (132), het betreft casuïstiek (18), de bewijskracht is te laag (8).

Van de 118 treffers in Embase vallen na beoordeling van titels of abstracts 116 af met als redenen: het betreft geen geneesmiddelenonderzoek (24), het betreft andere geneesmiddelen of andere aandoeningen dan bedoeld in de uitgangsvraag (62), het betreft geen ouderen/ geen comorbiditeit (25) of het betreft een publicatie die in Pubmed reeds was geselecteerd (2).

Er blijven daarna 51 publicaties uit Pubmed en 5 publicaties uit Embase over, die in zijn geheel zijn beoordeeld.

Ook is in de Cochrane library gezocht naar relevante reviews en zijn een aantal referenties uit overzichtsartikelen (gevonden in de zoekstrategie) apart beoordeeld, omdat uit het overzichtartikel niet duidelijk werd of de onderzochte populatie de in de uitgangsvraag bedoelde populatie betrof.

Daarnaast zijn soms artikelen buiten de uitgangsvraag gevonden, meestal door beoordelen van referenties uit overzichtsartikelen.

Bijlage 4.4a Effectiviteit geneesmiddelen

1. ACE-remmer/ Angiotensine II-antagonisten

Uitgangsvraag:

Wat is bekend van de effectiviteit van geneesmiddelen, bij ouderen vanaf 65 jaar met multimorbiditeit, die in NL gebruikt worden bij cardiovasculaire aandoeningen (ACE-remmers – Angiotensine II-antagonisten)?

Literatuursearch:

De uitgangsvraag levert 8 publicaties op, waarvan er 6 afvallen op grond van de volgende criteria:

- vanwege te weinig comorbiditeit en onduidelijkheid over de gemiddelde leeftijd (n=1).
- geen onderzoek, maar overzichtsartikelen (n=5).

In aanvulling op de uitgangsvraag zijn de referenties beoordeeld:

- uit vier van de afgevalen overzichtsartikelen (Cheng 2009, Böhm 2005, le Couteur 2004 en Peterson 2005)
- uit één afgevalen artikel uit de uitgangsvraag (Okin 2007).

Daarnaast zijn in aanvulling op de search gevonden:

- een meta-analyse beoordeeld en de daarin genoemde referenties (Al-Mallah 2006)
- twee RCT's (Neutel 2000 en Beckett 2008).

In totaal zijn 31 nieuwe referenties beoordeeld, waarvan er 21 afvallen op basis van:

- leeftijd (n=18)
- comorbiditeit (n=2).
- het betreft een combinatietherapie (waarbij het effect niet terug te leiden is tot één geneesmiddel).

Overzicht van beoordeelde publicaties:

- Uit Cheng: een meta-analyse (Garg 1995), zes RCT's (I-PRESERVE; Massie 2008, PEP-CHF; Cleland 2006, ValHeFT; Cohn 2001, CHARM-added; McMurray 2003, CHARM-alternative; Granger 2003 en CHARM-preserved; Yusuf 2003) en één observationeel onderzoek (Tehrani 2009).
- Uit Böhm: een RCT (PEACE; NEJM 2004).
- Uit le Couteur: een meta-analyse (Flather 2000).
- Uit Peterson: negen RCT's (ELITE 1; Pitt 1997, ELITE2; Pitt 2000, CONSENSUS; NEJM 1987, VALIANT; Pfeffer 2003, TRACE; Kober 1995, SOLVD treatment; NEJM 1991, SOLVD prevention; NEJM 1992, het SAVE; Pfeffer 1992 en AIRE; Lancet 1993) en drie observationele onderzoeken (Masoudi 2004, Philbin 1996 en Johnson 2003).
- Uit Okin 2007: een RCT (LIFE; Dahlöf 2002).
- Uit Al-Mallah 2006: zes RCT's (HOPE NEJM 2000, EUROPA; Fox 2003, PEACE; NEJM 2004, QUIET; Pitt 2001, PART-2; Macmahon 2000 en CAMELOT; Nissen 2004).
- Het HYVET onderzoek (Beckett 2008) en een RCT (Neutel 2000).

Opgenomen literatuur

Uit uitgangsvraag:

- 1: Trewet CB. Drugs Aging 2007;24:945-55
- 2: Ahmed A. Am Heart J 2005;149:747-43

Niet uit de uitgangsvraag:

- 3: Massie BM. NEJM 2008;359:2456-67
- 4: Cleland JG Eur Heart J,27:2338-45
- 5: Tehrani F. Am J Cardiol 2009;103:829-33
- 6: Flather MD. Lancet 2000;355:1575-81
- 7: Pitt B. Lancet 1997;349:74752
- 8: Pitt B. Lancet 2000;355:1582-97
- 9: The consensus trial study Group. NEJM 1987;316:1429-35
- 10: Masoudi FA. Circulation. 2004;110:724-731
- 11: Philbin EF. Am J Cardiol 1996;77:832-838
- 12: Johnson D. J Am Coll Card 2003;42:1438-45

Samenvatting:

- 1: Trewet CB . Drugs Aging 2007;24:945-55.

In dit observationeel onderzoek bij 470 patiënten met (ongespecificeerd) hartfalen en een gemiddelde leeftijd van 81 jaar met relevante comorbiditeit werd met een 'propensity' analyse géén associatie gevonden tussen regelmatig ACE/Angiotensine II-remmer gebruik en het risico op opnames (alle) of voor HF gerelateerde opnames.

- 2: Ahmed A . Am Heart J 2005;149:747-43.

In dit observationeel onderzoek bij 295 patiënten opgenomen met systolisch hartfalen met een gemiddelde leeftijd van 78,5 jaar en beperkt aanwezige comorbiditeit, wordt een associatie gevonden tussen een lager 4-jaars sterfterisico en het voorschrijven van een ACE remmer bij patiënten met een veronderstelde contra-indicatie voor ACE-remmergebruik vergeleken met patiënten die een ACE remmer kregen zonder een contra-indicatie daarvoor.

- 3: Massie BM. NEJM 2008;359:2456-67.

In deze 2e lijns RCT bij 4128 patiënten met diastolisch hartfalen met een gemiddelde leeftijd van 72 jaar en beperkte comorbiditeit is aangetoond dat irbesartan in vergelijking met placebo geen effect te hebben op het samengesteld eindpunt: totale sterfte of opname wegens cardiovasculaire oorzaak.

- 4: Cleland JG ea. 2006 Eur Heart J,27:2338-45.

In deze 2e lijns RCT (PEP-CHF) bij 850 patiënten met diastolisch hartfalen > 70 jaar (gemiddelde leeftijd) die reeds behandeld werden met diuretica en comorbiditeit, is aangetoond dat na één jaar het effect van perindopril op het gecombineerde eindpunt (totale sterfte en niet geplande opname wegens hartfalen) niet significant verschilt t.o.v. placebo.

- 5: Tehrani F. Am J Cardiol 2009;103:829-33.

Uit dit kleine observationele retrospectieve 2^e lijns onderzoek bleek dat bij 142 ouderen (> 80 jaar) met diastolisch hartfalen en comorbiditeit geen enkele geneesmiddelgroep geassocieerd is met vermindering van mortaliteit/ heropname wegens hartfalen. Het betreft een onderzoek met totaal 97 patiënten, waarvan slechts 67 ACE-remmer/ Angiotensine II-antagonist gebruikers, waardoor de bewijskracht zeer beperkt is.

- 6: Flather MD. Lancet 2000;355:1575-81.

In deze prospectieve meta-analyse van 12763 individuele patiënten van vijf lange termijn RCT's bij patiënten met een acuut myocardinfarct of hartfalen en een gemiddelde leeftijd van 61 jaar met beperkte comorbiditeit is aangetoond dat lange termijn behandeling met ACE-remmers (captopril, trandolapril, enalapril en ramipril) een klinisch relevant en

significant effect heeft t.a.v. voorkomen van recidief infarct, heropname voor hartfalen en totale sterfte.

Een effect t.a.v. het voorkomen van CVA werd niet vastgesteld, mogelijk verklaard door een lage bloeddruk bij aanvang van therapie.

In een subgroepenanalyse (< 55 jaar, 55-64 jaar en 65-74 jaar) bleek dat dit effect onafhankelijk is van leeftijd.

Uit tabel nr. 5 blijkt echter dat het effect bij de groep >75 jaar niet significant is zowel t.a.v. overlijden (OR = 0,95, 95%CI: 0,74-1,22) als t.a.v. het gecombineerd eindpunt van overlijden, heropname wegens HF of re-infarct (OR = 0,89, 95%CI:0,69-1,13).

7: Pitt B. Lancet 1997;349:74752.

In deze 2^e lijns RCT bij 722 patiënten met systolisch hartfalen van 65 jaar of ouder (gemiddeld 74,5) en beperkte comorbiditeit is aangetoond dat het effect van losartan op het samengesteld (secundaire) eindpunt van sterfte en ziekenhuisopname wegens hartfalen niet significant verschilt van captopril.

8: Pitt B. Lancet 2000;355:1582-97.

In deze 2^e lijns RCT bij 3152 patiënten met systolisch hartfalen van 65 jaar of ouder (gemiddeld 71,4) en beperkte comorbiditeit is aangetoond dat het effect van losartan op totale sterfte en op plotse hartdood of resuscitatie niet significant verschilt van captopril.

9: The consensus trial study Group. NEJM 1987;316:1429-35.

Uit deze 2^e lijns RCT bij 235 patiënten met ernstig hartfalen (klasse NYHA IV) die optimaal medicamenteus behandeld worden met een gemiddelde leeftijd van 70/71 jaar en comorbiditeit is aangetoond dat enalapril in vergelijking tot placebo de sterfte na 6 maanden en 1 jaar significant vermindert met respectievelijk 40% en 31%. Deze RCT is opgenomen in de meta-analyse van Garg (1995).

10: Masoudi FA. Circulation 2004;110:724-731.

In dit observationeel onderzoek bij 17456 patiënten met systolisch hartfalen die een opname wegens hartfalen hadden overleefd van 65 jaar of ouder (65-74 jr.: 35%, 75-84 jr.: 45%, >85 jr.: 20%) en comorbiditeit blijkt dat een ACE-remmer geassocieerd is met een lagere sterfte na 1 jaar (RR na multivariate correctie: 0,86, 95%CI: 0,82-0,90). Dit effect bleek onafhankelijk van leeftijdscategorie, geslacht, ras of serum kreatinine. Er is een trend naar sterkere mortaliteitsreductie bij de oudere leeftijdscategorie.

11: Philbin EF. Am J Cardiol 1996;77:832-838.

In dit observationeel onderzoek bij 424 patiënten die een opname wegens hartfalen hadden overleefd met een gemiddelde leeftijd van 75 jaar en comorbiditeit blijkt dat ACE-remmer gebruik geassocieerd is met een lagere sterfte na een half jaar na ontslag vergeleken met het niet gebruiken van ACE-remmer (9% vs 19%, p=0,004).

12: Johnson D. J Am Coll Card 2003;42:1438-45.

In dit observationeel onderzoek bij 11854 patiënten die een ziekenhuisopname wegens hartfalen doormaakte van 65 jaar of ouder met comorbiditeit, blijkt dat het gebruik van bètablokkers (gemiddelde leeftijd 77 jaar), ACE-remmers of Angiotensine II-antagonisten (gemiddelde leeftijd 79 jaar) of het gebruik van bètablokker en ACE-remmers of Angiotensine II-antagonisten samen (gemiddelde leeftijd 77 jaar) geassocieerd is met een absolute risicodaling op de éénjaarssterfte van respectievelijk 11,7%, 7,5% en 13,3% ten opzichte van

het risico op éénjaarssterfte van 29,9% in de groep die geen bètablokkers, ACE-remmers of Angiotensine II-antagonisten gebruikte (gemiddelde leeftijd 80 jaar).

Conclusie:

Om structuur aan te brengen wordt het gevonden onderzoek ingedeeld naar indicatie:

1. ACE-remmers bij hartfalen (systolisch of ongespecificeerd).
2. Angiotensine II-antagonisten bij hartfalen (systolisch).
3. ACE-remmers/ Angiotensine II-antagonisten bij diastolisch hartfalen.
4. ACE-remmers bij overige indicaties.

1: ACE-remmers bij hartfalen (systolisch of ongespecificeerd):

Niveau 1. Het is aangetoond dat:

- ACE-remmers het sterfterisico verlagen bij patiënten > 65 jaar met hartfalen (systolisch of ongespecificeerd) [A2; CONSENSUS 1987](enalapril), [A2; Flather 2000](captopril, trandolapril, enalapril en ramipril), [B; Masoudi2004], [B; Philbin 1996], [B; Johnson 2003], [B; Ahmed 2005].

Niveau 3. Er is een aanwijzing dat:

- Angiotensine II-antagonisten de sterfte verlagen bij patiënten > 65 jaar met hartfalen [B; Johnson 2003].

2: A-2-antagonisten bij hartfalen (systolisch):

Niveau 1: Het is aangetoond dat:

- losartan niet effectiever is dan captopril bij patiënten met systolisch hartfalen en comorbiditeit (gemiddelde leeftijd 71,4 en 74,5 jaar) [A2; Pitt 1997] [A2; Pitt 2000].

3: ACE-remmers/ Angiotensine II-antagonisten bij diastolisch hartfalen:

Niveau 2. Het is aannemelijk dat:

- irbesartan geen effect heeft op het samengesteld eindpunt (totale sterfte of opname wegens cardiovasculaire oorzaak) bij patiënten met diastolisch hartfalen met een gemiddelde leeftijd van 72 jaar en beperkte comorbiditeit [A2; Massie 2008].
- perindopril geen effect heeft op het samengesteld eindpunt (totale sterfte en niet geplande opname wegens hartfalen) bij patiënten met diastolisch hartfalen die reeds behandeld werden met diuretica met een gemiddelde leeftijd > 70 jaar en comorbiditeit [A2; Cleland 2006].

Niveau 3. Er is een aanwijzing dat:

- geen enkel geneesmiddel bij diastolisch hartfalen bij ouderen > 80 jaar met comorbiditeit, de mortaliteit/ aantal heropname verlaagt [C; Tehrani 2009].

4: ACE-remmers/Angiotensine II-antagonisten bij overige indicaties (anders dan hartfalen).

Bedoeld wordt de indicatie hypertensie of nefropathie. Hiervoor wordt geen enkel onderzoek gevonden.

Overwegingen:

1 en 2: ACE-remmers/ A-2-antagonisten bij hartfalen (systolisch of ongespecificeerd):

- Het effect van ACE-remmers op het verlagen van de mortaliteit bij systolisch of ongespecificeerd hartfalen is eenduidig aangetoond in twee publicaties van niveau A2 en drie publicaties van niveau B.
- Het aantal onderzochte ACE-remmers in RCT's is zo groot dat het aannemelijk lijkt dat er van een groepseffect sprake is.
- Voor Angiotensine II-antagonisten zijn er twee onderzoeken van niveau A2, beide met losartan. Onduidelijk is daarom of het een groepseffect is.

- Ten aanzien van het effect van ACE-remmers in relatie tot het stijgen van de leeftijd boven de 65 jaar zijn de resultaten niet helemaal eenduidig. Uit de meta-analyses van Flather (niveau A2) blijkt dat het effect van ACE-remmers kleiner wordt met stijgende leeftijd en niet aangetoond is bij de groep > 75 jaar. Observationeel onderzoek van Masoudi (niveau B) beschrijft juist een trend naar een groter effect bij ouderen. Ander observationeel onderzoek beschrijft dat bij een gemiddelde leeftijd van 75 jaar (B; Philbin) en 79 jaar (B; Johnson) het gunstig effect duidelijk is, maar observationeel onderzoek van Trewet (niveau C) beschrijft dat bij patiënten met gemiddelde leeftijd van 81 jaar het aantal opnames niet verlaagd (strikt genomen gaat het hierbij om een combi van ACE en Angiotensine II-antagonisten en betreft de effectmaat geen sterfte). Bij de groep 'oudere' ouderen is er onduidelijkheid over het effect.

3: ACE-remmers/ A-2 antagonisten bij diastolisch hartfalen:

- Het (ontbreken van) effect bij diastolisch hartfalen is aangetoond van irbesartan [Massie] en perindopril [Cleland] en in een klein observationeel onderzoek.

Evidence tabel Effectiviteit ACE remmers/ Angiotensine II-antagonisten

1: Trewet CB et al. Drugs Aging 2007;24:945-55	
Niveau	C
Type	Retrospectief cohort onderzoek met een propensity analyse.
Populatie	Opeenvolgende Medicaid verzekerden in Kansas (U.S.A.) in 2000, n = 887.
Inclusiecriteria	Leeftijd > 60 jaar met (niet gespecificeerd) hartfalen.
Onderzoeksgroep	ACE-remmer of A-2-receptorantagonist gebruikers die > 80% van de dagelijkse voorgeschreven medicatie gebruikt (n = 235, gemiddelde leeftijd 81 jaar).
Vergelijkingsgroep	Een gelijk aantal gematchte patiënten die geen ACE-remmer of A-2-receptorantagonist gebruikten.
Effectmaat	De Adjusted Odds Ratio (AOR) van het gebruik van ACE-remmers of A-2-antagonisten op alle opnames en op de aan hartfalen gerelateerde opnames.
Resultaat	AOR voor alle opnames: 1,04 (95%-BI: 0,71-1,52) AOR voor aan hartfalen gerelateerde opnames: 1,01 (95%-BI: 0,65-1,57).
Comorbiditeit	<ul style="list-style-type: none"> - hypertensie: 70% - ischaemische hartziekten: 46% - COPD: 37% - diabetes mellitus: 40% - nierziekten: 25%
Comedicatie	<ul style="list-style-type: none"> - diuretica: 73% - digoxine: 37% - bètablokker: 24%

2: Ahmed A et al. Am Heart J 2005;149:747-43	
Niveau	B
Type onderzoek	Observationeel prospectief cohortonderzoek.
Populatie	Patiënten van één verzekeringsmaatschappij die deelnemen aan een hartfalen verbeteringsproject in 1995, n= 295 (gemiddelde leeftijd 78,5 jaren).
Inclusiecriteria	Oudere patiënten die zijn ontslagen na een opname wegens systolisch hartfalen en die een ACE-remmer gebruiken.
Onderzoeksgroep	ACE-remmer gebruikers zonder contra-indicatie voor een ACE-remmer (n= 165).

Vergelijkingsgroep	Er zijn drie vergelijkingsgroepen: A. geen ACE-remmer en wel contra-indicatie voor ACE-remmer (n = 31). B. wel ACE-remmer gebruik en wel contra-indicatie voor ACE-remmer (n = 21). C. geen ACE-remmer en geen contra-indicatie voor ACE-remmer (n= 78). De veronderstelde contra-indicaties voor ACE-remmergebruik zijn: chronische nierinsufficiëntie, hypotensie / hyperkaliëmie en ernstige aortastenose.
Effectmaat	Het adjusted hazard ratio (AHR) op mortaliteit na vier jaren van de vergelijkingsgroepen werd vergeleken met de onderzoeksgroep.
Resultaat	AHR patiënten uit vergelijkingsgroep A: 2,33 (95%-BI 1,30-4,19). AHR patiënten uit vergelijkingsgroep B: 1,23 (95%-BI: 0,71- 2,13). AHR patiënten uit vergelijkingsgroep C: 1,47 (95%-BI: 1,03- 2,08).
Comorbiditeit	% in de vier groepen - hartfalen: 76 / 81 / 71/ 73 - hypertensie: 21 / 10 / 5/ 13 - diabetes mellitus: 28 / 16 / 24 / 20 - coronaire hartziekten: 29 / 16 / 14 / 10

3: Massie BM, e.a. NEJM 2008;359:2456-67 (I-PRESERVE)	
Niveau	A2
Type onderzoek	RCT.
Populatie	Patiënten uit centra in 25 landen met hartfalen, n = 4128.
Inclusiecriteria	Patiënten > 60 jaar die de laatste zes maanden waren opgenomen met hartfalen (klasse: NYHA II-IV en ejectiefractie >45%) en niet opgenomen patiënten met hartfalen (klasse NYHA III-IV).
Exclusiecriteria:	<ul style="list-style-type: none"> - intolerantie voor A-2-receptorantagonisten - andere oorzaak voor symptomen - ooit een linker ventrikel ejectiefractie <40% - < 3 maand geleden een acuut coronair syndroom, een coronaire revascularisatie of een CVA. - substantiële hartklepafwijking - cardiomyopathie - pericardiale ziekte - cor pulmonale of andere oorzaak van geïsoleerd rechter hart falen - RR systolisch <100 of >160 - RR diastolisch >95 ondanks therapie. - andere systeemziekten die de levensverwachting beperkt tot < 3 jaar - substantiële laboratorium afwijking (bijv: Hb< 11 g/dl, serumcreatinine > 221 micromol/liter of een leverfunctie afwijkingen). - karakteristieken die zouden kunnen interfereren met het onderzoeksprotocol.
Interventiegroep	Irbesartan (gemiddelde leeftijd 72,7 jaar).
Controlegroep	Placebo (gemiddelde leeftijd 72,7 jaar).
Effectmaat	Primair samengesteld eindpunt: totale sterfte of opname wegens cardiovasculaire oorzaak (hartfalen, myocardinfarct, instabiele AP, aritmie of CVA).
Resultaat	Follow up: gemiddeld: 49,5 maanden. Primaire eindpunt: 742 patiënten (interventiegroep) / 763 (controlegroep). <ul style="list-style-type: none"> - cardiovasculaire gebeurtenissen uit het primair samengesteld eindpunt: 110,4 respectievelijk 105,4 per 1000 patiëntenjaren, Hazard Ratio (HR) 0,95 (95%-BI: 0,86 – 1,05; P=0,35)

	<ul style="list-style-type: none"> - totale sterfte: 52,6 en 52,3 per 1000 patiëntjaren, HR 1,00 (95%-BI: 0,88-1,14) - opnames voor cardiovasculaire oorzaken die bijdroegen aan primaire oorzaak: 70,6 respectievelijk 74,3 per 1000 patiëntjaren, HR 0,95 (95%-BI: 0,85-1,08 p=0,44).
Comorbiditeit	<ul style="list-style-type: none"> - hypertensie: 88 – 89 % - angineuze symptomen: 40 – 40 % - instabiele angina pectoris: 7 – 8 % - myocardinfarct: 23 – 24 % - PCI/ CABG 13 – 14 % - atriumfibrilleren: 29 – 29 % - diabetes mellitus: 27 – 28 % - CVA/ TIA: 10 – 10 %

4: Cleland JGF Eur Hart J 2006;27:2338-2345	
Niveau	A2
Type onderzoek	RCT
Populatie	Tweedelijns patiënten, n = 850 (gemiddelde leeftijd: 76 jaar).
Inclusiecriteria	Patiënten \geq 70 jaar, met diastolisch hartfalen, behandeld met diuretica en zonder substantiële disfunctie van de linker ventrikel of hartklepgebrek.
Exclusiecriteria:	<ul style="list-style-type: none"> - atriumfibrilleren - CVA <1 maand - significant klepgebrek - RR systolisch <100 mm Hg - serumcreatinine >200mmol/liter - serumkalium > 5,4 mmol/liter - ACE-remmer intolerantie, gebruik kaliumsparende diuretica of kalium suppletie.
Interventiegroep	Perindopril 4 mg/dag.
Controlegroep	Placebo.
Effectmaat	Gecombineerd eindpunt van totale sterfte en niet geplande opname wegens hartfalen na minimale follow up van één jaar.
Resultaat	<p>Mediane follow up: 2,1 jaar</p> <p>Gecombineerde eindpunt:</p> <ul style="list-style-type: none"> - complete follow up: n=100 (perindopril groep) vs. n=107 (placebogroep) - complete follow up: Hazard Ratio (HR): 0,919 (95%-BI: 0,700-1,208). - na één jaar follow up: HR: 0,692 (95%-BI: 0,474-1,010) <p>Alleen aantal opname wegens hartfalen:</p> <ul style="list-style-type: none"> - na één jaar follow up: HR 0,628 (95%-BI: 0,408-0,966)
Comorbiditeit:	<ul style="list-style-type: none"> - hypertensie: 79% - 79% - myocardinfarct: 26% - 27% - CABG: 3% - 6% - diabetes mellitus: 20% - 21%
Comedicatie:	<ul style="list-style-type: none"> - acetylsalicylzuur: 66% - 67% - anticoagulans: 15% - 17% - bètablokkers: 54%- 55% - nitraten: 49% - 53% - calciumblokkers: 33% - 32% - statines: 31% - 36% - orale antidiabetica: 11% - 12% - insuline: 5% - 6% - lisdiuretica: 44% - 47% - thiazidediureticum: 55% - 54%

	<ul style="list-style-type: none"> - spironolacton: 11% - 9% - digoxine: 13% - 11%
Opmerkingen	Uitvallers: 28% (perindoprilgroep) vs. 26% (placebogroep).

5: Tehrani F. Am J Cardiol 2009;103:829-33

Niveau	C
Type onderzoek	Observationeel, retrospectief. Subgroepanalyse van groter onderzoek.
Populatie	Tweedelij patiënten in Amerika, n = 142.
Inclusiecriteria	<ul style="list-style-type: none"> - leeftijd > 80 jaar - ECHO bij opname: linker ventrikel ejectiefractie > 50% - klinische diagnose: hartfalen
Exclusiecriteria	<ul style="list-style-type: none"> - atriumfibrilleren - ernstig cardiaal kleplijden/ klepvervanging/ harttransplantatie. - primaire pulmonale hypertensie - opname wegen myocardinfarct, instabiel angina pectoris <6 maanden - eindfase nierziekte (hemodialyse nodig) - maligniteit die resulteert in verminderde levensverwachting
Onderzoeksgroep	Gebruik van verschillende groepen geneesmiddelen.
Vergelijkingsgroep	Geen.
Effectmaat	mortaliteit en heropname (totaal en wegens cardiale oorzaak) gedurende vijf jaar follow up.
Resultaat	<p>98 patiënten overleden (69%), er bleek geen significant verschil in overleving voor alle geneesmiddelgroepen.</p> <ul style="list-style-type: none"> - bètablokker p=0,89 (n = 51) - ACE-remmer/ A-2-receptorantagonist: p=0,91 (n = 67) - calciumblokker: p=0,69 (n = 47) - diureticum: p=0,30 (n = 88) - digoxine: p=0,22 (n = 43) - statine: p=0,32 (n = 31) <p>Er bleek geen verschil in heropname (totaal en wegens cardiale oorzaak) tussen de verschillende geneesmiddelgroepen.</p>
Comorbiditeit:	<ul style="list-style-type: none"> - hypertensie: 75% - diabetes mellitus: 26% - klinisch coronaire arteriële ziekte: 44% - anemie: 54% - gemiddelde kreatinine (mg/dl): 1,2 ± 0,6
Comedicatie:	<ul style="list-style-type: none"> - ACE-remmer/ A-2-receptorantagonist: 47% - bètablokker: 36% - diuretica: 62% - calciumblokkers: 33% - nitraten: 20% - digoxine: 30%

6: Flather MD Lancet 2000;355:1575-81

Niveau	A2
Type onderzoek	Meta-analyse van vijf RCT's (SAVE, AIR, TRACE, SOLVD treatment en SOLVD prevention).
Populatie	n = 12763, gemiddelde leeftijd 61 jaar.
Inclusiecriteria	RCT met >1000 patiënten (met myocardinfarct of linker ventrikeldisfunctie) met een intention to treat behandeling met ACE-remmers gedurende ≥12 maanden.
Interventiegroep	ACE-remmers.
Controlegroep	Placebo.

Effectmaat	1: sterfte 2: recidief infarct 3: heropname hartfalen 4: samengesteld eindpunt van de eerste drie eindpunten.
Resultaat	1: interventie vs. placebogroep: 23,0% vs. 26,8%. OR: 0,80 (95%-BI 0,74-0,87). 2: interventie vs. placebogroep: 8,9% vs. 11,0%. OR:0,79 (95%-BI 0,70-0,89). 3: interventie vs. placebogroep: 13,7% vs. 18,9% OR:0,67 (95%-BI 0,61-0,74). 4: interventie vs. placebogroep: 33,8% vs. 41,0% OR:0,72 (95%-BI 0,67-0,78). Subgroepanalyse bij patiënten 65-75 jaar (n=4194): - Odds Ratio (OR) mortaliteit:0,75 (95%-BI: 0,66-0,86) - OR gecombineerde eindpunt: 0,67 (95%-BI: 0,59-0,76) Subgroepanalyse bij patiënten > 75 jaar (n = 1066): - OR mortaliteit: 0,95 (95%-BI: 0,74-1,22) - OR gecombineerde eindpunt: 0,89 (95%-BI: 0,69-1,13)
Comorbiditeit	- eerder myocardiinfarct: 54,3% - diabetes mellitus: 17,9% - hypertensie: 34,8%
Comedicatie	- aspirine: 59,5% - diuretica: 47,2% - bètablokkers: 21,3%

7: Pitt, B, et al. Lancet 1997;349:74752 (ELITE 1)	
Niveau	A2
Type onderzoek	RCT
Populatie	Tweedelijns patiënten uit 125 centra in de U.S.A., Europa en Zuid-Amerika, n = 722.
Inclusiecriteria	Patiënten met hartfalen (NYHA II-IV, LVEF <40%), ≥65 jaar en zonder ACE gebruik.
Exclusiecriteria	<ul style="list-style-type: none"> - RR systolisch <90 mm Hg of RR diastolisch >95 mm Hg - significante obstructieve hartklepziekte of symptomatische ventriculaire of supraventriculaire aritmie - constrictieve pericarditis of actieve myocarditis - te verwachten cardiale chirurgie of recent angioplastiek/ bypass chirurgie/ ICD. - recent myocardiinfarct, instabiele of recent ontstane angina pectoris. - CVA / TIA <3 maand geleden. - digitalis overdosering, niet gecontroleerde diabetes mellitus, chronische hoest van welke oorzaak dan ook, onbehandelde schildklieraandoening, nierarteriestenose, angio-oedeem, hematurie van onbekende oorzaak. - contra-indicatie voor vasodilatator. - levensverwachting korter dan studieduur. - serumcreatinine > 221 micromol/liter, serumkalium < 3,5 of > 5,5 mmol/liter , serummagnesium < 0,7 mmol/liter. - transaminases > 2x de bovenste normaalwaarde. - Hb <10 g/dl of Ht <30%, leuco's <3x 10⁹/L of bloedplaatjes <100x 10⁹/L. - andere onderzoeksmedicatie in de afgelopen vier weken - onmogelijkheid tot geven van informed consent, potentieel noncompliant (bijv. vanwege alcohol-/ drug misbruik) - eerder behandeling met losartan/ A-2-receptorantagonist.

Interventiegroep	Losartan (1 dd 50 mg), n=352 (gemiddelde leeftijd 74 jaar).
Controlegroep	Captopril (3 dd 50 mg), n=370 (gemiddelde leeftijd 73 jaar).
Effectmaat	Primair: tolerabiliteit gemeten als blijvende verhoging $\geq 26,5$ micromol/l van het serumcreatinine. Secundair: samengesteld eindpunt (sterfte en / of opname wegens hartfalen). Overige: totale sterfte, opname wegens hartfalen, NYHA klasse en opname wegens myocardinfarct of instabiele angina pectoris.
Resultaat	Follow up: 48 weken. <ul style="list-style-type: none"> - frequentie blijvend verhoogde serumcreatinine: 10,5% (beide groepen) - samengesteld eindpunt: 9,4% (losartan) vs. 13,2% (captopril), risicoreductie 32% (95%-BI -4-55%, p=0,075). - totale sterfte reductie: 4,8% (losartan) versus 9,7% (captopril), risicoreductie 46% (95%-BI 5-69) - opname wegens hartfalen: 5,7% (beide groepen) - verbetering van NYHA klasse: hetzelfde in beide groepen. - totaal aantal ziekenhuis opnames: 22,2% (losartan) vs. 29,7% (captopril)
Comorbiditeit	losartangroep / captoprilgroep (aantallen) <ul style="list-style-type: none"> - totaal: 352 / 370 - myocardinfarct: 184 / 177 - hypertensive: 201 / 212 - atriumfibrilleren: 86 / 82 - diabetes mellitus: 94 / 89 - nier insufficiëntie : 21 / 26 - CVA: 32 / 37
Comedicatie:	losartangroep / captoprilgroep (aantallen) <ul style="list-style-type: none"> - diuretica: 260 / 275 - digitalis: 199 / 209 - hydralazine: 12 / 12 - nitraten: 180 / 191 - calciumblokkers: 123 / 121 - kalium: 91 / 89 - anticoagulans: 60 / 69 - acetylsalicylzuur: 178 / 166 - bètablokkers: 55 / 63 - antiaritmica: 37 / 39

8: Pitt B, et al. Lancet 2000;355:1582-97

Niveau	A2
Type onderzoek	RCT
Populatie	Tweedelij patiënten in 289 centra in 49 landen, n = 3152.
Inclusiecriteria	Patiënten ≥ 60 jaar met hartfalen NYHA II-IV en linker ventrikel ejectiefractie $<40\%$, gestratificeerd naar bètablokker gebruik.
Exclusiecriteria	<ul style="list-style-type: none"> - intolerantie voor ACE-remmers of A-2-receptorantagonisten - RR systolisch <90 of RR diastolisch >95 mmHg. - hemodynamisch relevante hartklepafwijkingen - actieve myo-/ pericarditis. - geïmplanteerde defibrillator. - coronaire angioplastiek < 1 week, CABG, acuut myocardinfarct of instabiele angina pectoris < 2 weken, CVA of TIA < 6 weken. - nierarteriestenose of hematurie - serumcreatinine > 220 micromol/liter

Interventiegroep	Losartan tot 1 dd 50 mg (gemiddelde leeftijd: 71,4 jaar).
Controlegroep	Captopril tot 3 dd 50 mg (gemiddelde leeftijd: 71,5 jaar).
Effectmaat	Primair: totale sterfte Secundair: - plots overlijden of resuscitatie - veiligheid - tolerantie
Resultaat	Follow up (median) 555 dagen. Primair: 11,7% (losartan) vs. 10,4% (captopril), Hazard Ratio (HR): 1,13 (95%-BI 0,95-1,35). Secundair (plots overlijden of resuscitatie): 9,0% (losartan) vs. 7,3% (captopril), HR 1,25 (95%-BI 0,98-1,60). Significant minder patiënten in de losartangroep (zonder degene die stierven) onderbraken het medicijngebruik vanwege bijwerkingen (9,7% vs. 14,7%, p<0,001), inclusief hoest 0,3% vs. 2,7%.
Comedicatie:	- eerder gebruik ACE-remmer: 23% / 24% - bètablokkers: 23% / 12% - diuretica: 77% / 79% - digoxine: 50% / 50% - acetylsalicylzuur: 59% / 59% - calciumblokkers: 23% / 23% - kaliumsparende diuretica: 22% / 21%
Comorbiditeit	- myocardinfarct: 58% / 59% - hypertensie: 48% / 50% - atriumfibrilleren: 31% / 29% - diabetes mellitus: 24% / 24%

9: The CONSENSUS Trial Study Group. NEJM 1987;316:1429-35	
Niveau	A2
Type onderzoek	RCT
Populatie	Patiënten uit 6 centra (Finland), 12 centra (Noorwegen) en 17 centra (Zweden), n = 235.
Inclusiecriteria	Patiënten met ernstig hartfalen (NYHA IV), optimaal behandeld met medicatie.
Exclusiecriteria:	- acuut longoedeem - hemodynamisch belangrijke aorta-/ mitraalstenose - myocardinfarct < 2 maanden - instabiele angina pectoris, geplande hartchirurgie, rechter hartfalen vanwege longoedeem. - serumcreatinine >300 micromol/liter
Interventiegroep	Enalapril (n = 126, gemiddelde leeftijd: 71 jaar).
Controlegroep	Placebo (n = 127, gemiddelde leeftijd: 70 jaar).
Effectmaat	Follow up: 6 maanden. Primair eindpunt: sterfte (hartfalen en plots cardiaal) na zes maanden. Secundair: sterfte na één jaar.
Resultaat	- sterfte na 6 maanden: 26% (enalaprilgroep) vs. 44% (placebogroep) - sterftereductie na 6 maanden: 40% (p=0,002) - sterfte na 1 jaar: 36% (enalaprilgroep) vs. 52% (placebogroep) - sterftereductie na 1 jaar: 31% (p=0,001) - de totale sterfte reductie werd gevonden onder patiënten met progressief hartfalen (reductie 50%), terwijl geen significant verschil werd gezien in incidentie van plots cardiaal overlijden. - hartfalen verbeterde bij 22% van de placebogroep en bij 42% in de enalapril groep. Aan het eind van het onderzoek verschilde de NYHA

	verdeling tussen beide groepen significant in het voordeel van de enalapril groep (p=0,001).
Comedicatie	<p>aantallen: placebo/ enalapril</p> <ul style="list-style-type: none"> - digitalis: 94 / 92 - bètablokker: 2 / 4 - furosemide: 98 / 98 - spironolacton: 55 / 50 - ander diureticum: 10 / 14 - antiaritmicum: 17 / 13 - anticoagulans: 34 / 33
Comorbiditeit	<p>aantallen: placebo/ enalapril</p> <ul style="list-style-type: none"> - diabetes mellitus: 21 / 24 - atriumfibrilleren: 47 / 53 - hypertensie: 19 / 24 - hartklepgebrek: 22 / 23 - cardiomyopathie: 16 / 14 - eerder hartinfarct: 48 / 47 - coronaire aandoening: 74 / 72

10: Masoudi FA. Circulation. 2004;110:724-731	
Niveau	B
Type onderzoek	Observationeel.
Populatie	Tweedelij patiënten, n = 17456.
Inclusiecriteria	- linker ventrikel ejectiefractie <40% of kwalitatieve beschrijving van systolische linker ventrikel disfunctie (n = 24258)
Exclusiecriteria	<ul style="list-style-type: none"> - leeftijd < 65 jaar (n= 2441) - overlijden tijdens opname (n = 1330) - overgeplaatst naar verzorgingshuis (n = 558) - contra-indicatie voor ACE-remmer (n = 1486)
Onderzoeksgroep	ACE-remmer voorgeschreven (68%).
Vergelijkingsgroep	Geen ACE-remmer voorgeschreven.
Effectmaat	Sterfte na één jaar.
Resultaat	<ul style="list-style-type: none"> - ruwe sterfte >1 jaar: 33% (ACE-remmer) vs. 42,1% (placebogroep) p<0,0001; unadjusted risk ratio (RR): 0,78 (95%-BI: 0,75-0,81). - na multivariate correctie: RR: 0,86 (95%-BI: 0,82-0,90). - de lagere mortaliteit is onafhankelijk van geslacht, leeftijd, ras of serum kreatinine. - subgroepanalyse naar leeftijdsgroep: - Leeftijd: % populatie: % mortaliteitsreductie 65-74 jaar 34,6% : 12% 75-84 jaar 45,1% : 13% >85 jaar 20,3% : 17%
Comorbiditeit:	<ul style="list-style-type: none"> - eerder myocardinfarct: 21% - eerder revascularisatie: 16% - beide: 19% - hypertensie: 63% - COPD: 31% - diabetes mellitus: 41% - dementie: 7,4% - kreatinine 133-212 micromol/l: 32% - kreatinine > 222 micromol/l: 50% - thuiswonend met thuiszorg: 22% - in verpleeghuis: 17%

11: Philbin EF, et al. Am J Cardiol 1996;77:832-838	
Niveau	B
Type onderzoek	Observationeel.
Populatie	Een serie achtereenvolgend opgenomen patiënten wegens hartfalen in twee niet universitaire ziekenhuizen in 1992 (n = 424, gemiddelde leeftijd: 75 ± 12 jaar).
Inclusiecriteria	Overlevenden van alle opnames wegens hartfalen in 1992 uit twee ziekenhuizen
Exclusiecriteria:	- secundaire vormen van hartfalen - invasieve procedures i.v.m. hartfalen
Onderzoeksgroep	ACE-remmer gebruik.
Vergelijkingsgroep	Geen ACE-remmer gebruik.
Effectmaat	Sterfte na ontslag.
Resultaat	Follow up 6 maanden. Sterfte na ontslag: 9% (ACE-remmergebruikers) vs. 19% (geen ACE-remmergebruik), p=0,004. ACE-remmer gebruik kwam voor bij 33% van de totale groep voor opname en bij 51% na opname.
Comorbiditeit: (alleen oorzaken van chronisch hartfalen zijn beschreven)	- myocardiinfarct/ acute ischemie: 10% - chronische ischemie/ eerder infarct: 37% - hypertensieve schade aan hart: 8% - hartklepgebrek: 10% - alcoholmisbruik: 1%
Comedicatie:	Niet beschreven.

12: Johnson D, et al. J Am Coll Card 2003;42:1438-45	
Niveau	B
Type onderzoek	Observationeel retrospectief.
Populatie	Tweedelij populatie in Canada in 1994 -1999, n = 11854.
Inclusiecriteria	- opgenomen geweest wegens nieuw gediagnosticeerd hartfalen - leeftijd > 65 jaar
Exclusiecriteria	- tweede opname binnen vijf jaar - specialistisch contact wegens hartfalen twee jaar voorafgaand aan onderzoek
Onderzoeksgroepen	Gebruik van bètablokker (n = 546, gemiddelde leeftijd 77,4 jaar). Gebruik van Renine Angiotensine Systeem (RAS)-remmer (n = 3816, gemiddelde leeftijd 78,9 jaar). Gebruik van bètablokker en RAS-remmer (n = 779, gemiddelde leeftijd 76,8 jaar).
Vergelijkingsgroep	Geen gebruik van bètablokker en/of RAS-remmer (n = 5497, gemiddelde leeftijd 80,2 jaar).
Effectmaat	Gebruik medicatie per tijdsperiode en sterfte na één jaar.
Resultaat	Gebruik bètablokker: 7,3% in '94-'95; 20,9% in '99-'00. Gebruik RAS-remmer: 31% in '94-'95; 44% in '99-'00. Sterfte na één jaar: - geen bètablokker/ RAS-remmer: 29,9% (95%-BI 28,8-31,0) - bètablokkers: 18,2% (95%-BI 14,2-22,2) - RAS-remmer: 22,3% (95%-BI 20,9-23,7) - bètablokker en RAS-remmer: 16,6% (95%-BI 13,3-20,0) Absolute risicodaling voor geen gebruik van bètablokker/ RAS-remmer in vergelijking tot gebruik van beide middelen was 13,3%.
Comorbiditeit	% in vier groepen: B-blokker / RAS-remmer/ beide / geen - één comorbide ziekte: 35 / 39 / 40 / 38 - >1 comorbide ziekten: 25 / 25 / 23 / 27
Comedicatie:	Niet beschreven.

2: Bètablokkers.

Uitgangsvraag:

Wat is bekend van de effectiviteit van geneesmiddelen, bij ouderen vanaf 65 jaar met multimorbiditeit, die in NL gebruikt worden bij cardiovasculaire aandoeningen (bètablokkers)?

Algemene inleiding:

Als indicatie voor het gebruik van bètablokkers bij cardiovasculaire aandoeningen kunnen drie hoofdredenen worden benoemd: hartfalen, hypertensie en angina pectoris.

De geselecteerde onderzoeken worden ingedeeld naar deze drie hoofdindicaties en per hoofdindicatie besproken.

Literatuursearch:

De uitgangsvraag levert zes publicaties op, die allen afvallen op grond van de volgende criteria:

- geen onderzoek, maar overzichtsartikelen (n=5).
- het betreft geen onderzoek naar effectiviteit of bijwerkingen (n=1)

In aanvulling op de uitgangsvraag zijn de referenties beoordeeld:

- uit twee van de afgevalen overzichtsartikelen (Cheng 2009, Sander 2002)
- uit één afgevalen artikel uit de uitgangsvraag (Witte 2008).

Daarnaast wordt een Cochrane review (hypertension in the elderly, Musini 2009) en twee meta-analyses over het effect van bloeddrukdaling (Law 2009; Turnbull 2008) beoordeeld. Uit de literatuur over ACE-remmers wordt één observationeel onderzoek opgenomen (Johnson 2003).

Overzicht van de buiten de uitgangsvraag beoordeelde referenties :

- uit Cheng: een meta-analyse (Dulin 2005), een RCT (Flather 2005) en drie observationele onderzoeken (Sin 2002, Kramer 2008 en Go 2008).
Andere referenties uit Cheng vallen af op basis van het leeftijds criterium (o.a.: Packer 2001, COPERNICUS; Hjalmarson 2000, MERIT-HF; Poole 2003, COMET).
- uit Sander: alle negen RCT's vallen af op basis van het leeftijds criterium (n=2) of op basis van het comorbiditeits criterium (n=7) (Circulation 1972; Curb JD 1985 HDFP; Amery 1985 EWPHE; Dahlöf 1991 STOP-1; MRC Working party 1992; Probstfield 1989 SHEP; Staessen 1997 Syst-Eur; Liu 1998 SystChina; Hansson 1999 STOP-2). Twee meta-analyses vallen af omdat daarin RCT's zijn geïnccludeerd, die niet voldoen aan het leeftijds- of comorbiditeits criterium (Macmahon 1993, 5 RCT's; Staessen 2000, 8 RCT's).
- Witte beschrijft 10 RCT's over carvedilol: de gemiddelde leeftijd van al deze RCT's is <70 jaar (o.a. PRECISE 1996, CIBIS II 1999, MERIT-HF 1999, BEST 2001, CAPRICORN 2001, COPERNICUS 2002, COMET 2003).
- alle vijftien RCT's uit de Cochrane review vallen af op basis van het leeftijds- (n=6) of comorbiditeits criterium (n=6) of omdat het combinatietherapieën betreft (n=2). Ook in beide meta-analyses (Law 2009; Turnbull 2008) worden niet geselecteerd omdat een beschrijving van comorbiditeit ontbreekt.

Samenvatting literatuur bij de indicatie hartfalen:

1: Flather MD. Eur Heart J 2005;26: 215-25.

In deze RCT (SENIORS) bij 2128 ouderen >70 jaar (gemiddeld 76 jaar) met hartfalen en comorbiditeit is aangetoond dat nebivolol in vergelijking tot placebo het samengesteld

eindpunt van totale sterfte of heropname wegens cardiovasculaire heropname significant verlaagt.

2: Dulin BR. Am J Cardiol 2005;95:896-95.

In deze meta-analyse van 5 RCT's bij 12729 patiënten met chronisch hartfalen en (beperkte) comorbiditeit is aangetoond dat bètablokkers (metoprolol met vertraagde afgifte, bisoprolol, carvedilol en bucindolol) vergeleken met placebo het sterfterisico verlagen (Risk Ratio voor jongeren: 0,86 (95% CI: 0,52 – 0,85, $p < 0,001$); Risk Ratio voor ouderen: 0,76 (95% CI: 0,64 - 0,90, $p < 0,002$). Tussen jongeren en ouderen blijkt geen statistisch significant verschil in risico van overlijden te bestaan (z-test $p = 0,38$).

Als definitie van ouderen is per RCT de omschrijving uit die RCT aangehouden. Deze verschilt echter per RCT (>59 jr, >65 jr (2x), >71 jr en het hoogste tertiel). Voor de gehele meta-analyse is dus niet aangegeven wat dan de gemiddelde leeftijd is bij deze ouderen. Omdat de categorie >59 jaar slechts 554 van de 4617 'ouderen' omvat lijkt de gemiddelde leeftijd van de 'ouderen' in deze meta-analyse ruim boven de 65 jaar te liggen.

In de meta-analyse zelf worden geen gegevens gepresenteerd over de aanwezige comorbiditeit. Uit beschrijving van de aanwezige comorbiditeit van de vijf RCT's die in de meta-analyse zijn opgenomen, blijkt echter dat er relevante comorbiditeit aanwezig is.

Opvallend is dat de RCT met bucindolol geen significant resultaat toonde (zowel bij ouderen als bij jongeren; bucindolol is in Nederland niet verkrijgbaar.

3: Sin DD. Am J Med 2002;113:650.

In dit observationeel onderzoek is, bij 11942 patiënten met hartfalen en comorbiditeit en een gemiddelde leeftijd van 79 jaar, het gebruik van bètablokkers geassocieerd met een daling van totale sterfte (HR: 0,72 -95% CI:0,65-0,80), sterfte door hartfalen (HR: 0,65 - 95%CI:0,47-0,90) en van opname wegens hartfalen (HR: 0,82 - 95%CI:0,74-0,92).

4: Kramer JM. Arch Intern Med 2008;168(22):2422-28.

In dit observationeel onderzoek is, bij 11959 patiënten >65 jaar (19% >80 jaar) met hartfalen en comorbiditeit, het gebruik van zowel 'non evidence based bètablokkers' als gebruik van 'evidence based bètablokkers' (carvedilol/ metoprololsuccinaat/ bisoprolol) geassocieerd met lagere sterfte vergeleken met geen gebruik van een bètablokker ($p = 0,002$ voor beide groepen bètablokkers). Tussen beide groepen geneesmiddelen bestond geen significant verschil ($p = 0,43$).

5: Go AS. Arch Intern Med 2008;168(22):2415-21.

In dit observationeel onderzoek is, bij 11326 patiënten met een gemiddelde leeftijd van 73,9 jaar met hartfalen en comorbiditeit, het gebruik van atenolol, carvedilol en kortwerkend metoprolol geassocieerd met een lagere sterfte vergeleken met geen gebruik van een bètablokker. Atenolol en carvedilol bleken het meest effectief vergeleken met geen B-blokker en hun onderling verschil was niet significant. Metoprolol (kortwerkend) bleek iets minder effectief dan atenolol en carvedilol. Het aantal doden (per 100 persoon-jaren) gedurende de 12 maanden na ontslag varieerde by exposure en door het type van Bètablokker (atenolol, 20.1; metoprolol tartrate, 22.8; carvedilol, 17.7; en geen Bètablokker, 37.0. Na het corrigeren voor confounders and de 'propensity' om carvedilol voorgeschreven te krijgen, bleek het sterfterisico vergeleken met atenolol hoger voor metoprolol tartrate (adjusted hazard ratio [HR], 1.16; 95% confidence interval [CI], 1.01-1.34) en voor geen Bètablokkers (HR, 1.63; 95%CI, 1.44- 1.84) maar was niet significant verschillend voor carvedilol (HR, 1.16; 95% CI, 0.92-1.44).

6: Johnson D. J Am Coll Card 2003;42:1438-45.

In dit observationeel onderzoek bij 11854 patiënten die een ziekenhuisopname wegens hartfalen doormaakte van 65 jaar of ouder met comorbiditeit, blijkt dat het gebruik van bètablokkers (gemiddelde leeftijd 77 jaar), ACE-remmers of A-2-antagonisten (gemiddelde leeftijd 79 jaar) of het gebruik van B-blokker en ACE-remmers of A-2-antagonisten samen (gemiddelde leeftijd 77 jaar) geassocieerd is met een absolute risicodaling op de éénjaarssterfte van respectievelijk 11,7%, 7,5% en 13,3% ten opzichte van het risico op éénjaarssterfte van 29,9% in de groep die geen bètablokkers, ACE-remmers of Angiotensine II-antagonisten gebruikte (gemiddelde leeftijd 80 jaar).

Conclusies betablokkers bij hartfalen

Niveau 1. Het is aangetoond dat:

- Bètablokkers (metoprolol met vertraagde afgifte, bisoprolol, carvedilol en bucindolol) in vergelijking met placebo het sterfterisico verlagen bij oudere patiënten met hartfalen en (beperkte) comorbiditeit (A1,Dulin 2005).

Niveau 2. Het is aannemelijk dat:

- nebivolol het samengesteld eindpunt van totale sterfte of heropname wegens cardiovasculaire heropname verlaagt bij oudere patiënten met hartfalen en (beperkte) comorbiditeit (A2,Flather 2005).

Niveau 3. Het lijkt waarschijnlijk dat:

- Bètablokkers bij oudere patiënten met hartfalen en comorbiditeit de totale sterfte, sterfte door hartfalen en opname wegens hartfalen verlagen (B, Sin 2002) (B, Johnson 2003).
- zowel 'non evidence based bètablokkers' als 'evidence based bètablokkers' (carvedilol/metoprololsuccinaat/ bisoprolol) bij oudere patiënten met hartfalen en comorbiditeit sterfte verlagen (B,Kramer 2008).
- atenolol en carvedilol (en in iets mindere mate kortwerkend metoprolol) bij oudere patiënten met hartfalen en comorbiditeit de sterfte verlagen (B,Go 2008).

Overwegingen:

- Van metoprolol met vertraagde afgifte, bisoprolol, carvedilol en nebivolol is in RCT's aangetoond dat zij bij hartfalen effectief zijn.
- Carvedilol en nebivolol zijn veel duurder dan metoprolol met vertraagde afgifte en bisoprolol.
- Op basis van het observationeel onderzoek (Kramer 2008 en Go 2008) lijken andere bètablokkers ook effectief maar de bewijskracht is lager.

Conclusie betablokkers bij hypertensie en hartfalen:

- Bij de indicatie angina pectoris wordt geen enkel onderzoek gevonden voor de populatie ouderen met comorbiditeit.
- Bij de indicatie hypertensie wordt ook geen enkel onderzoek gevonden voor de populatie ouderen met comorbiditeit. Uit de (afgevallen) overzichtsartikelen blijkt onderzoek naar hypertensie meestal combinatie therapieën betreft (en geen monotherapie of 'add-on therapie'). Omdat het effect van therapie niet terug te leiden is tot één middel, worden onderzoeken met combinatietherapieën niet geselecteerd

Evidence tabel. Effectiviteit betablokkers

1: Flather MD. Eur Heart J 2005;26: 215-25 (SENIORS)	
Niveau	A2
Type onderzoek	RCT.
Populatie	Tweedelij patiënten, meerdere centra uit 11 landen, n = 2128. Gemiddelde leeftijd: 76 jaar, 37% vrouw, gemiddelde linker ventrikel ejectionfractie (LVEF) 36%, 35% had een LVEF > 35%, 68% had coronaire hartziekte.
Inclusiecriteria	Patiënten ≥ 70 jaar met hartfalen.
Exclusiecriteria	<ul style="list-style-type: none"> - < 6 weken geleden nieuw gestarte medicamenteuze therapie voor hartfalen en elke verandering in cardiovasculaire medicamenteuze therapie < 2 weken geleden - hartfalen door niet gecorrigeerd kleplijden - contra-indicatie of intolerantie voor bètablokkers en gebruik van bètablokkers - CVA <3 maanden - significante nier- of leverfunctiestoornis - wachtlijst voor PCI/ cardiale chirurgie - andere aandoeningen die overleving tijdens de onderzoeksperiode zou kunnen hebben verminderd
Interventiegroep	Nebivolol 1,25 → 10 mg.
Controlegroep	Placebo.
Effectmaat	Primair: samengesteld eindpunt van totale sterfte/heropname voor cardiovasculaire ziekte (tijd tot eerste event). Secundair: sterfte.
Resultaat	<p>Gemiddelde follow up: 21 maanden.</p> <p>Primaire effectmaat:</p> <ul style="list-style-type: none"> - 31,1% (nebivololgroep) vs. 35,3% (placebogroep) - Hazard Ratio (HR) 0,86 (95%-BI: 0,74-0,99; p=0,039) - er was geen significante invloed van leeftijd, geslacht of LVEF op het effect van nebivolol op het primaire eindpunt <p>Secundaire maat:</p> <ul style="list-style-type: none"> - mortaliteit: 15,8% (nebivololgroep) vs. 18,1% (placebogroep) - HR 0,88 (95%-BI: 0,71-1,08; p=0,21)
Comorbiditeit (nebivolol vs. placebo)	<ul style="list-style-type: none"> - roken: 4,9% / 5,4% - coronaire hartziekte: 68,9% / 67,6% - eerder myocardiinfarct: 43,8% / 43,7% - hypertensie: 61,1% / 62,3% - hyperlipidemie: 45,9% / 45,6% - atriumfibrilleren: 33,8% / 35,5% - diabetes mellitus: 26,9% / 25,3%
Comedicatie (nebivolol vs. placebo)	<ul style="list-style-type: none"> - diuretica: 85,8% / 85,5% - ACE-remmer: 81,7% / 82,6% - A-2-receptorantagonist: 6,2% / 7,1% - aldosteron-antagonist: 28,8% / 26,4% - cardiale glycosiden: 38,9% / 39,8% - antiaritmica: 11,4% / 13,7% - statines: 20,3% / 22,4% - vitamine K antagonist: 14,0% / 15,5% - acetylsalicylzuur: 42,7% / 41,6% - calciumantagonisten: 10,7% / 11,5%

2: Dulin BR. Am J Cardiol 2005;95:896-95	
Niveau	A1
Type onderzoek	Meta-analyse (5 RCT's).
Populatie	n = 12729
Inclusiecriteria	RCT met >1000 patiënten met uitkomsten bij 'jongeren' en 'ouderen' met chronisch hartfalen. De meta-analyse houdt als definitie voor 'jongere' en 'oudere' de gehanteerde indeling volgens de definities in de afzonderlijke RCT aan (zie opmerkingen).
Interventiegroep	Bètablokkers.
Controlegroep	Placebo.
Effectmaat	Totale sterfte.
Resultaat	De studie duur bedroeg 6,5 – 24 maanden. Risk Ratio (RR) op sterfte bij 'jongeren': 0,86 (95%-BI: 0,52-0,85, p<0,001). RR op sterfte bij 'ouderen': 0,76 (95%-BI: 0,64-0,90, p<0,002). Geen statistisch significant verschil in risico van overlijden tussen ouderen en niet ouderen (z-test p =0,38)
Comorbiditeit	Geen gegevens.
Comedicatie	Geen gegevens.
Opmerkingen	In de meta-analyse zijn de vijf hieronder vermelde RCT's opgenomen. Per RCT is de onderzochte bètablokker, het jaar van publicatie, het aantal geïncludeerde patiënten en het aantal 'ouderen' vermeld: <ul style="list-style-type: none"> - BEST, bucindolol (2001) n = 2708; 1092 >65jr - Carvedilol US Trials (1996) n = 1094; 554 >59jr - CIBIS-II, bisoprolol (2001) n = 2647; 539 >71 jr - COPERNICUS, carvedilol (2001) n = 2289; 1102 >65 jr - MERIT-HF, metoprolol (2000) n = 3991; 1330 hoogste tertile. 36,3% van de onderzoekspopulatie was 'oudere' volgens definitie in RCT's.

2A BEST: NEJM 2001;344:1659-67. (RCT nr. 1 in meta-analyse Dulin):	
Type onderzoek	RCT.
Populatie	Tweedelijns patiënten, multicenter onderzoek (V.S), n = 2708.
Inclusiecriteria	patiënten >18 jaar met hartfalen NYHA III (92 %) of IV (8%) en een linker ventrikel ejectiefractie <35% die optimale medische therapie, inclusief het gebruik van een ACE-remmer, ontvingen.
Exclusiecriteria:	<ul style="list-style-type: none"> - reversibele oorzaak van hartfalen en onbehandelde hartklepziekte - onbehandelde schildklierziekte - obstructieve of hypertrofische cardiomyopathie, pericardiale ziekte, amyloidose, actieve myocarditis, een slecht functionerende kunsthartklep of een hartinfarct < zes maanden geleden - kandidaat voor harttransplantatie indien een revascularisatieprocedure werd ondergaan in de afgelopen 60 dagen; instabiele angina pectoris; hartslagfrequentie <50 slagen/min. - andere onderzoeksmedicatie - levensverwachting <3 jaren - lever- of nierziekte - hematologische, gastroïntestinale, immunologische, endocriene en metabole ziekten of ziekte van het centraal zenuwstelsel die de veiligheid of de effectiviteit van het onderzoeksgeneesmiddel negatief zouden kunnen beïnvloeden - gedecompenseerd hartfalen - alcohol of drugsgebruik - gebruik van: calciumblokkers, theofylline, tricyclische antidepressiva.

	Gebruik <1 week voor de base-line evaluatie van monoamino oxidase remmers of bètareceptoragonisten. Gebruik van bètablokkers <30 dagen voor de base-line evaluatie. Gebruik <2 weken voor randomisatie van flecaïnide, encaïnide, propafenon of disopyramide. Gebruik van amiodaron <8 weken voor de base-line evaluatie
Interventiegroep	Bucindolol (gemiddelde leeftijd: 60 jaar; 27%: 60-68 jaar; 29%: >68 jaar).
Controlegroep	Placebo (gemiddelde leeftijd: 60 jaar 27%: 60-68 jaar; 29%: >68 jaar).
Effectmaat	Primair eindpunt: totale sterfte.
Resultaat	Primair eindpunt: n=449 (33%) (placebogroep) vs. n=411 (30%) (bucindololgroep); p = 0.13.
Comorbiditeit	aantal (%) placebogroep / aantal (%) bucindololgroep - hypertensie 797 (59) / 799 (59) - hyperlipidemie 575 (42) / 595 (44) - diabetes mellitus 465 (34) / 499 (37) - insuline therapie 196 (14) / 202 (15) - diabetische eindorgaanschade 164 (12) / 149 (11)
Comedicatie	aantal (%) placebogroep / aantal (%) bucindololgroep - ACE-remmer 1232 (91) / 1238 (91) - A-2-receptorantagonist 94 (7) / 80 (6) - digitalis 1248 (92) / 1253 (93) - diureticum 1266 (94) / 1271 (94) - spironolacton 52 (4) / 43 (3) - vasodilatans 646 (48) / 625 (46) - anti-aritmicum 28 (2) / 45 (3) - anticoagulans 622 (46) / 593 (44) - acetylsalicylzuur 615 (45) / 600 (44) - statine 315 (23) / 305 (23)
Opmerkingen	Het onderzoek werd voortijdig gestopt omdat er geen verschil in mortaliteit optrad in beide groepen. De hier gepresenteerde resultaten zijn gebaseerd op follow-up van gemiddeld twee jaar.

2B Packer M. NEJM 1996;334:1349-55. Carvedilol US Trials (RCT nr. 2 in meta-analyse Dulin).	
Type onderzoek	RCT.
Populatie	Tweedelij patiënten (V.S.), n = 1094.
Inclusiecriteria	Patiënten met chronisch hartfalen.
Exclusie criteria:	<ul style="list-style-type: none"> - elke belangrijke cardiovasculaire gebeurtenis of belangrijke chirurgische procedure <3 maanden voor het begin van het onderzoek - ongecorrigeerd hartkleplijden, actieve myocarditis, blijvende ventriculaire tachycardie of hartgeleidingsblok die niet gecontroleerd is door een anti-aritmicum of een pacemaker - systolische bloeddruk >160 of <85 mm Hg. of diastolische bloeddruk >100 mm Hg. - hartslagfrequentie <68 slagen/ minuut - klinisch relevante lever- of nierziekte - elke aandoening die de overleving of inspanningstolerantie zou kunnen beïnvloeden - gebruik van: calciumblokkers, alfa- of beta-adrenerge agonisten of antagonist, anti-aritmicum klasse IC of III
Interventiegroep	Carvedilol (n = 696, gemiddelde leeftijd: 57,9 jaar).
Controlegroep	Placebo (n = 398, gemiddelde leeftijd: 58,1 jaar).

Effectmaat	Totale sterfte. Opname < 6 maanden vanwege een cardiovasculaire reden.
Resultaat	Totale sterfte: - 7.8% (placebogroep) vs. 3.2% (carvedilolgroep) - risicoreductie in de carvedilolgroep: 65% (95%-BI: 39-80%, p < 0.001) Opname vanwege een cardiovasculaire reden: - 19.6% (placebogroep) vs. 14.1% (carvedilolgroep) - risicoreductie in de carvedilolgroep: 27% (p =0.036)
Comedicatie	% patiënten in placebogroep / carvedilolgroep - digitalis 90 / 91 - lisdiuretica 95 / 95 - ACE-remmer 95 / 95 - vasodilatoren 32 / 32

2C Packer M. N Engl J Med 2001;344:1651-8 COPERNICUS (RCT nr. 3 in meta-analyse Dulin):	
Type onderzoek	RCT.
Populatie	Tweedelij patiënten uit 334 centra uit 21 landen, n = 2289.
Inclusiecriteria	Symptomen van hartfalen in rust of bij minimale inspanning bij patiënten die klinisch euvolemisch zijn en die een ejectiefractie <25 % hebben.
Exclusiecriteria:	<ul style="list-style-type: none"> - hartfalen veroorzaakt door onbehandelde hartklepziekte of een reversibele vorm van cardiomyopathie - harttransplantie (ondergaan of gepland); - ernstige long-, nier-, of leverziekte - contra-indicatie voor bètablokkers - in de voorgaande 2 maanden: coronaire revascularisatie, hartinfarct, CVA, blijvende hemodynamisch instabiele ventriculaire tachycardie of fibrilleren. - gebruik van: alfa-adrenerge blokker, calciumblokker, klasse I anti-aritmicum in de voorgaande 4 weken, bètablokker in de voorgaande 2 maanden - systolische bloeddruk < 85 mm Hg - poldfrequentie <68 slagen/ minuut - serumcreatinine >247.5 µmol per liter; serumkalium <3.5 mmol/liter of > 5.2 mmol/liter; verhoging van serumcreatinine >44.2 µmol/liter - een verandering in lichaamsgewicht >1.5 kg gedurende de screening periode (3 - 14 dagen)
Interventiegroep	Carvedilol (n = 1156, 63.2 ±11.4 jaar).
Controlegroep	Placebo (n = 1133, 63.4 ±11.5 jaar).
Effectmaat	Totale sterfte. Gecombineerd eindpunt van totale sterfte en heropname.
Resultaat	Totale sterfte: 190 (placebogroep) vs. 130 (carvedilolgroep); relatieve risicoverlaging door carvedilol: 35% (95%-BI:19-48%; p=0.0014). Gecombineerd eindpunt: 507 (placebogroep) vs. 425 (carvedilolgroep); relatieve risicoverlaging door carvedilol: 24%.
Comedicatie	% patiënten in placebogroep / carvedilolgroep - digitalis 65 / 67 - diuretica 99 / 99 - ACE-remmer of A-2-receptorantagonist 97 / 97 - spironolacton 20 / 19 - amiodaron 17 / 18

2D Hjalmarson A. JAMA. 2000;283:1295-1302 (MERIT) (RCT nr. 4 in meta-analyse Dulin):	
Type onderzoek	RCT.
Populatie	n = 3991.
Inclusiecriteria	Mannen en vrouwen (leeftijd 40-80 jaar) met minstens drie maanden chronisch hartfalen, NYHA klasse II-IV en een linker ventrikel ejectiefractie ≤ 0.40 die met optimale standaard therapie waren gestabiliseerd.
Exclusie criteria:	<ul style="list-style-type: none"> - acuut hartinfarct of instabiele angina pectoris 28 dagen < randomisatie - ernstig gedecompenseerd hartfalen (bijv. longoedeem of hypoperfusie) - systolische bloeddruk <100 mmHg
Interventiegroep	Metoprolol CR/XL: startdosis 1 dd 25 mg (NYHA class II); 1 dd 12.5 mg (NYHA class III/IV), opgehoogd in 6 - 8 weken tot 1 dd 200 mg (n = 1990, gemiddelde leeftijd 63,9 jaar).
Controlegroep	Placebo (gemiddelde leeftijd 63,7 jaar).
Effectmaat	Gecombineerd eindpunt 1: totale sterfte en alle opnames. Gecombineerd eindpunt 2: totale sterfte en opnames vanwege hartfalen. Aantal opnames vanwege hartfalen. Aantal opnamedagen vanwege hartfalen. Verandering in NYHA klasse.
Resultaat	<p>Gecombineerd eindpunt 1:</p> <ul style="list-style-type: none"> - aantal events: 641 (metoprololgroep) vs. 767 (placebogroep) - risico reductie 19% (95%-BI:10%-27%; p = 0,001) <p>Gecombineerd eindpunt 2:</p> <ul style="list-style-type: none"> - aantal events: 311 (metoprololgroep) vs. 439 (placebogroep) - risico reductie 31% (95%-BI: 20%-40%, p = 0,001) <p>Aantal opnames vanwege hartfalen:</p> <ul style="list-style-type: none"> - aantal events: 317 (metoprololgroep) vs. 451 (placebogroep), p = 0,001 <p>Aantal opnamedagen vanwege hartfalen:</p> <ul style="list-style-type: none"> - 3401 (metoprololgroep) vs. 5303 (placebogroep), p = 0,001 <p>NYHA klasse: metoprololgroep verbeterde t.o.v. placebogroep (p = 0,003).</p>
Comorbiditeit	<p style="text-align: center;">%, metoprololgroep / placebogroep</p> <ul style="list-style-type: none"> - ischemische etiologie voor hartfalen: 65 / 66 - eerder myocardinfarct: 48 / 49 - hypertensie: 44 / 44 - diabetes mellitus: 25 / 24
Comedicatie	<p style="text-align: center;">%, metoprololgroep / placebogroep</p> <ul style="list-style-type: none"> - diureticum: 91 / 90 - ACE-remmer: 89 / 90 - A-2-receptorantagonist: 7 / 6 - ACE-remmer/ A-2-receptorantagonist: 95 / 96 - digitalis: 63 / 64 - spironolacton: 7 / 8

2E Simon T. Eur Heart J 2003;24:552-9 (CIBIS-II) (RCT nr. 5 in meta-analyse Dulin):	
Type onderzoek	RCT.
Populatie	n = 2647.
Inclusiecriteria	Klinisch stabiel hartfalen, NYHA klasse III-IV, behandeld met diuretica en ACE-remmers gedurende minstens twee weken. Linker ventrikel ejectiefractie $\leq 35\%$.
Exclusie criteria:	Niet in dit artikel beschreven.

Interventiegroep	Bisoprolol, n = 1327 - lage dosis: n = 434, gemiddelde leeftijd 62 ±11jaar - gemiddelde dosis: n = 328 gemiddelde, leeftijd 60 ±10 jaar - hoge dosis: n = 565, gemiddelde leeftijd 60 ±11 jaar.
Controlegroep	Placebo.
Effectmaat	Primair: totale sterfte.
Resultaat	Totale sterfte: relatief risico (RR) bisoprololgroep vs. placebogroep: - Lage dosis: RR=0.66 (95%-BI 0.48–0.92) - gemiddelde dosis: RR=0.33 (95%-BI 0.21–0.51) - hoge dosis: RR=0.59 (95%-BI 0.40–0.89)
Comorbiditeit	% bisoprololgroep: laag, gemiddeld en hoog gedoseerd - NYHA klasse (III/IV) 77/23 86/14 87/13 - diabetes mellitus 11 14 11 - atriumfibrilleren 18 22 20 Etiologie hartfalen: - ischemie 57 46 47 - primaire cardiomyopatie 12 12 12 - onbekend 31 42 41 - lage bloeddruk in voorgeschiedenis 4 3 1 - ernstige aritmie 33 21 19 - linker bundeltakblok 30 22 22 - rechter bundeltakblok 7 5 4 - abnormaal ST-segment 56 80 57 - atrioventriculair blok 12 7 6
Comedicatie	% bisoprololgroep: laag, gemiddeld en hoog gedoseerd - digitalis 217 (50%) 163 (50%) 317 (56%) - amiodaron 80 (18%) 46 (14%) 59 (10%) - ACE-remmer 412 (95%) 320 (98%) 541 (96%) - acetylsalicylzuur 183 (42%) 131 (40%) 223 (39%) - diuretica 424 (98%) 326 (99%) 555 (98%) - nitraten 285 (66%) 186 (57%) 302 (53%)

3. Sin DD. Am J. Med 2002;113:650	
Niveau	B
Type onderzoek	Observationeel Retrospectief.
Populatie	Alle inwoners van Alberta (V.S.) met een leeftijd ≥ 65 jaar met minstens één opname wegens hartfalen tussen 1994 en 1998.
Inclusiecriteria	n = 11942, gemiddeld 79 (+ 9) jaar oud (> 50% is tachtigplusser).
Exclusiecriteria	Overleden tijdens het onderzoek. Opname wegens hartfalen tot twee jaar voor start van het onderzoek.
Onderzoeksgroep	Gebruik van hoge en lage dosis bètablokker. Gebruikte bètablokker: - metoprolol: 42% - sotalol: 22% - atenolol: 16%
Vergelijkingsgroep	Geen bètablokker.
Effectmaat	1: totale sterfte 2: mortaliteit door hartfalen 3: opname wegens hartfalen
Resultaat	Mediane follow up: 21 maanden. gebruik van bètablokker is geassocieerd met een daling van: 1: totale sterfte: 0,72 (95%-BI 0,65-0,80). 2: mortaliteit door hartfalen: 0,65 (95%-BI 0,47-0,90). 3: opname wegens hartfalen: 0,82 (95%-BI 0,74-0,92).

Comorbiditeit	<ul style="list-style-type: none"> - Charlson's comorbideits-score >2: 22%. Verdeling comorbiditeit in 3 groepen (% geen bètablokker/ lage -/ hoge dosis): <ul style="list-style-type: none"> - hypertensie: 22,7 / 38,3 / 57,5 - ischemische hartziekte: 43,4 / 95,2 / 85,8 - COPD 33,3 / 21,4 / 20,4 - diabetes mellitus 24,9 / 28,3 / 25,0 - 1^e/2^e graads geleidingsblok: 13,9 / 14,3 / 10,1 - bradycardie: 6,1 / 8,7 / 8,6 - hypotensie: 3,3 / 2,1 / 2,5
Comedicatie	Verdeling comedicatie in 3 groepen (% geen bètablokker/ lage-/ hoge dosis): <ul style="list-style-type: none"> - lisdiuretica: 48,7 / 76,1 / 60,2 - ACE-remmer: 38,0 / 71,3 / 68,1 - digoxine: 38,0 / 60,1 / 44,9 - hydralazine: 2,1 / 5,8 / 2,8 - A-2-receptorantagonist: 0,005 / 9,4 / 2,8

4. Kramer JM. Arch Intern Med 2008;168(22):2422-28	
Niveau	B
Type onderzoek	Observationeel.
Populatie	N = 11959 (26% >85 jaar).
Inclusiecriteria	Patiënten > 65 jaar uit Noord Carolina met in voorgeschiedenis minimaal 1 opname wegens hartfalen en niet overleden binnen 30 dagen na opname. Periode 2001-2004.
Onderzoeksgroep	Patiënten die 'evidence based' bètablokkers (EBBB) gebruiken (carvedilol, metoprololsuccinaat of bisoprolol, 23% van de populatie). Patiënten die niet 'evidence based' bètablokkers (non EBBB) gebruiken (bètablokkers anders dan carvedilol, metoprololsuccinaat of bisoprolol, 18% van de populatie).
Vergelijkingsgroep	Patiënten die geen bètablokker (geen BB) gebruiken (59% van de populatie).
Effectmaat	Sterfte, gecorrigeerd voor baseline verschillen. Gemiddeld aantal heropname voor hartfalen (gecorrigeerd voor baseline verschillen).
Resultaat	Sterfte na één jaar: <ul style="list-style-type: none"> - geen BB: 28,3% - EBBB: 24,2% - non-EBBB: 22,8% - de sterfte in de non-EBBB en de EBBB groep was significant lager vergeleken met de geen BB groep (p=0,002 voor beide groepen bètablokkergebruikers). - tussen beide bètablokkergebruikers groepen bestond geen significant verschil (p=0,43). Heropname voor hartfalen (gemiddeld aantal opnames/ aantal patiënten): <ul style="list-style-type: none"> - geen BB: 0,33 - EBBB: 0,29 - non-EBBB: 0,41 - het aantal heropnames was hoger bij EBBB t.o.v. geen BB (p = 0.002) en t.o.v. non-EBBB (p < 0.001).
Comedicatie (%: geen BB / EBBB / nonBBBB)	<ul style="list-style-type: none"> - aldosteronantagonist: 5,4 / 6,6 / 4,1 - ACE-remmer: 37,7 / 44,5 / 45,3 - A-2-receptorantagonist: 2,7 / 16,3 / 13,2

	<ul style="list-style-type: none"> - digitalis: 22,2 / 22,3 / 17,4 - lisdiureticum: 58,2 / 58,3 / 56,6 - thiazidediureticum: 18,8 / 19,7 / 20,6 - vasodilatator: 18,4 / 23,1 / 25,3
Comorbiditeit (%: geen BB / EBBB / nonEBBB)	<ul style="list-style-type: none"> - ischemische hartziekte: 33,3 / 42,3 / 43,7 - hypertensie: 55,2 / 58,1 / 60,4 - CVA: 15,9 / 13,6 / 16,6 - dementie: 6,2 / 3,7 / 4,6 - COPD: 31,7 / 25,2 / 23,6 - diabetes mellitus: 36,7 / 39,5 / 39,6 - nierziekte: 10,4 / 11,1 / 10,3 - perifereer vaatlijden: 12,5 / 12,7 / 14,0 - kanker: 6,2 / 5,9 / 7,1

5. Go AS. Arch Intern Med 2008;168(22):2415-21	
Niveau	B
Type	Observationeel, retrospectief.
Populatie	Tweedelijnpatiënten uit California (VS), n=11326, gemiddelde leeftijd 73,9 (±12,3) jaar.
Inclusie criteria	Alle patiënten > 18 jaar, meer dan één dag opgenomen wegens hartfalen en niet overleden tijdens opname.
Interventie	Gebruik van een bètablokker.
Controle	Geen bètablokker.
Effectmaat	Sterfte. Follow up: 12 maanden.
Resultaat	<p>Sterfte per 100 patiëntjaren:</p> <ul style="list-style-type: none"> - carvedilol: 17,7 - atenolol: 20,1 - metoprololtartraat: 22,8 - geen bètablokker: 37,0 <p>Na aanpassing voor confounders en de 'propensity' om carvedilol te krijgen, bleek het sterfterisico (Hazard Ratio = HR) vergeleken met atenolol:</p> <ul style="list-style-type: none"> - voor metoprololtartraat (kortwerkend): HR 1,16 (95%-BI 1,01-1,34) - voor geen bètablokkergebruik: HR 1,63 (95%-BI 1,44-1,84) - voor carvedilol: HR 1,16 (95%-BI: 0,92-1,44).
Comorbiditeit	<ul style="list-style-type: none"> - diabetes mellitus: 42,9 % - hypertensie: 65,5 % - eindstadium nierziekte: 5,0 % - COPD: 22,2 % - chronische leverziekte: 1,7 % - atriumfibrilleren/ flutter: 25,3 % - kanker: 10,2 % - dementie/ psychiatrische ziekte: 4,9 % - depressie: 11,5 %

6. Johnson D, et al. J Am Coll Card 2003;42:1438-45	
Niveau	B
Type	Observationeel retrospectief .
Populatie	Tweedelijns populatie (1994-1999) in Canada, n = 11854.
Inclusie criteria	Eénmaal opgenomen geweest wegens nieuw gediagnosticeerd hartfalen bij patiënten > 65 jaar.
Exclusiecriteria	Twee jaar voorafgaand aan het onderzoek een specialistisch consult wegens hartfalen.
Interventie	Drie groepen:

	1: bètablokker (gemiddelde leeftijd: 77 jaar). 2: ACE-remmer of A-2-receptorantagonist (gemiddelde leeftijd 79 jaar). 3: bètablokker + ACE-remmers of A-2-receptorantagonist (gemiddelde leeftijd 77 jaar).
Controle	Geen bètablokker, geen ACE-remmer en geen A-2-receptorantagonist (gemiddelde leeftijd 80 jaar).
Effectmaat	Gebruik per tijdsperiode. Sterfte na één jaar.
Resultaat	Gebruik bètablokker: 7,3% in '94-'95, 20,9% in '99-'00. Gebruik ACE/A-2-antagonisten: 31% in '94-'95, 44% in '99-'00. Sterfte na één jaar: - zonder voorschrift: 29,9% (95%-BI: 28,8-31,0) - bètablokkers: 18,2% (95%-BI: 14,2-22,2) - ACE-remmers/ A-2-receptorantagonist: 22,3% (95%-BI: 20,9-23,7) - bètablokker/ ACE-remmer/ A-2-receptorantagonist: 16,6% (95%-BI: 13,3-20,0) Absolute risicodaling geen voorschrift in vergelijking tot beide voorschriften: 13,3%
Comorbiditeit	% aanwezig bij: bètablokker / ACE-remmer of A-2-receptorantagonist / bètablokker + ACE-remmers of A-2-receptorantagonist/ geen: - één comorbide ziekte: 35 / 39 / 40 / 38 - >1 comorbide ziekten: 25 / 25 / 23 / 27
Comedicatie	Niet beschreven.

3: statines.

Uitgangsvraag:

Wat is bekend van de effectiviteit van geneesmiddelen, bij ouderen vanaf 65 jaar met multimorbiditeit, die in NL gebruikt worden bij cardiovasculaire aandoeningen (statines)?

Literatuursearch:

De uitgangsvraag levert twee publicaties op, waarvan er één afvalt (Rosenhek 2004) omdat de klinische relevantie van de effectmaat (door echografie en dopplersonderzoek bepaalde verandering in aorta uitstroom en oppervlakte van de aorta klep) onduidelijk is en daarnaast de follow up duur onduidelijk is.

In aanvulling op de uitgangsvraag worden twee Cochrane reviews beoordeeld (McGuinness 2009, issue 2 en McGuinness 2010, issue 4) en worden twee referenties uit een artikel van uitgangsvraag twee (Agostini 2007) beoordeeld. Daarnaast worden nog twee artikelen beoordeeld (JUPITER Glynn 2010 en CORONA Kjekshus 2007).

Overzicht van de buiten de uitgangsvraag beoordeelde referenties :

1: McGuinness B ea. Statins for the prevention of dementia. Cochrane Database of Systematic Reviews 2009, Issue 2. De review omvat twee RCT's (PROSPER, Shepherd 2002 en HPS, Collins 2003). De HPS voldoet niet aan onze comorbiditeitscriterium, daarom wordt de Cochrane review niet opgenomen.

2: McGuinness B ea. Statins for the treatment of dementia. Cochrane Database of Systematic Reviews 2010, Issue 8.

De review bevat drie RCT's (ADCLT Sparks 2006; LEADe Jones 2008 en Simons 2002), die niet voldoen aan onze criteria t.a.v. comorbiditeit (n=2) en leeftijd (n=1). In de evidence tabel wordt deze review desondanks wel vermeld en besproken bij de overwegingen.

3: Agostini: de meta-analyse van Amarenco 2004 voldoet niet ons leeftijdscriterium, de andere referentie (Agostini 2005) betreft een overzichtartikel. Een referentie daaruit wordt wel opgenomen (Maycock 2002).

4: JUPITER (Glynn 2010) valt af op basis van het criterium comorbiditeit.

Overzicht literatuur:

Uit uitgangsvraag:

1: Aronow Am J Cardiol 2002;90:147-149.

Niet uit uitgangsvraag:

2: Shepherd J. (PROSPER). Lancet 2002. 360(9346),1623-1630.

3: Maycock CA: J Am Coll Cardiol 2002. 40(10), 1777-1785.

4: Kjekshus J (CORONA) NE JM 2007;357:2248-61.

Samenvatting van de literatuur:

1: Aronow WS Am J Cardiol 2002;90:147-149.

Uit dit observationeel onderzoek in een 'long-term healthcare' populatie bij 1410 patiënten met comorbiditeit, doorgemaakt myocardinfarct en verhoogd LDL-cholesterol (gemiddelde leeftijd 81 ±9 jaar) blijkt dat statinegebruik vergeleken met niet statinegebruik geassocieerd is met een lagere incidentie van hartfalen (Relatief Risico Reductie 26%). Deze bevinding komt overeen met het 4S onderzoek (Kjekshus 1997; RRR 19%, simvastatine, gemiddelde leeftijd 59 jaar) en het Cholesterol And Recurrent Events Trial (CARE, Lewis 1998; RRR 21%, pravastatine, leeftijd 65-75 jaar).

In ditzelfde cohort was eerder door dezelfde onderzoeker aangetoond dat het voorkomen van nieuwe coronaire events en CVA's met respectievelijk 50% en 60% daalden door gebruik van statines.

2: Shepherd J ea. (PROSPER). Lancet 2002;360(9346), 1623-1630.

In deze RCT bij 5804 patiënten van 70-82 jaar (gemiddeld 75 jaar) met beperkt aanwezige comorbiditeit, maar met een hoog cardiovasculair risico is aangetoond dat pravastatine 40 mg effectiever is dan placebo t.a.v. het verlagen van het voorkomen van het samengestelde primaire eindpunt van coronaire sterfte, niet fataal myocardinfarct/CVA (HR 0,85; 95%CI: 0,74-0,97; p=0,04).

In deze RCT blijkt dat pravastatine geen invloed had op de verslechtering van cognitie.

3: Maycock CA, ea.: J.Am.CollCardiol 2002;40(10),1777-1785.

In dit observationeel onderzoek bij 7220 patiënten (gemiddelde leeftijd 65 jaar + 12 jaar) met angiografisch aangetoonde coronaire hartziekte en comorbiditeit blijkt dat statinegebruik, vergeleken met geen statinegebruik, geassocieerd is met sterftereductie in alle leeftijdsgroepen. De HR was 0,70 (p=0,097), 0,56 (p<0,01) en 0,50 (p = 0,036) respectievelijk in de groep <65 jaar (45%), de groep 65 – 79 jaar (46%) en de groep > 80 jaar (9%).

Van deze drie leeftijdsgroepen bereikten patiënten > 80 jaar het grootste voordeel.

4: Kjekshus J, e.a. (CORONA) NE JM 2007;357:2248-61.

In deze RCT bij 5011 ouderen (gemiddelde leeftijd 73 (+ 7) jaar, waarvan 41% >75 jaar) met matig tot ernstig hartfalen en comorbiditeit en relatief veel comedicatie is aangetoond dat rosuvastatine niet effectief is t.a.v. het voorkomen van het primaire samengestelde eindpunt (cardiovasculaire sterfte, niet fataal myocardinfarct of CVA). Ook was rosuvastatine niet effectief t.a.v. het secundaire eindpunt totale sterfte, er was wel een daling van het aantal opnames wegens cardiovasculaire oorzaak.

Conclusie:

Niveau 2. Het is aannemelijk dat:

- dat pravastatine effectief is bij patiënten 65 – 80 jaar t.a.v. het voorkomen van sterfte en cardiovasculaire events voor patiënten met (beperkte) comorbiditeit (**A2, Shepherd 2002**).
- rosuvastatine bij behandeling van bestaand hartfalen niet effectief t.a.v. het primaire samengestelde eindpunt (cardiovasculaire sterfte, niet fataal myocardinfarct of CVA) (**A2, Kjekshus 2007**).

Niveau 3. Het lijkt waarschijnlijk dat:

- statines sterfte verlagen en de incidentie verlagen van coronaire events en CVA's en (in mindere mate) hart falen bij patiënten 65 – 80jaar (**B, Aronow 2002**).
- statines sterfte verlagen bij patiënten >80 jaar (**B, Maycock 2002**).

Overwegingen:

T.a.v. leeftijd.

De beide gevonden RCT's naar het effect van statines bij ouderen mét comorbiditeit betreffen de leeftijdscategorie 65 – 80 jaar [Shepherd 2002][Kjekshus 2007]. Gegevens over behandeling met statines van patiënten >80 jaar zijn uit RCT's niet beschikbaar, maar komen uit observationeel onderzoek [Maycock 2002] en zijn qua bewijskracht lager.

T.a.v. de effectiviteit van statines:

- Als wordt uitgegaan van een groepseffect voor statines kan worden gesteld dat deze effectief zijn t.a.v. het voorkomen van sterfte.
- Men moet rekening houden met de 'time untill benefit' (TUB). Indien de levensverwachting op zeer hoge leeftijd korter is dan de TUB, dan is dat een overweging om geen statines te adviseren. Er zijn geen gegevens over de TUB bij patiënten >80 jaar. Uit PROSPER (en HPS) is bekend dat de TUB 1 á 2 jaar is [NHG-Standaard CVRM].

T.a.v. hartfalen:

T.a.v. patiënten met hartfalen is in een RCT aangetoond dat rosuvastatine geen sterfte, myocardinfarcten of CVA's voorkomt [Kjekshus 2007].

Eén observationeel onderzoek bij patiënten met een doorgemaakt myocardinfarct geeft een aanwijzing dat statines de incidentie verlagen van hartfalen [Aronow 2002].

T.a.v. dementie:

Statines zijn niet aangetoond effectief t.a.v. het voorkomen of behandelen van dementie bij patiënten > 65 jaar [McGuinness 2010]. De aanwezige comorbiditeit in de onderzochte populatie is echter erg beperkt, het betreft een relatief gezonde populatie. Daarom kunnen de beide onderzoeken strikt genomen niet dienen als onderbouwing voor de groep ouderen met comorbiditeit. Men kan echter vermoeden dat indien statines in een relatief gezonde populatie ouderen niet effectief zijn voor behandeling of preventie van dementie, dat zeker niet het geval is bij eenzelfde populatie met comorbiditeit en comedatie. De bewijskracht van deze extrapolatie is echter laag.

Evidence tabel. Effectiviteit statines

1: Aronow WS. Am J Cardiol 2002;90:147-149	
Niveau	B
Type onderzoek	Observationeel, prospectief cohort onderzoek
Populatie	Patiënten uit een lange termijn zorgsysteem voor patiënten met chronisch hartfalen (n = 1410, gemiddelde leeftijd: 81 (±9) jaar, 488 mannen en 922 vrouwen).
Inclusie criteria	- eerder myocardinfarct - LDL- Chol >125 mg/dl
Onderzoeksgroep	Statine (n = 679).
Vergelijkingsgroep	Geen statine (n = 731).
Effectmaat	Nieuw chronisch hartfalen (CHF), gedefinieerd als basale crepitaties en stuwung op X-thorax. Nieuwe coronaire gebeurtenis (myocardinfarct / plotse hartdood).
Resultaat	Follow up: 36 (+ 21) maanden. Nieuw CHF: 31% vs. 42% (p<0,0001). Dit is een relatieve risicoreductie van 26%. Nieuwe coronaire gebeurtenis: 46% vs. 72% (p<0,0001). Roken, hypertensie en DM waren significante onafhankelijke voorspellers (met een Risk Ratio >3) van hartfalen. Het gebruik van statines had een risk ratio van 0,52
Comorbiditeit:	statinegroep / vergeljkingsgroep - diabetes mellitus: 41% / 34 % - hypertensie: 71% / 65% - BMI> 30 kg/m2: 14% / 11%
Opmerkingen	De baseline kenmerken verschillen (in de groep zonder statine: hogere leeftijd, hoger LDL, lager HDL, minder roken, minder hoge bloeddruk, minder diabetes mellitus).

2: Shepherd J, et al. Lancet 2002;360:1623-30 (PROSPER).	
Niveau	A2
Type onderzoek	RCT
Populatie	Leeftijd >70 jaar, n = 5804
Inclusie criteria	voorgeschiedenis of risicofactoren voor vasculaire ziekte.
Interventiegroep	Pravastatine 40 mg
Controlegroep	Placebo
Effectmaat	Primair eindpunt: samengesteld eindpunt van coronaire sterfte, niet fataal myocardinfarct en CVA (fataal en niet fataal).
Resultaat	Follow up: gemiddeld 3,2 jaar. Primaire eindpunt (aantallen): 408 (pravastatinegroep) vs. 473 (placebogroep). Hazard Ratio (HR) primaire eindpunt: 0,85 (95%-BI: 0,74-0,97). HR coronaire sterfte en niet fatal myocardinfarct: 0,81 (95%-BI: 69-0,94). HR CVA: 1,03 (95%-BI: 0,81-1,31). HR TIA: 0,75 (95%-BI: 0,55-1,00). HR totale mortaliteit: 0,97 (p = 0.74) HR mortaliteit door coronaire ziekte: 0,76 (p = 0,043).
Comorbiditeit	%, placebo/ pravastatine - roken: 28 / 26 - diabetes mellitus: 11 / 11 - hypertensie: 62 / 62 - angina pectoris: 26 / 28 - claudicatieklachten: 7 / 7

	<ul style="list-style-type: none"> - myocardiinfarct: 14 / 13 - CVA/TIA: 11 / 11 - PTCA: 4 / 5 - vasculaire aandoening: 43 / 45 - alcohol (aantal eenheden/ week): 5 / 5
Comedicatie	Aantal soorten medicijnen: 3,6 in placebogroep, 3,6 pravastatinegroep.

3: Maycock CAA, et al. J Am Coll Card 2002;40:1777-85

Niveau	B
Type onderzoek	Observationeel.
Populatie	Patiënten uit de tweede lijn (1993-1999) uit Utah (V.S). N = 7220, gemiddelde leeftijd 65 ± 12 jaar. Leeftijdsverdeling: < 65 jaar: 45%, 65-79 jaar: 46%, > 80 jaar: 9%.
Inclusie criteria	Patiënten met angiografisch vastgesteld CAD (≥70%), geselecteerd uit een cohort van 13529 opeenvolgende patiënten die coronaire angiografie ondergingen.
Onderzoeksgroep	Statinegebruik.
Vergelijkingsgroep	Geen statinegebruik.
Effectmaat	Sterfte per leeftijdsgroep
Resultaat	Follow up 3,3 (± 1,8) jaar. Sterfte > 80 jaar: <ul style="list-style-type: none"> - zonder statine: 29,5%, - met statine 8,5% - Hazard Ratio (HR) 0,50; p=0,036. Sterfte 65-79 jaar: <ul style="list-style-type: none"> - zonder statine: 18,7%, - met statine 6,0% - HR 0,56; p<0,001. Sterfte <65 jaar: <ul style="list-style-type: none"> - zonder statine 8,9%, - met statine 3,1% - HR 0,70; p=0,097.
Comorbiditeit	% laagste - hoogste waarde in 3 leeftijdsgroepen: geen statine / wel statine <ul style="list-style-type: none"> - diabetes mellitus: 11 - 16 / 5 - 9 - hypertensie: 51 - 58 / 52 - 72 - roken: 12 - 37 / 7 - 37 - nierfalen: 1 - 2,7 / 0,4 - 1,9 - hartfalen: 8 - 21 / 6 - 12 - CVA: 1,3 - 3,4 / 1,1 - 12,3 - myocardiinfarct: 19 - 24 / 25 - 30
Comedicatie:	% laagste - hoogste waarde in 3 leeftijdsgroepen: geen statine / wel statine <ul style="list-style-type: none"> - ACE-remmers: 35 - 45 / 75 - 81 - bètablokkers: 20 - 23 / 53 - 60

4: Kjekshus J, et al. N Engl J Med 2007;357:2248-61

Niveau	A2
Type onderzoek	RCT
Populatie	N = 5011 gemiddelde leeftijd 73 (± 7) jaar (≥75 jaar: 41%).
Inclusie criteria	>60 jaar. NYHA II-IV ischaemisch systolisch hartfalen.
Exclusie criteria	<ul style="list-style-type: none"> - eerder door statine geïnduceerde myopatie of allergie - gedecompenseerd hartfalen - myocardiinfarct < 6 maanden, instabiele angina pectoris of CVA < 3 maanden, PCI, CABG or implantatie cardiodefibrillator/ pacemaker < 3

	<p>maanden geleden, harttransplantatie</p> <ul style="list-style-type: none"> - klinisch belangrijke niet gecorrigeerde hartklepziekte of slechte klep - hypertrofische cardiomyopatie, acute endocarditis, pericardiale ziekte of een systeemziekte (bijv. amyloidose) - acute of chronische leverziekte - ALAT of TSH > 2x bovengrens, serum kreatinine > 221 micromol/liter - chronische spierziekte of CPK > 2,5x bovengrens - eerder cyclosporine gebruikt of elke aandoening die de levensverwachting substantieel vermindert of compliantie met het protocol beperkt - < 80% gebruik van placebo gedurende de run-in periode
Interventiegroep	Rosuvastatine 10 mg
Controlegroep	Placebo
Effectmaat	<p>Primair: samengesteld eindpunt (cardiovasculaire sterfte, niet fataal myocardinfarct of CVA)</p> <p>Secundair: totale sterfte, coronaire events, cardiovasculaire sterfte en aantal opnames.</p>
Resultaat	<p>Follow up (median) 32,8 maanden (=2,7 jaar).</p> <p>Primair eindpunt:</p> <ul style="list-style-type: none"> - aantallen: 691 (rosuvastatinegroep) vs. 732 (placebogroep) - Hazard Ratio (HR): 0,92 (95%-BI: 0,83 – 1,02; p=0,12) <p>Totale sterfte:</p> <ul style="list-style-type: none"> - n=728 (rosuvastatinegroep) vs. n=759 (placebogroep) - HR: 0,95 (95%-BI: 0,86-1,05; p=0,31) <p>Opnames wegens cardiovasculaire oorzaak:</p> <ul style="list-style-type: none"> - n=2193 (rosuvastatinegroep) vs. n=2564 (placebogroep); p<0,001
Comorbiditeit	<p style="text-align: right;">%, placebogroep / rosuvastatinegroep</p> <ul style="list-style-type: none"> - myocardinfarct: 60 / 60 - angina pectoris: 72 / 73 - CABG/PCI: 26 / 26 - hypertensie: 63 / 63 - diabetes mellitus: 29 / 30 - atriumfibrilleren/ -flutter op ECG: 23 / 24 - CVA: 12 / 13 - pacemaker: 12 / 10 - implanteerbare cardiodefibrillator: 2,6 / 2,9
Comedicatie	<p style="text-align: right;">%, placebogroep / rosuvastatinegroep</p> <ul style="list-style-type: none"> - lisdiureticum: 75 / 76 - alle diuretica: 88 / 89 - aldosteron-antagonist: 39 / 39 - ACE-remmer: 80 / 80 - ACE-remmer of A-2-receptorantagonist: 92 / 91 - digitalis: 32 / 34 - anti-aritmicum: 12 / 12 - trombocytenuitremmer: 60 / 59 - anticoagulantium: 34 / 36 - trombocytenuitremmer of anticoagulantium: 90 / 90

5: McGuinness B, et al.. Statins for the treatment of dementia. Cochrane Reviews 2010, Issue 8

Niveau	A1
Type onderzoek	Review, drie RCT's, n = 748 leeftijdsrange 50-90 jaar (ADCLT, LEADe 2010 en Simons 2002).
Populatie	Alle patiënten hadden als diagnose waarschijnlijk of mogelijk ziekte van Alzheimer en de meeste patiënten gebruikten een cholinesterase remmer.

Inclusie criteria	RCT's waarin het gebruik van statines gedurende minimaal zes maanden bij patiënten met dementie werd onderzocht.
Exclusie criteria	ADCLT: - elke andere neurologische of psychiatrische ziekte - 'significante' systeemziekte - elk orgaanfalen - myocardinfarct, cardiale- of thrombo-embolische vasculaire ziekte - depressie - hoofdletsel in de voorgeschiedenis - 'significante' leverziekte en/of verhoogde transaminases LEADe: - elke medicijn dat het lipidenmetabolisme of de cholinesterase-activiteit beïnvloedt - elke klinisch significante of instabiele aandoening, waaronder dermatologische, hematologische, pulmonale, cardiovasculaire, renale, hepatische, gastro-intestinale, genito-urinaire, endocriene of neurologische ziekte.
Interventiegroep	Statine.
Controlegroep	Geen statine.
Effectmaat	Primair: verandering in Alzheimer's Disease Assessment Scale- cognitive subscale (ADAS-Cog). Secundair: Mini Mental State Examination (MMSE) en algemeen functioneren, gedrag en ADL activiteiten.
Resultaat	Primaire effectmaat: - gemiddeld verschil: -1.12 (95%-BI -3.99-1.75, p = 0.44) Secundaire effectmaat: - gemiddeld verschil MMSE: -1.53 (95%-BI -3.28-0.21, p = 0.08) - algemeen functioneren, gedrag en ADL activiteiten: er was geen verschil tussen de statine- en de placebogroep.
Opmerkingen	Twee RCT's uit deze review (ADCLT, LEADe) voldoen niet aan de criteria voor comorbiditeit (zie exclusiecriteria). De derde RCT voldoet niet aan het leeftijdscriterium (Simons: gemiddelde leeftijd: 68,5 ± 8 jaar).

4: middelen bij depressie

Uitgangsvraag:

Wat is bekend over de effectiviteit van antidepressiva, bij ouderen vanaf 65 jaar met multimorbiditeit?

Literatuursearch:

De uitgangsvraag leverde achttien publicaties op, waarvan er zeventien afvielen op grond van de volgende criteria:

- vanwege te weinig comorbiditeit of het ontbreken van een beschrijving daarvan (n=5).
- vanwege een te lage gemiddelde leeftijd (n=9).
- geen onderzoek, maar overzichtsartikelen (n=3).

In aanvulling op de uitgangsvraag zijn de referenties beoordeeld:

- uit de drie overzichtsartikelen uit de search (Montgomery 2002, Muijsers 2002 en Staab 2000)
- uit één artikel uit uitgangsvraag twee (Johnson 2006)
- uit één overzichtsartikel dat buiten de search is gevonden (Katona 2002)

Verder zijn twee Cochrane reviews beoordeeld (Mottram 2001 en Mottram 2006).

In deze zeven artikelen worden in totaal 74 nieuwe referenties gevonden, waarvan er 70 afvallen op basis van volgende redenen:

- leeftijd (n=20)
- comorbiditeit (n=27)
- het middel betreft die niet in Nederland te verkrijgen zijn (n=9) of middelen die niet geregistreerd zijn als antidepressivum (n=1).
- alleen een abstract beschikbaar was (n=5).
- het 'open label' onderzoeken betreft (n=4) of zeer lage kwaliteit (n=1).
- geen Engelstalige publicatie betreft (n=3).

Overzicht literatuur:

Uit uitgangsvraag:

1: Weihs KL, e.a. J Clin Psych. 2000;61(3):196-202.

Niet uit uitgangsvraag:

2: Mulsant BH, e.a. CF 3rd. J Clin Psychiatry. 1999;60 Suppl 20:16-20.

3: Evans M e.a. Int J Geriatr Psychiatry 1997;12: 817-824.

4: Oslin DW, e.a. J Clin Psychiatry. 2003 Aug;64(8):875-82.

5: Schweizer E e.a. J Clin Psychiatry 1998;59: 175-183.

Samenvatting van de literatuur:

1: Weihs KL, e.a. J Clin Psych. 2000;61(3):196-202 bupropion vs paroxetine.

In deze RCT bij 100 depressieve patiënten met een gemiddeld 70 jaar met beperkte comorbiditeit is aangetoond dat bupropion even effectief is als paroxetine. Zie ook bijwerkingen (vraag 2).

2: Mulsant BH, e.a. CF 3rd. J Clin Psychiatry. 1999;60 Suppl 20:16-20.

In deze RCT bij 80 depressieve patiënten met een gemiddeld 75 jaar met beperkte comorbiditeit is aangetoond dat nortriptyline even effectief is paroxetine. Zie ook bijwerkingen (vraag 2).

3: Evans M e.a. Int J Geriatr Psychiatry 1997;12: 817-824

In deze RCT bij 82 depressieve patiënten met een gemiddeld 80,5 jaar met beperkte comorbiditeit is aangetoond dat fluvoxamine effectiever is dan placebo. Door het grote aantal uitvallers wordt de bewijskracht lager.

4: Oslin DW, e.a. J Clin Psychiatry. 2003 Aug;64(8):875-82.

In deze RCT bij 52 depressieve patiënten met een gemiddeld 80,5 jaar met beperkte comorbiditeit is een aanwijzing dat sertraline en venlafaxine even effectief zijn. Het kleine aantal deelnemers en het grote aantal voortijdige uitvallers (23) beperkt de kracht van de conclusie ernstig.

Zie ook bijwerkingen (vraag 2).

5: Schweizer E e.a. J Clin Psychiatry 1998;59: 175-183.

In deze RCT bij 177 depressieve patiënten met een gemiddeld 72 jaar met beperkte comorbiditeit is aangetoond dat imipramine effectiever is placebo (en dan buspirone). In Nederland is buspirone alleen geregistreerd voor angststoornis. Comorbiditeit noch comediatie was geassocieerd met lage tolerantie, hogere uitval of slechtere therapeutische respons. Zie ook bijwerkingen (vraag 2).

Conclusies:

Niveau 2. Het is aannemelijk dat:

- paroxetine even effectief is als bupropion (**A2, Weihs 2000**).
- nortriptyline even effectief is als paroxetine (**A2, Mulsant 1999**).
- imipramine effectiever is dan placebo (**A2, Schweizer**).

Niveau 3. Het is aannemelijk dat :

- fluvoxamine effectiever is dan placebo (**B, Evans 1998**).
- sertraline en venlafaxine even effectief zijn (**B, Oslin 1997**).

Overwegingen:

Weinig evidence en weinig aandacht voor comorbiditeit bij ouderen:

- Van de in totaal 92 beoordeelde RCT's (18 uit de zoekstrategie en 74 daarbuiten) blijken er in totaal vijf aan onze criteria te voldoen (zowel qua leeftijd als qua voldoende aanwezigheid van comorbiditeit). Er is dus zeer weinig onderzoek beschikbaar naar de effectiviteit van antidepressiva bij patiënten >65 jaar met comorbiditeit.
- Van de 92 beoordeelde RCT's blijken er naast deze vijf wel nog 27 RCT's te zijn die ouderen includeren (volgens onze criteria), maar in deze 27 RCT's is de mate van aanwezige comorbiditeit te laag of is de comorbiditeit niet beschreven. Dit illustreert dat de aanwezigheid van comorbiditeit in het geneesmiddel onderzoek weinig aandacht heeft.
- Het aantal onderzochte middelen per groep (SSRI's of TCA's) is zo laag dat het de vraag is of extrapolatie van de conclusies over de individuele middelen naar groepsniveau gerechtvaardigd is.
- Het aantal onderzochte patiënten per geneesmiddel is klein (Weihs: n=100, Mulsant: n=80, Schweizer: n=172, Evans: n=82, Oslin: n=52) en de mogelijk aanwezige comorbiditeit groot. Dat zijn twee redenen om het formele niveau van bewijskracht naar beneden bij te stellen; één onderzoek met kleine aantallen in een zeer diverse populatie is te weinig om zeker te zijn van goede effectiviteit van een middel.
- Buspirone wordt overigens niet tot de antidepressiva gerekend, het heeft in Nederland alleen een indicatie voor angststoornis [FT Kompas].

Evidencetabel. Effectiviteit antidepressiva

1: Weihs KL. J Clin Psychiatry 2000;61:196-202.	
Niveau	A2
Type onderzoek	RCT.
Populatie	Niet opgenomen patiënten in de USA, behandeld door een psychiater, n = 100.
Inclusie criteria	≥ 60 jaar, major depressive disorder volgens DSM-IV criteria.
Exclusiecriteria	<ul style="list-style-type: none">- predispositie voor epilepsie of medicatie daarvoor- elke instabiele medische aandoening- alcohol- of drugs misbruik- myocardinfarct, instabiele hypertensie of instabiele hartaandoening < 6 maanden voor de start van het onderzoek- geen eerdere behandeling met onderzoeksmedicatie- geen psychofarmaca in de week voorafgaand aan het onderzoek (2 weken voor MAO-remmers en 4 weken voor de onderzoeksmedicatie)
Interventiegroep	Bupropion 100-300 mg/dag, n = 48 (gemiddelde leeftijd: 69,2 jaar).
Controlegroep	Paroxetine 10-40 mg/dag, n = 52 (gemiddelde leeftijd: 71 jaar).

Effectmaat	Verandering in score op: <ul style="list-style-type: none"> - Hamilton Depression Scale (HDS) - Hamilton Anxiety Scale (HAS) - Clinical Global Impressions Severity of Illness scale (CGI-S) - Clinical Global Impressions Improvement scale (CGI-I)
Resultaat	Follow up: 6 weken. HDS score: 59% (bupropion) vs. 63% (paroxetine), niet significant. - % patiënten met > 50% reductie HDS: 71% (bupropion) vs. 77% (paroxetine), niet significant. HAS score: 53% (bupropion) vs. 59% (paroxetine), niet significant. CGI-S: 47% (bupropion) vs. 48% (paroxetine), niet significant. CGI-I: 30% (bupropion) vs. 27% (paroxetine), niet significant.
Comorbiditeit	% bupropiongroep / % paroxetinegroep <ul style="list-style-type: none"> - cardiovasculaire aandoening: 35 / 29 - endocriene- of metabole aandoening: 15 / 8 - hepatobiliaire- of pancreasziekte: 0 / 2 - ziekte van spier -of bewegingsapparaat: 25 / 17 - respiratoire aandoening: 8 / 12 - dermatologische ziekte: 10 / 13 - ziekte van urinewegen: 17 / 17
Comedicatie	Niet beschreven.

2: Mulsant BH, et al. CF 3rd. J Clin Psychiatry. 1999;60 Suppl 20:16-20.

Niveau	A2
Type onderzoek	RCT.
Populatie	Psychiatrische patiënten (USA) > 60 jaar met 'major depressive episode' volgens DSM IV, zonder psychotische kenmerken of bipolaire of schizoaffectieve aandoening, n = 80 (43 opgenomen en 37 niet opgenomen patiënten, gemiddelde leeftijd 75 jaar).
Inclusie criteria	<ul style="list-style-type: none"> - Hamilton Depressie Score > 15 op 17 item schaal - geen alcohol of drugs misbruik - op ECG: QRS < 120ms; hartfrequentie > 50 slagen/minuut - Mini Mental State Examination score \geq 18
Interventiegroep	Nortriptyline: plasmaspiegel 50-150 ng/l (gemiddelde leeftijd: 76,6 jaar).
Controlegroep	Paroxetine 10-30 mg (gemiddelde leeftijd: 73,5 jaar).
Effectmaat	Percentage uitvallers. Hamilton depressie score \leq 10.
Resultaat	Follow up: 6 weken. Percentage uitvallers (nortriptylinegroep / paroxetinegroep): <ul style="list-style-type: none"> - vanwege bijwerkingen: 14% / 19% (niet significant). - vanwege alle redenen: 27% / 33% (niet significant). Hamilton Depressie Score \leq 10: <ul style="list-style-type: none"> - intention to treat analyse: 57% / 44% (niet significant). - analyse van patiënten die het onderzoek completeerden: 78% / 66% (niet significant). Indien de analyse beperkt werd tot opgenomen patiënten of tot patiënten met een melancholische depressie leverde dat ook niet significante, gelijksoortige effecten op.
Comorbiditeit	Niet beschreven.
Comedicatie	% nortriptylinegroep / % paroxetinegroep <ul style="list-style-type: none"> - aantal verschillende soorten medicatie: 7,8 / 8,0 - lorazepam: 49 / 54

3: Evans M et al. Int J Geriatr Psychiatry 1997;12: 817-824.	
Niveau	B
Type onderzoek	RCT.
Populatie	In universitair ziekenhuis door geriater of huisarts behandelde patiënten in Leeds (Engeland), n = 82.
Inclusie criteria	Opgenomen patiënten > 65 jaar met depressie.
Exclusiecriteria	<ul style="list-style-type: none"> - intentie tot suïcide - noodzaak voor elektroshock behandeling - andere ernstige psychische aandoening - gebruik psychotrope medicatie (behalve hypnotica of medicatie voor instabiele epilepsie). - Mini Mental State Examination score <10
Interventiegroep	Fluoxetine 20 mg (gemiddelde leeftijd 82 jaar).
Controlegroep	Placebo (gemiddelde leeftijd 81 jaar).
Effectmaat	Hamilton Depressie Schaal (HDS) score: reductie 50% en/ of uiteindelijke HDS score < 10.
Resultaat	Follow up: 8 weken. Effectmaat: er bleek geen significant verschil tussen beide groepen (p=0,12).
Comorbiditeit	<p style="text-align: right;">aantallen: fluoxetinegroep / placebogroep</p> <ul style="list-style-type: none"> - cardiovasculaire aandoening: 34 / 35 - cerebrovasculaire of neurologische aandoening: 16 / 22 - aandoening van spier of bewegingsapparaat: 19 / 21 - maligniteit: 6 / 6 - urogenitale aandoening: 11 / 15 - endocriene of hematologische aandoening: 12 / 10 - gastro-intestinale aandoening: 16 / 22
Comedicatie	mediaan aantal verschillende soorten: 6,0 (fluoxetinegroep), 5,0 (placebogroep)
Opmerkingen	Slechts 42 patiënten completeerden de volledige 8 weken (67% in de fluoxetine- en 38% in de placebogroep).

4: Oslin DW, et al. J Clin Psychiatry. 2003 Aug;64(8):875-82.	
Niveau	B
Type onderzoek	RCT.
Populatie	Verpleeghuispatiënten, n = 52, gemiddelde leeftijd 82,5 jaar.
Inclusie criteria	Depressie volgens DSM IV. Ten hoogste matige dementie.
Exclusiecriteria	<ul style="list-style-type: none"> - voorgeschiedenis met manie of schizofrenie. - psychose - alcohol of drugs misbruik - gebruik psychotrope geneesmiddelen <2 weken (behalve oxazepam, lorazepam of temazepam) - nonresponse op de studiemedicatie - communicatie problemen die het afnemen van de Hamilton Depressie Rating schaal onmogelijk maken - gewichtsverlies dat als gevaarlijk beoordeeld werd - suicide risico - instabiele medische aandoening of terminale lichamelijke conditie die zeer waarschijnlijk binnen zes maanden tot de dood zou leiden
Interventiegroep	Sertraline (tot 100 mg/dag).
Controlegroep	Venlafaxine (tot 150 mg/dag).
Effectmaat	Hamilton Depressie Rating (HDR) scale.
Resultaat	Follow up 10 weken. Gemiddelde HDR score (intention to treat analyse): sertraline 12,2 (SD = 5,1) vs. venlafaxine 15,7 (SD = 6,2). F = 3,45 (p = 0,069).

Comorbiditeit	% in totale onderzoekspopulatie
	<ul style="list-style-type: none"> - cardiale aandoening: 83 - vasculaire aandoening: 58 - hypertensie: 69 - hematologische aandoening: 38 - pulmonale aandoening: 42 - gastro-intestinale aandoening (bovenste deel): 48 - gastro-intestinale aandoening (onderste deel): 73 - hepatobiliare aandoening: 12 - nieraandoening: 27 - genito-urinaire aandoening: 67 - aandoening van spier- of bewegingsapparaat: 75 - neurologische aandoening: 44 - endocriene aandoening: 37 <p>Gemiddelde aantal aangedane tracti per patiënt : 7,4 (SD 2,1). Gemiddelde ernst van de aangedane tractus: 1,55 (SD 0,41) (tussen mild en gemiddeld).</p>
Opmerkingen	Het grote aantal uitvallers beperkt ernstig de power om een verschil te detecteren tussen beide groepen (slechts 20 sertralinegebruikers en 10 venlafaxinegebruikers completeerden de onderzoeksduur).

5: Schweizer E et al. J Clin Psychiatry 1998;59: 175-183.	
Niveau	A2
Type onderzoek	RCT
Populatie	N = 177, gemiddelde leeftijd: 72 jaar.
Inclusie criteria	<ul style="list-style-type: none"> - patiënten >65 jaar met unipolaire depressie (DSM III) - Hamilton Depressie Rating Scale (HDRS) > 17.
Exclusiecriteria	<ul style="list-style-type: none"> - ziekte van Alzheimer, dementie, psychose, schizofrenie of schizo-affectieve aandoening en bipolaire stoornissen - glaucoom of epilepsie - elke acute of instabiele medische aandoening (inclusief de ziekte van Parkinson, instabiele endocriene aandoeningen of kanker gedurende de afgelopen vijf jaren. - psychotrope comediatie - alcohol- en drugs misbruik
Interventiegroep	Imipramine (n=60), of buspirone (n= 57).
Controlegroep	Placebo (n=60).
Effectmaat	<p>HDRS score.</p> <p>Hamilton Anxiety Rating Scale (HARS).</p> <p>Clinical Global Impression Severity Illness score (CGI-S).</p> <p>Symptom Checklist (SCL) (voor anxiety en voor depressive).</p>
Resultaat	<p>Het resultaat van alle effectmaten betreft de verandering van de score.</p> <p>HDRS score na 8 weken: -12,8 (imipraminegroep) vs. -8,1 (placebogroep), p < 0,01.</p> <p>HARS score na 8 weken: -9,5 (imipraminegroep) vs. -5,5 (placebogroep), p < 0,01.</p> <p>CGI-S score na 8 weken: -1,9 (imipraminegroep) vs. -1,3 (placebogroep), p < 0,05.</p> <p>SCL na 8 weken:</p> <ul style="list-style-type: none"> - anxiety: -4,4 (imipraminegroep) vs. -3,4 (placebogroep), niet significant. - depressie: -9,2 (imipraminegroep) vs. -4,7 (placebogroep), p < 0,01. <p>Een matig tot duidelijk effect na 8 weken trad op bij 70% (imipraminegroep), bij 61% (buspironegroep) en bij 42% in de placebogroep (p<0,02).</p>

Comorbiditeit	% in de totale populatie
- artritis of aandoeningen van spier- of bewegingsapparaat:	31
- coronair hartlijden of aritmieën:	21
- hypertensie:	20
- endocriene of metabole aandoeningen:	16
- gastro-intestinale aandoeningen:	15
- COPD:	8
- andere aandoeningen:	5
Opmerkingen	Het imipramine effect treedt eerder op en is sterker. Het effect van imipramine trad op vanaf week 2 en van buspirone alleen op week 8.

5: Glucoseregulerende middelen.

Uitgangsvraag:

Wat is bekend van de effectiviteit van geneesmiddelen, bij ouderen vanaf 65 jaar met multimorbiditeit, die in NL gebruikt worden bij diabetes mellitus als glucoseregulerende middelen?

Literatuursearch:

De uitgangsvraag levert vijf publicaties op, die allen afvallen op grond van de volgende criteria:

- vanwege een te lage gemiddelde leeftijd (n=1).
- geen onderzoek, maar overzichtsartikelen of geen onderzoek naar farmacotherapie (n=4).

In aanvulling op de uitgangsvraag wordt in een overzichtsartikel (Abbatecola 2009) een referentie beoordeeld (European Diabetes Working Party for Older People 2004). Daarnaast is nog één referentie gevonden (Bergental 2010).

Overzicht van beoordeelde publicaties:

- European Diabetes Working Party for Older People 2004 (EDWP): in dit document zijn geen RCT's beschreven die specifiek bij oudere diabeten met polyfarmacie/multimorbiditeit die effecten/ bijwerkingen van antidiabetica onderzoeken. De richtlijnen voor behandeling van oudere diabeten zijn vaak geëxtrapoleerd uit onderzoek waarin weinig oudere diabeten zijn vertegenwoordigd of waarin een wisselend percentage diabeten was vertegenwoordigd. De volgende RCT's zijn beoordeeld: onderzoek naar acarbose (STOP-NIDDM 2002), onderzoek naar de primaire preventie van DM door medicatie (HOPE Study 2001, LIFE Study 2002) en onderzoek naar glucoseregulatie (UKPDS 1998, The Veteran Affairs Cooperative Study 1995 en DIGAMI studies 1995). De UKPDS 33 en 34 zijn separaat beoordeeld, omdat uit het EDWP document niet duidelijk was hoe hoog de gemiddelde leeftijd is; deze blijkt veel te laag.
- Het overzichtsartikel van Bergental bevat drie RCT's naar het nut van intensieve glucose regulatie (ADVANCE, ACCORD en VADT) die geen van allen voldoen aan het leeftijdscriterium.

Literatuur:

Uit uitgangsvraag: geen literatuur gevonden

Niet uit uitgangsvraag: geen literatuur gevonden

Conclusies:

De zoekstrategie levert geen artikelen op over effectiviteit van antidiabetica bij ouderen met comorbiditeit.

6: middelen bij COPD:

Uitgangsvraag:

Wat is bekend van de effectiviteit van geneesmiddelen, bij ouderen vanaf 65 jaar met multimorbiditeit, die in NL gebruikt worden bij COPD?

Overzicht literatuur:

Uit uitgangsvraag: geen literatuur gevonden.

Niet uit uitgangsvraag: geen literatuur gevonden.

Conclusie:

Er is geen informatie gevonden over effectiviteit van geneesmiddelen bij ouderen bij COPD met comorbiditeit/ polyfarmacie.

Bijlage 4.4b Bijwerkingen geneesmiddelen

Uitgangsvraag:

Wat is bekend over de bijwerkingen van geneesmiddelen, bij ouderen vanaf 65 jaar met multimorbiditeit, die in NL gebruikt worden bij:

- Cardiovasculaire aandoeningen (ACE-remmers/ A-2-antagonisten)
- Cardiovasculaire aandoeningen (Bètablokkers)
- Cardiovasculaire aandoeningen (statines)
- Depressie
- Diabetes mellitus (glucoseregulatie)
- COPD

Overwegingen bij alle geneesmiddelgroepen:

- In het algemeen wordt over bijwerkingen weinig onderzoek gevonden. Overwegingen over bijwerkingen bij ouderen met multimorbiditeit moeten daarom worden geëxtrapoleerd uit onderzoek in een jongere (meer gezonde) populatie (of uit actuele richtlijnen) in combinatie met meer theoretische kennis over specifieke geriatrische problematiek bij het voorschrijven van geneesmiddelen.
- De in dit document geformuleerde overwegingen betreffen alleen de opbrengst n.a.v. de beoordeelde literatuur; het betreft dus geen complete overweging over bijwerkingen van een geneesmiddelgroep bij ouderen met multimorbiditeit.
- Het niveau van de conclusie van de gegevens over bijwerkingen is vaak lager dan de mate van bewijs van het onderzoek. Bijwerkingen vormen namelijk niet vaak het primaire onderzoeksdoel van een onderzoek.
- Een groot deel van de beschreven bijwerkingen komt overeen met bekende bijwerkingen uit bijv. Farmacotherapeutisch Kompas.
- Het (weinige) gevonden onderzoek verschilt enorm in kwaliteit.

1: ACE-remmers / Angiotensine II-antagonisten

Literatuursearch:

Uit uitgangsvraag worden geen artikelen gevonden.

Uit de onderzoeken die opgenomen zijn bij vraag 1 (effectiviteit) geven vijf RCT's informatie over bijwerkingen:

Overzicht literatuur:

Uit deze uitgangsvraag worden geen artikelen gevonden.

Uit uitgangsvraag 1:

- 1: Massie BM. NEJM 2008;359:2456-67
- 2: Cleland JG ea. 2006 Eur Heart J,27:2338-45.
- 3: Pitt B. Lancet 1997;349:74752
- 4: Pitt B. Lancet 2000;355:1582-97
- 5: The consensus trial study Group. NEJM 1987;316:1429-35

Samenvatting:

- 1: Massie BM. NEJM 2008;359:2456-67.

In deze 2e lijns RCT bij 4128 patiënten met diastolisch hartfalen met een gemiddelde leeftijd van 72 jaar en beperkte comorbiditeit is de effectiviteit van irbesartan in vergelijking met placebo onderzocht (zie uitgangsvraag 1).

Tijdens behandeling kwam een verdubbeling van de serumcreatininespiegel en een verhoogde serumkaliumspiegel (>6 mmol/l) significant vaker voor in de irbesartangroep. Er bleken geen significante verschillen te bestaan tussen het aantal ernstige bijwerkingen als gevolg van hypotensie, nierfalen en hyperkaliëmie.

- 2: Cleland JG ea. 2006 Eur Heart J,27:2338-45. (PEP-CHF)

In deze 2e lijns RCT bij 850 patiënten met diastolisch hartfalen > 70 jaar (gemiddelde leeftijd) die reeds behandeld werden met diuretica en comorbiditeit is de effectiviteit van perindopril vergeleken met placebo (zie uitgangsvraag 1).

Het enige verschil waarvan melding wordt gemaakt en dat significant blijkt is een kwam een iets lagere systolische bloeddruk (tijdens zit) in de perindoprilgroep. Dit is inherent aan de werking en als bijwerking nauwelijks relevant. Er zijn wel meer ernstige bijwerkingen (9 versus 4 in de placebogroep) in de perindoprilgroep, maar daarvan is onduidelijk of dat een significant verschil betreft. Deze bijwerkingen waren (tongoeedeem, oogliedeem, verhoogd serumcreatinine (3x), hypotensie, 'musculoskeletal disorders' of COPD (3x).

- 3: Pitt B. Lancet 1997;349:74752.

In deze RCT (2^e lijns) bij 722 patiënten met systolisch hartfalen van 65 jaar of ouder (gemiddeld 74,5) en beperkte comorbiditeit bleek het primaire eindpunt (tolerabiliteit gemeten als een blijvende verhoging > 26,5 micromol/l van serumcreatinine) evenveel voor te komen (10,5%) bij losartan vergeleken met captopril (zie ook uitgangsvraag 1). Als bijwerking kwam in de losartangroep significant minder hoest voor.

- 4: Pitt B. Lancet 2000;355:1582-97.

In een 2^e lijns onderzoek bij 3152 patiënten met systolisch hartfalen van 65 jaar of ouder (gemiddeld 71,4) en beperkte comorbiditeit is het effect van losartan vergeleken met captopril (zie uitgangsvraag 1).

De enige gespecificeerde bijwerking is hoest, dat significant minder vaak voorkwam. Er was geen verschil in bloeddrukdaling of hartfrequentie.

5: The consensus trial study Group. NEJM 1987;316:1429-35.

In dit 2^e lijns onderzoek bij 235 patiënten met ernstig hartfalen (klasse NYHA IV) die optimaal medicamenteus behandeld worden met een gemiddelde leeftijd van 70/71 jaar en comorbiditeit is het effect van enalapril vergeleken met placebo.

In de enalapril groep kwam hypotensie vaker voor, maar een verschil van 3 mm Hg lijkt geen klinisch relevant verschil in de zin van bijwerkingen. Wel is opvallend dat hypotensie direct na toediening van een ACE remmer kan ontstaan, maar ook in een periode van (tot) 7 weken daarna. Het gaat echter over erg kleine aantallen patiënten.

Alhoewel in de placebogroep vaker een hypokaliëmie werd gevonden en in de enalaprilgroep vaker een hyperkaliëmie, is onduidelijk of dit verschil significant is. In alle gevallen van hyperkaliëmie in de enalapril groep bleek kaliumsuppletie te worden gegeven of een kaliumsparend diureticum. De auteur vraagt zich af of het verstandig is om bij toedienen van een ACE remmer de spironolacton eerst te stoppen.

Er bestond geen relatie tussen hyperkaliëmie en een verhoogd serumcreatinine of tussen hyperkaliëmie en verhoogde sterfte.

Er bleek geen verschil in kreatinine spiegels tussen beide groepen.

Hypernatriëmie kwam significant vaker voor in de enalaprilgroep.

Conclusie:

Niveau 3. Het lijkt waarschijnlijk dat:

- Irbesartan significant vaker dan placebo een verdubbeling van de serumcreatininespiegel en een verhoogde serumkaliumspiegel (boven 6 mmol/l) geeft (B; Massie 2008)
- Losartan en captopril even vaak een verhoging van het serumcreatinine geven (C; Pitt 1997). (NB: zie overwegingen)
- Enalapril in vergelijking tot placebo een verschil in kreatininespiegel geeft en dat hypernatriëmie vaker voorkomt bij enalapril (C; CONSENSUS 1987).
- Losartan ook hoest als bijwerking kent, maar minder frequent dan captopril (C; Pitt 1997, Pitt 2000).

Niveau 4: Als bijwerking zijn beschreven:

- Bij perindopril: (tongedeem, ooglidedeem, verhoogd serumcreatinine (3x), hypotensie, 'musculoskeletal disorders' of COPD (3x) (C; Cleland 2006).

Overwegingen:

- De enige RCT die als primair eindpunt bijwerkingen als onderwerp heeft (Pitt 1997) toont aan dat losartan en captopril in een populatie ouderen met systolisch hartfalen en (enige) comorbiditeit beiden in 10,5% van de gevallen een blijvend verhoogd serumcreatinine veroorzaakt. De vraag blijft of losartan niet vaker een ernstige nierfunctiestoornis geeft: uit het onderzoek blijkt namelijk dat er meer losartangebruikers stoppen vanwege nierdysfunctie, terwijl het diureticagebruik lager is dan in de captoprilgroep, maar het gaat over kleine aantallen.
- In vier andere RCT's zijn gegevens over bijwerkingen beschreven, maar bijna altijd zonder dat er een statistische analyse van wordt beschreven (met uitzondering van Massie 2008). Dat betekent dat de bewijskracht van de beweringen over bijwerkingen, ondanks de hoge bewijskracht van de RCT waaruit ze komen, daarvan nooit hoger is dan niveau C (met uitzondering van Massie).

In beide onderzoeken van Pitt (1997 en 2000) naar losartan en captopril is intolerantie voor ACE-remmers of Angiotensine II-antagonisten een exclusiecriteria. Daarom is onduidelijk wat een verschil in frequentie van bijwerkingen zegt over de werkelijke verschillen.

- De gevonden bloeddrukverlaging bij perindopril (Cleland 2006) is inherent aan de werking en als bijwerking nauwelijks relevant. Deze wordt daarom niet opgenomen bij de aanbevelingen.
- De ernstige bijwerkingen in de perindoprilgroep (9x) zijn allen bekend als bijwerking (Kompas 2011), alleen 'musculoskeletal disorders' wordt in het Kompas niet vermeld, maar deze bijwerking is te specifiek om te leiden tot een aanbeveling.
- In richtlijnen hebben Angiotensine II-antagonisten bij hartfalen en (vaak op basis van comorbiditeit) bij hypertensie een tweede plaats na de ACE remmers. De waarde van de bijwerking hoest die hier is gevonden lijkt dan te zijn dat ook bij het vervangen van een ACE remmer door Angiotensine II-antagonisten vanwege hoest toch rekening moet worden gehouden met hoest als bijwerking (van Angiotensine II-antagonisten).

Conclusie: geen informatie die ook niet uit bekende bron (bijvoorbeeld het Farmacotherapeutisch Kompas) al bekend is.

Evidencetabel. Bijwerkingen ACE-remmers / Angiotensine II-antagonisten

1: Massie BM, et al. NEJM 2008;359:2456-67 (I-PRESERVE)	
Niveau	A2
Type onderzoek	RCT.
Populatie	Patiënten uit centra in 25 landen met hartfalen, n = 4128.
Inclusiecriteria	Patiënten > 60 jaar die de laatste zes maanden waren opgenomen met hartfalen (klasse: NYHA II-IV en ejectiefractie >45%) en niet opgenomen patiënten met hartfalen (klasse NYHA III-IV).
Exclusiecriteria:	<ul style="list-style-type: none"> - intolerantie voor A-2-receptorantagonisten - andere oorzaak voor symptomen - ooit een linker ventrikel ejectiefractie <40% - < 3 maand geleden een acuut coronair syndroom, een coronaire revascularisatie of een CVA. - substantiële hartklepafwijking - cardiomyopathie - pericardiale ziekte - cor pulmonale of andere oorzaak van geïsoleerd rechter hart falen - RR systolisch <100 of >160 - RR diastolisch >95 ondanks therapie. - andere systeemziekten die de levensverwachting beperkt tot < 3 jaar - substantiële laboratorium afwijking (bijv: Hb< 11 g/dl, serumcreatinine > 221 micromol/liter of een leverfunctie afwijkingen). - karakteristieken die zouden kunnen interfereren met het onderzoeksprotocol.
Interventiegroep	Irbesartan (gemiddelde leeftijd 72,7 jaar).
Controlegroep	Placebo (gemiddelde leeftijd 72,7 jaar).
Effectmaat	Primair samengesteld eindpunt: totale sterfte of opname wegens cardiovasculaire oorzaak (hartfalen, myocardinfarct, instabiele AP, aritmie of CVA). Bijwerkingen.
Resultaat	Follow up: gemiddeld: 49,5 maanden. Primaire eindpunt: 742 patiënten (interventiegroep) / 763 (controlegroep). <ul style="list-style-type: none"> - cardiovasculaire gebeurtenissen uit het primair samengesteld eindpunt: 110,4 respectievelijk 105,4 per 1000 patiëntenjaren, Hazard Ratio (HR) 0,95 (95%-BI: 0,86 – 1,05; P=0,35) - totale sterfte: 52,6 en 52,3 per 1000 patiëntjaren, HR 1,00 (95%-BI: 0,88-1,14)

	<p>- opnames voor cardiovasculaire oorzaken die bijdroegen aan primaire oorzaak: 70,6 respectievelijk 74,3 per 1000 patiëntjaren, HR 0,95 (95%-BI: 0,85-1,08 p=0,44).</p> <p>Bijwerkingen:</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th></th> <th>placebo (n=2061) n (%)</th> <th>irbesartan (n=2067) n (%)</th> <th>p waarde</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Stoppen van studiemedicatie.</td> <td></td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>alle redenen:</td> <td>84 (33)</td> <td>702 (34)</td> <td>0.60</td> </tr> <tr> <td>bijwerking:</td> <td>288 (14)</td> <td>331 (16)</td> <td>0.07</td> </tr> <tr> <td>keuze patiënt</td> <td>223 (11)</td> <td>208 (10)</td> <td>0.43</td> </tr> <tr> <td>Ernstige bijwerkingen.</td> <td></td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>hypotensie</td> <td>62 (3)</td> <td>60 (3)</td> <td>0.84</td> </tr> <tr> <td>nierfalen</td> <td>57 (3)</td> <td>69 (3)</td> <td>0.29</td> </tr> <tr> <td>hyperkaliëmie</td> <td>9 (<1)</td> <td>12 (<1)</td> <td>0.34</td> </tr> <tr> <td>serumcreatinine baseline (µmol/l):</td> <td>88.4 ±28.3</td> <td>88.4 ±30.1</td> <td></td> </tr> <tr> <td>serumkreat. laatste waarde (µmol/l):</td> <td>86.6 ±30.1</td> <td>90.2 ±40.7</td> <td>0.11</td> </tr> <tr> <td>verdubbeling serumcreatininespiegel:</td> <td>4%</td> <td>6%</td> <td>0.001</td> </tr> <tr> <td>serumkaliumspiegel >6.0 mmol/l</td> <td>2%</td> <td>3%</td> <td>0.01</td> </tr> </tbody> </table>		placebo (n=2061) n (%)	irbesartan (n=2067) n (%)	p waarde	Stoppen van studiemedicatie.				alle redenen:	84 (33)	702 (34)	0.60	bijwerking:	288 (14)	331 (16)	0.07	keuze patiënt	223 (11)	208 (10)	0.43	Ernstige bijwerkingen.				hypotensie	62 (3)	60 (3)	0.84	nierfalen	57 (3)	69 (3)	0.29	hyperkaliëmie	9 (<1)	12 (<1)	0.34	serumcreatinine baseline (µmol/l):	88.4 ±28.3	88.4 ±30.1		serumkreat. laatste waarde (µmol/l):	86.6 ±30.1	90.2 ±40.7	0.11	verdubbeling serumcreatininespiegel:	4%	6%	0.001	serumkaliumspiegel >6.0 mmol/l	2%	3%	0.01
	placebo (n=2061) n (%)	irbesartan (n=2067) n (%)	p waarde																																																		
Stoppen van studiemedicatie.																																																					
alle redenen:	84 (33)	702 (34)	0.60																																																		
bijwerking:	288 (14)	331 (16)	0.07																																																		
keuze patiënt	223 (11)	208 (10)	0.43																																																		
Ernstige bijwerkingen.																																																					
hypotensie	62 (3)	60 (3)	0.84																																																		
nierfalen	57 (3)	69 (3)	0.29																																																		
hyperkaliëmie	9 (<1)	12 (<1)	0.34																																																		
serumcreatinine baseline (µmol/l):	88.4 ±28.3	88.4 ±30.1																																																			
serumkreat. laatste waarde (µmol/l):	86.6 ±30.1	90.2 ±40.7	0.11																																																		
verdubbeling serumcreatininespiegel:	4%	6%	0.001																																																		
serumkaliumspiegel >6.0 mmol/l	2%	3%	0.01																																																		
Comorbiditeit	<ul style="list-style-type: none"> - hypertensie: 88 – 89 % - angineuze symptomen: 40 – 40 % - instabiele angina pectoris: 7 – 8 % - myocardinfarct: 23 – 24 % - PCI/ CABG 13 – 14 % - atriumfibrilleren: 29 – 29 % - diabetes mellitus: 27 – 28 % - CVA/ TIA: 10 – 10 % 																																																				

2: Cleland JGF Eur Hart J 2006;27:2338-2345	
Niveau	A2
Type onderzoek	RCT
Populatie	Tweedelij n patiënten, n = 850 (gemiddelde leeftijd: 76 jaar).
Inclusiecriteria	Patiënten ≥ 70 jaar, met diastolisch hartfalen, behandeld met diuretica en zonder substantiële disfunctie van de linker ventrikel of hartklepgebrek.
Exclusiecriteria:	<ul style="list-style-type: none"> - atriumfibrilleren - CVA <1 maand - significant klepgebrek - RR systolisch <100 mm Hg - serumcreatinine >200mmol/liter - serumkalium > 5,4 mmol/liter - ACE-remmer intolerantie, gebruik kaliumsparende diuretica of kalium suppletie.
Interventiegroep	Perindopril 4 mg/dag.
Controlegroep	Placebo.
Effectmaat	Gecombineerd eindpunt van totale sterfte en niet geplande opname wegens hartfalen na minimale follow up van één jaar. Bijwerkingen.
Resultaat	<p>Mediane follow up: 2,1 jaar</p> <p>Gecombineerde eindpunt:</p> <ul style="list-style-type: none"> - complete follow up: n=100 (perindoprilgroep) vs. n=107 (placebogroep) - complete follow up: Hazard Ratio (HR): 0,919 (95%-BI: 0,700-1,208). - na één jaar follow up: HR: 0,692 (95%-BI: 0,474-1,010) <p>Alleen aantal opname wegens hartfalen:</p> <ul style="list-style-type: none"> - na één jaar follow up: HR 0,628 (95%-BI: 0,408-0,966) <p>Bijwerkingen:</p>

	<ul style="list-style-type: none"> - ernstige bijwerkingen: 9 (perindoprilgroep) vs. 4 (placebogroep), significantie niet vermeld. - soort ernstige bijwerkingen: tongoedeem, ooglidooedeem, verhoogd serumcreatinine (3x), hypotensie, aandoening van spier- of bewegingsapparaat en COPD (3x). - gemiddelde systolische bloeddruk (mm HG (SD)): 138 (18) in placebogroep vs. 135 (18) in perindoprilgroep - gemiddelde verandering in bloeddruk na één jaar: 23 mm Hg (95%-BI 25-0, p=0.03) - gemiddelde serumcreatinine (mmol/l (SD)): 95.1 (24) in placebogroep vs. 104.9 (38) in perindoprilgroep - gemiddelde verandering in serumcreatinine na één jaar: 4 mmol (95%-BI 21-9, p=0.096)
Comorbiditeit:	<ul style="list-style-type: none"> - hypertensie: 79% - 79% - myocardinfarct: 26% - 27% - CABG: 3% - 6% - diabetes mellitus: 20% - 21%
Comedicatie:	<ul style="list-style-type: none"> - aspirine: 66% - 67% - anticoagulans: 15% - 17% - bètablokkers: 54%- 55% - nitraten: 49% - 53% - calciumblokkers: 33% - 32% - statines: 31% - 36% - orale antidiabetica: 11% - 12% - insuline: 5% - 6% - lisdiuretica: 44% - 47% - thiazidediureticum: 55% - 54% - spironolacton: 11% - 9% - digoxine: 13% - 11%
Opmerkingen	Uitvallers: 28% (perindoprilgroep) vs. 26% (placebogroep).

3: Pitt, B, et al. Lancet 1997;349:74752 (ELITE 1)	
Niveau	A2
Type onderzoek	RCT
Populatie	Tweedelijf patiënten in 125 centra in de verenigde staten, Europa en Zuid-Amerika (n = 722).
Inclusiecriteria	Patiënten met hartfalen (NYHA II-IV, LVEF < 40%), ≥ 65 jaar en zonder ACE gebruik.
Exclusiecriteria	<ul style="list-style-type: none"> - RR systolisch <90 mm Hg of RR diastolisch >95 mm Hg - significante obstructieve hartklepziekte of symptomatische ventriculaire of supraventriculaire aritmie - constrictieve pericarditis of actieve myocarditis - te verwachten cardiale chirurgie of recent angioplastiek/ bypass chirurgie/ ICD. - recent myocardinfarct, instabiele of recent ontstaan angina pectoris. - CVA / TIA < 3 maand geleden. - digitalis overdosering, niet gecontroleerde diabetes mellitus, chronische hoest van welke oorzaak dan ook, onbehandelde schildklier-aandoening, nierarteriestenose, angio-oedeem, hematurie van onbekende oorzaak. - contra-indicatie voor vasodilatator. - levensverwachting korter dan studieduur. - serum kreatinine > 221 micromol/liter, serumkalium < 3,5 of > 5,5 mmol/liter , serummagnesium < 0,7 mmol/liter. - transaminases > 2x de bovenste normaalwaarde. - Hb <10 g/dl of Ht <30%, leuco's <3x 10⁹/L of bloedplaatjes <100x 10⁹/L.

	<ul style="list-style-type: none"> - andere onderzoeksmedicatie in de afgelopen vier weken - onmogelijkheid tot geven van informed consent, potentieel noncompliant (bijv. vanwege alcohol-/ drug misbruik) - eerder behandeling met losartan/ A-2-receptorantagonist. 																																																						
Interventiegroep	Losartan (1 dd 50 mg), n=352 (gemiddelde leeftijd 74 jaar).																																																						
Controlegroep	Captopril (3 dd 50 mg), n=370 (gemiddelde leeftijd 73 jaar).																																																						
Effectmaat	<p>Primair: tolerabiliteit gemeten als blijvende verhoging $\geq 26,5$ micromol/l van het serumcreatinine.</p> <p>Secundair: samengesteld eindpunt (sterfte en / of opname wegens hartfalen).</p> <p>Overige: totale sterfte, opname wegens hartfalen, NYHA klasse en opname wegens myocardinfarct of instabiele angina pectoris.</p> <p>Reden voor stoppen onderzoeksmedicatie.</p>																																																						
Resultaat	<p>Follow up: 48 weken.</p> <ul style="list-style-type: none"> - frequentie blijvend verhoogde serumcreatinine: 10,5% (beide groepen) - samengesteld eindpunt: 9,4% (losartan) vs. 13,2% (captopril), risicoreductie 32% (95%-BI -4-55%, p=0,075). - totale sterfte reductie: 4,8% (losartan) versus 9,7% (captopril), risicoreductie 46% (95%-BI 5-69) - opname wegens hartfalen: 5,7% (beide groepen) - verbetering van NYHA klasse: hetzelfde in beide groepen. - totaal aantal ziekenhuis opnames: 22,2% (losartan) vs. 29,7% (captopril) <p>Redenen voor stoppen onderzoeksmedicatie (losartan / captopril):</p> <table style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <tr> <td style="padding-left: 20px;">- alle redenen</td> <td style="text-align: right;">65 (18,5%)</td> <td style="text-align: right;">/ 111 (30 %)</td> </tr> <tr> <td style="padding-left: 20px;">- hoest</td> <td style="text-align: right;">0</td> <td style="text-align: right;">/ 14 (3,8%)</td> </tr> <tr> <td style="padding-left: 20px;">- verslechtering hartfalen</td> <td style="text-align: right;">3</td> <td style="text-align: right;">9</td> </tr> <tr> <td style="padding-left: 20px;">- hyperkaliëmie</td> <td style="text-align: right;">2</td> <td style="text-align: right;">6</td> </tr> <tr> <td style="padding-left: 20px;">- smaak verandering</td> <td style="text-align: right;">0</td> <td style="text-align: right;">6</td> </tr> <tr> <td style="padding-left: 20px;">- uitslag</td> <td style="text-align: right;">0</td> <td style="text-align: right;">4</td> </tr> <tr> <td style="padding-left: 20px;">- hypotensie</td> <td style="text-align: right;">8</td> <td style="text-align: right;">5</td> </tr> <tr> <td style="padding-left: 20px;">- angio-oedeem</td> <td style="text-align: right;">0</td> <td style="text-align: right;">3</td> </tr> <tr> <td style="padding-left: 20px;">- aritmie</td> <td style="text-align: right;">1</td> <td style="text-align: right;">4</td> </tr> <tr> <td style="padding-left: 20px;">- myocardinfarct:</td> <td style="text-align: right;">3</td> <td style="text-align: right;">4</td> </tr> <tr> <td style="padding-left: 20px;">- nierfalen:</td> <td style="text-align: right;">5</td> <td style="text-align: right;">3</td> </tr> <tr> <td style="padding-left: 20px;">- CVA:</td> <td style="text-align: right;">4</td> <td style="text-align: right;">3</td> </tr> <tr> <td style="padding-left: 20px;">- angina pectoris/ instabiele angina:</td> <td style="text-align: right;">3</td> <td style="text-align: right;">2</td> </tr> <tr> <td style="padding-left: 20px;">- andere niet cardiale oorzaken:</td> <td style="text-align: right;">14</td> <td style="text-align: right;">14</td> </tr> <tr> <td style="padding-left: 20px;">- overlijden:</td> <td style="text-align: right;">1</td> <td style="text-align: right;">5</td> </tr> <tr> <td style="padding-left: 20px;">- geen effect therapie:</td> <td style="text-align: right;">0</td> <td style="text-align: right;">1</td> </tr> <tr> <td style="padding-left: 20px;">- protocol afwijking:</td> <td style="text-align: right;">5</td> <td style="text-align: right;">7</td> </tr> <tr> <td style="padding-left: 20px;">- patiënt trekt zich terug:</td> <td style="text-align: right;">16</td> <td style="text-align: right;">19</td> </tr> </table> <p>Als reden voor stoppen is alleen het totale aantal stoppers en hoest significant verschillend.</p>	- alle redenen	65 (18,5%)	/ 111 (30 %)	- hoest	0	/ 14 (3,8%)	- verslechtering hartfalen	3	9	- hyperkaliëmie	2	6	- smaak verandering	0	6	- uitslag	0	4	- hypotensie	8	5	- angio-oedeem	0	3	- aritmie	1	4	- myocardinfarct:	3	4	- nierfalen:	5	3	- CVA:	4	3	- angina pectoris/ instabiele angina:	3	2	- andere niet cardiale oorzaken:	14	14	- overlijden:	1	5	- geen effect therapie:	0	1	- protocol afwijking:	5	7	- patiënt trekt zich terug:	16	19
- alle redenen	65 (18,5%)	/ 111 (30 %)																																																					
- hoest	0	/ 14 (3,8%)																																																					
- verslechtering hartfalen	3	9																																																					
- hyperkaliëmie	2	6																																																					
- smaak verandering	0	6																																																					
- uitslag	0	4																																																					
- hypotensie	8	5																																																					
- angio-oedeem	0	3																																																					
- aritmie	1	4																																																					
- myocardinfarct:	3	4																																																					
- nierfalen:	5	3																																																					
- CVA:	4	3																																																					
- angina pectoris/ instabiele angina:	3	2																																																					
- andere niet cardiale oorzaken:	14	14																																																					
- overlijden:	1	5																																																					
- geen effect therapie:	0	1																																																					
- protocol afwijking:	5	7																																																					
- patiënt trekt zich terug:	16	19																																																					
Comorbiditeit	<p style="text-align: center;">losartangroep / captoprilgroep (aantallen)</p> <ul style="list-style-type: none"> - totaal: 352 / 370 - myocardinfarct: 184 / 177 - hypertensie; 201 / 212 - atriumfibrilleren: 86 / 82 - diabetes mellitus: 94 / 89 - nier insufficiëntie : 21 / 26 - CVA: 32 / 37 																																																						
Comedicatie:	<p style="text-align: center;">losartangroep / captoprilgroep (aantallen)</p> <ul style="list-style-type: none"> - diuretica: 260 / 275 - digitalis: 199 / 209 - hydralazine: 12 / 12 - nitraten: 180 / 191 																																																						

	<ul style="list-style-type: none"> - calciumblokkers: 123 / 121 - kalium: 91 / 89 - anticoagulans: 60 / 69 - acetylsalicylzuur: 178 / 166 - bètablokkers: 55 / 63 - antiaritmica: 37 / 39
--	---

4: Pitt B, et al. Lancet 2000;355:1582-97	
Niveau	A2
Type onderzoek	RCT
Populatie	Tweedelijnonderzoek in 289 centra in 49 landen, n = 3152.
Inclusiecriteria	Patiënten ≥ 60 jaar met hartfalen NYHA II-IV en linker ventrikel ejectiefractie <40%, gestratificeerd naar bètablokker gebruik.
Exclusiecriteria	<ul style="list-style-type: none"> - intolerantie voor ACE-remmers of A-2-receptorantagonisten - RR systolische <90 of RR diastolisch > 95 mmHg. - hemodynamisch relevante hartklepafwijkingen - actieve myo-/ pericarditis. - geïmplanteerde defibrillator. - coronaire angioplastiek < 1 week, CABG, acuut myocardinfarct of instabiele angina pectoris < 2 weken, CVA of TIA < 6 weken. - nierarteriostenose of hematurie - serumcreatinine > 220 micromol/liter.
Interventiegroep	Losartan tot 1 dd 50 mg (gemiddelde leeftijd: 71,4 jaar).
Controlegroep	Captopril tot 3 dd 50 mg (gemiddelde leeftijd: 71,5 jaar).
Effectmaat	<p>Primair: totale sterfte</p> <p>Secundair:</p> <ul style="list-style-type: none"> - plots overlijden of resuscitatie - veiligheid - tolerantie
Resultaat	<p>Follow up (median) 555 dagen.</p> <p>Primair: 11,7% (losartan) vs. 10,4% (captopril), Hazard Ratio (HR): 1,13 (95%-BI 0,95-1,35).</p> <p>Secundair (plots overlijden of resuscitatie): 9,0% (losartan) vs. 7,3% (captopril), HR 1,25 (95%-BI 0,98-1,60).</p> <p>Significant minder patiënten in de losartangroep (zonder degene die stierven) onderbraken het medicijngebruik vanwege bijwerkingen (9,7% vs. 14,7%, p<0,001), inclusief hoest 0,3% vs. 2,7%.</p> <p>Aantal stoppers: significant minder losartangebruiker (exclusief de overledenen) stopten behandeling vanwege bijwerkingen (p = 0,001), inclusief effecten toegeschreven aan het onderzoeksmiddel (p = 0,001), of vanwege hoest (p = 0,001).</p> <p>Er was geen verschil in hartfrequentie of bloeddrukverlaging tijdens de laatste metingen onder behandeling tussen beide onderzoeksgroepen.</p>
Comedicatie:	<ul style="list-style-type: none"> - eerder gebruik ACE-remmer: 23% / 24% - bètablokkers: 23% / 12% - diuretica: 77% / 79% - digoxine: 50% / 50% - acetylsalicylzuur: 59% / 59% - calciumblokkers: 23% / 23% - kaliumsparende diuretica: 22% / 21%
Comorbiditeit	<ul style="list-style-type: none"> - myocardinfarct: 58% / 59% - hypertensie: 48% / 50% - atriumfibrilleren: 31% / 29% - diabetes mellitus: 24% / 24%

Opmerkingen	Een belangrijk exclusiecriteria is intolerantie voor ACE-remmer of A-2-antagonisten. Dat betekent dat het aantal bijwerkingen in dat licht moeten worden beoordeeld.
-------------	--

5: The Consensus trial study Group. NEJM 1987;316:1429-35	
Niveau	A2
Type onderzoek	RCT
Populatie	Patiënten uit 6 centra (Finland), 12 centra (Noorwegen) en 17 centra (Zweden), n = 235.
Inclusie criteria	Patiënten met ernstig hartfalen (NYHA IV), optimaal behandeld met medicatie.
Interventiegroep	Enalapril (n = 126, gemiddelde leeftijd: 71 jaar).
Controlegroep	Placebo (n = 127, gemiddelde leeftijd: 70 jaar).
Effectmaat	Follow up: 6 maanden Primair eindpunt: sterfte (hartfalen en plots cardiaal) na zes maanden. Secundair: sterfte na één jaar. Bijwerkingen.
Resultaat	<ul style="list-style-type: none"> - sterfte na 6 maanden: 26% (enalaprilgroep) vs. 44% (placebogroep) - sterftereductie na 6 maanden: 40% (p=0,002) - sterfte na 1 jaar: 36% (enalaprilgroep) vs. 52% (placebogroep) - sterftereductie na 1 jaar: 31% (p=0,001) - de totale sterfte reductie werd gevonden onder patiënten met progressief hartfalen (reductie 50%), terwijl geen significant verschil werd gezien in incidentie van plots cardiaal overlijden. - hartfalen verbeterde bij 22% van de placebogroep en bij 42% in de enalapril groep. Aan het eind van het onderzoek verschilde de NYHA verdeling tussen beide groepen significant in het voordeel van de enalapril groep (p=0,001). <p>Bijwerkingen:</p> <ul style="list-style-type: none"> - aantal stoppers: 14% in placebogroep/ 17% in enalapril groep, geen significant verschil (meest voorkomende reden: hypotensie en verhoogd kreatinine spiegel) - stoppen vanwege hypotensie: 0 (placebogroep) / 7 patiënten (enalaprilgroep). De frequentie van stoppen vanwege hypotensie daalde na beginnen met lagere startdoses (2,5 i.p.v. 10 mg): van 4 van 34 van de eerste patiënten naar 3 in de daaropvolgende overige 201 patiënten. Bij 2 patiënten ontstond hypotensie na startdosis, bij de overige vijf na 8 tot 48 dagen - verhoogd serumcreatinine: er bestond geen significant verschil in serumcreatinine spiegel veranderingen tussen beide groepen. - hypokaliëmie: 14 in placebo groep / 3 in enalaprilgroep - verhoogde kaliumspiegel: 5 in placebogroep / 9 in enalaprilgroep (al deze enalaprilpatiënten gebruikten kaliumsparende diuretica of kaliumsuppletie. Er bestond geen relatie tussen hyperkaliëmie en een verhoogd serumcreatinine of verhoogde sterfte. Bij enalapril groep werd vaker spironolacton gestopt <p>het serumnatrium was significant meer verhoogd in de enalaprilgroep (p=0,02)</p>
Comedicatie	<p>aantallen: placebo/ enalapril</p> <ul style="list-style-type: none"> - digitalis: 94 / 92 - bètablokker: 2 / 4 - furosemide: 98 / 98 - spironolacton: 55 / 50 - ander diureticum: 10 / 14

	- antiaritmicum: 17 / 13 - anticoagulans: 34 / 33
Comorbiditeit	aantallen: placebo/ enalapril - diabetes mellitus: 21 / 24 - atriumfibrilleren: 47 / 53 - hypertensie: 19 / 24 - hartklepgebrek: 22 / 23 - cardiomyopathie: 16 / 14 - eerder hartinfarct: 48 / 47 - coronaire aandoening: 74 / 72

2: BETABLOKKERS

Literatuursearch:

- Uit de uitgangsvraag worden 3 publicaties gevonden. Eén observationeel onderzoek wordt opgenomen: Witham (2004). Het observationeel onderzoek van Au (2004) valt af, vanwege te lage leeftijd. N.a.v. Au wordt het observationeel onderzoek van Rutten (2010) bekeken, maar dat valt ook af vanwege dezelfde reden. Het observationeel onderzoek van Agostini (2007) valt af omdat de onderzochte therapie een combinatie van middelen betreft en bijwerkingen niet kunnen worden toegeschreven aan één middel.
- Buiten de zoekstrategie om wordt een Cochrane review gevonden (Salpeter SR. Cardioselective beta-blockers for chronic obstructive pulmonary disease. Review 2005). Van de twintig in deze review geïnccludeerde onderzoeken hebben er achttien een te lage leeftijd. Daarom valt deze review af (de overige twee onderzoeken worden niet beoordeeld, omdat het geen gerandomiseerd vergelijkend onderzoek in opzet betreft).
- Uit de onderzoeken die opgenomen zijn bij vraag 1 (effectiviteit) geeft één RCT's informatie over bijwerkingen: Flather 2005, die wordt opgenomen.

Overzicht literatuur:

Uit deze uitgangsvraag:

- Witham MD e.a. Age and Ageing 2004;33:467-472

Uit uitgangsvraag 1:

- Flather MD. Eur Heart J 2005;26: 215-25.

Samenvatting gevonden onderzoek

1: Witham MD e.a. Age and Ageing 2004;33:467-472.

In een observationeel onderzoek bij 226 patiënten die een kliniek voor hartfalen bezochten bleek leeftijd geen risicofactor voor het stoppen van therapie met Bètablokkers. Een hoge NYHA klasse en slechte LVEF zijn wel voorspellers van het slechter tolereren van therapie met Bètablokkers.

Bijwerkingen van Bètablokkers kwamen niet vaker voor bij patiënten >75 jaar dan bij <75 jaar. Wel verschilde het soort bijwerking:

> 75 jaar: meer kortademigheid (10/77 vs 4/92; p=0,052).

<75 jaar meer vermoeidheid (16/92 vs 7/77; p=0,176).

Licht gevoel in't hoofd en/of duizeligheid (17/92 vs 11/77 ; p=0,47) en hypotensie (3/92 vs 5/77 ; p=0,47) kwamen niet vaker voor bij de groep >75 jaar.

2: Flather MD. Eur Heart J 2005;26: 215-25.

In deze RCT (SENIORS) bij 2128 ouderen >70 jaar (gemiddeld 76 jaar) met hartfalen en comorbiditeit is het effect van nebivolol in vergelijking tot placebo onderzocht (zie vraag 1; effectiviteit).

De meest voorkomende bijwerkingen van nebivolol zijn weergegeven, maar zonder statistische berekeningen, daarom is onduidelijk welke verschillen significant zijn. Dat nebivolol vaker bradycardie geeft is verklaarbaar vanuit het werkingsmechanisme van een B-blokker. Oedeem aan de benen kwam iets vaker voor bij nebivolol, verder lijken de verschillen klein.

Conclusie:

Niveau 3. Er is een aanwijzing dat:

- Bètablokkers boven de 75 jaar evengoed worden verdragen als op jongere leeftijd, maar dat het soort bijwerking verschilt; bij ouderen komt eerder kortademigheid voor en bij <75 jaar meer vermoeidheid (C; Witham 2004).
- Nebivolol meer bijwerkingen vertoont die verwacht kunnen worden van Bètablokkers (bradycardie), daarnaast kwam oedeem aan de benen iets meer voor (C; Flather 2005).

Overwegingen:

Het verschil in bijwerkingen bij nebivolol worden niet vertaald in een algemene overweging, omdat zij enerzijds een open deur betreffen (bradycardie is een bijwerkingen gerelateerd aan Bètablokkers) en anderzijds de waarde van het enige opvallend verschil tussen nebivolol en placebo (oedeem aan benen) erg laag is. De waarde van dit onderzoek is er meer in gelegen dat nebivolol goed wordt verdragen en past bij de bevinding van Witham.

Evidencetabel. Bijwerkingen betablokkers.

1: Witham MD et al. Age and Ageing 2004;33:467-472	
Niveau	C
Type onderzoek	Retrospective case note analyse
Populatie	N = 226
Inclusie criteria	All patiënts attending heart failure clinic in 2001 with chronic heart failure and evidence of LV syst. dys
Onderzoeksgroep	Patiënten >75 jaar (gemiddeld: 81jaar) Univariate analyse van voorspellers voor falen van een trial met BB werden voor de totale groep beoordeeld
Vergelijkingsgroep	Patiënten <75 jaar (gemiddeld 66 jaar)
Effectmaat	Gebruik van bètablokkers (BB). Bijwerkingen.
Resultaat	Gebruik BB: <ul style="list-style-type: none"> - >75 jaar: n=110, 60,4% probeerde BB en 80 % gebruikt BB nog steeds - <75 jaar: n=116, 69% probeerde BB en 86% gebruikt BB nog steeds - geen significant verschil tussen beide leeftijdsgroepen Gebruikte middelen (aantal / totaal): <ul style="list-style-type: none"> - carvedilol (92 / 146) - bisoprolol (31 / 146) - metoprolol (2 / 146) - sotalol (2 / 146) - atenolol (19 / 146) Bijwerkingen:

	<ul style="list-style-type: none"> - >75 jaar: 53% - <75 jaar: 52% - geen significant verschil tussen beide leeftijdsgroepen Soort bijwerking: <ul style="list-style-type: none"> - 75 jaar: meer kortademigheid (10 / 77 vs. 4 / 92, p=0,052). - <75 jaar meer vermoeidheid (16 / 92 vs 7 / 77, p=0,176). - licht gevoel in het hoofd en/of duizeligheid (17 / 92 vs. 11 / 77, p=0,47) en hypotensie (3 / 92 vs. 5 / 77. p=0,47) kwamen niet vaker voor bij ouderen.
Comorbiditeit	Gemiddeld aantal soorten comedicaatie: 8,9 (<75 jaar); 6,3 (>75jaar).
Comedicaatie	Gemiddelde Charlson Comorbidity index: 2,6 (<75 jaar); 3,3 (>75jaar).

2: Flather MD. Eur Heart J 2005;26: 215-25 (SENIORS)																																	
Niveau	A2																																
Type onderzoek	RCT.																																
Populatie	Tweedelijns patiënten, meerdere centra uit 11 landen, n = 2128. Gemiddelde leeftijd: 76 jaar, 37% vrouw, gemiddelde linker ventrikel ejectiefractie (LVEF) 36%, 35% had een LVEF > 35%, 68% had coronaire hartziekte.																																
Inclusiecriteria	Patiënten ≥ 70 jaar met hartfalen.																																
Exclusiecriteria	<ul style="list-style-type: none"> - < 6 weken geleden nieuw gestarte medicamenteuze therapie voor hartfalen en elke verandering in cardiovasculaire medicamenteuze therapie < 2 weken geleden - hartfalen door niet gecorrigeerd kleplijden - contra-indicatie of intolerantie voor bètablokkers en gebruik van bètablokkers - CVA <3 maanden - significante nier- of leverfunctiestoornis - wachtlijst voor PCI/ cardiale chirurgie - andere aandoeningen die overleving tijdens de onderzoeksperiode zou kunnen hebben verminderd 																																
Interventiegroep	Nebivolol 1,25 → 10 mg.																																
Controlegroep	Placebo.																																
Effectmaat	Primair: samengesteld eindpunt van totale sterfte/heropname voor cardiovasculaire ziekte (tijd tot eerste event). Secundair: sterfte. Bijwerkingen (aantallen patiënten per sort bijwerking).																																
Resultaat	Gemiddelde follow up: 21 maanden. Primaire effectmaat: <ul style="list-style-type: none"> - 31,1% (nebololgroep) vs. 35,3% (placebogroep) - Hazard Ratio (HR) 0,86 (95%-BI: 0,74-0,99; p=0,039) - er was geen significante invloed van leeftijd, geslacht of LVEF op het effect van nebolol op het primaire eindpunt Secundaire maat: <ul style="list-style-type: none"> - mortaliteit: 15,8% (nebololgroep) vs. 18,1% (placebogroep) - HR 0,88 (95%-BI: 0,71-1,08; p=0,21) Bijwerkingen: <table style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <thead> <tr> <th></th> <th style="text-align: center;">nebolol (n=1067)</th> <th style="text-align: center;">placebo (n=1061)</th> <th style="text-align: center;">alle (n= 2128)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>- hartfalen verergerd</td> <td style="text-align: center;">256 (24.0%)</td> <td style="text-align: center;">265 (25.0%)</td> <td style="text-align: center;">521 (24.5%)</td> </tr> <tr> <td>- duizelig</td> <td style="text-align: center;">166 (15.6%)</td> <td style="text-align: center;">142 (13.4%)</td> <td style="text-align: center;">308 (14.5%)</td> </tr> <tr> <td>- hypotensie</td> <td style="text-align: center;">82 (7.7%)</td> <td style="text-align: center;">76 (7.2%)</td> <td style="text-align: center;">158 (7.4%)</td> </tr> <tr> <td>- atriumfibrilleren</td> <td style="text-align: center;">78 (7.3%)</td> <td style="text-align: center;">74 (7.0%)</td> <td style="text-align: center;">152 (7.1%)</td> </tr> <tr> <td>- benauwd</td> <td style="text-align: center;">70 (6.6%)</td> <td style="text-align: center;">79 (7.4%)</td> <td style="text-align: center;">149 (7.0%)</td> </tr> <tr> <td>- bradycardie</td> <td style="text-align: center;">118 (11.1%)</td> <td style="text-align: center;">28 (2.6%)</td> <td style="text-align: center;">146 (6.9%)</td> </tr> <tr> <td>- benauwd, verergerd</td> <td style="text-align: center;">66 (6.2%)</td> <td style="text-align: center;">72 (6.8%)</td> <td style="text-align: center;">138 (6.5%)</td> </tr> </tbody> </table>		nebolol (n=1067)	placebo (n=1061)	alle (n= 2128)	- hartfalen verergerd	256 (24.0%)	265 (25.0%)	521 (24.5%)	- duizelig	166 (15.6%)	142 (13.4%)	308 (14.5%)	- hypotensie	82 (7.7%)	76 (7.2%)	158 (7.4%)	- atriumfibrilleren	78 (7.3%)	74 (7.0%)	152 (7.1%)	- benauwd	70 (6.6%)	79 (7.4%)	149 (7.0%)	- bradycardie	118 (11.1%)	28 (2.6%)	146 (6.9%)	- benauwd, verergerd	66 (6.2%)	72 (6.8%)	138 (6.5%)
	nebolol (n=1067)	placebo (n=1061)	alle (n= 2128)																														
- hartfalen verergerd	256 (24.0%)	265 (25.0%)	521 (24.5%)																														
- duizelig	166 (15.6%)	142 (13.4%)	308 (14.5%)																														
- hypotensie	82 (7.7%)	76 (7.2%)	158 (7.4%)																														
- atriumfibrilleren	78 (7.3%)	74 (7.0%)	152 (7.1%)																														
- benauwd	70 (6.6%)	79 (7.4%)	149 (7.0%)																														
- bradycardie	118 (11.1%)	28 (2.6%)	146 (6.9%)																														
- benauwd, verergerd	66 (6.2%)	72 (6.8%)	138 (6.5%)																														

	- moe	72 (6.7%)	62 (5.8%)	134 (6.3%)
	- angina pectoris	52 (4.9%)	72 (6.8%)	124 (5.8%)
	- hypertensie	55 (5.2%)	62 (5.8%)	117 (5.5%)
	- hoofdpijn	62 (5.8%)	52 (4.9%)	114 (5.4%)
	- oedeem (benen)	55 (5.2%)	24 (2.3%)	79 (3.7%)
	- nasofaryngitis	43 (4.0%)	34 (3.2%)	77 (3.6%)
	- instabiele angina pectoris	31 (2.9%)	45 (4.2%)	76 (3.6%)
	- anemie	37 (3.5%)	38 (3.6%)	75 (3.5%)
	- bradycardie was (als enige) geassocieerd met stoppen bij 18 patiënten in de nebivololgroep en bij 4 patiënten in de placebogroep			
Comorbiditeit (nebivolol vs. placebo)	- roken:	4,9% / 5,4%		
	- coronaire hartziekte:	68,9% / 67,6%		
	- eerder myocardinfaarct:	43,8% / 43,7%		
	- hypertensie:	61,1% / 62,3%		
	- hyperlipidemie:	45,9% / 45,6%		
	- atriumfibrilleren:	33,8% / 35,5%		
	- diabetes mellitus:	26,9% / 25,3%		
Comedicatie (nebivolol vs. placebo)	- diuretica:	85,8% / 85,5%		
	- ACE-remmer:	81,7% / 82,6%		
	- A-2-receptorantagonist:	6,2% / 7,1%		
	- aldosteron-antagonist:	28,8% / 26,4%		
	- cardiale glycosiden:	38,9% / 39,8%		
	- antiaritmica:	11,4% / 13,7%		
	- statines:	20,3% / 22,4%		
	- vitamine K antagonist:	14,0% / 15,5%		
	- acetylsalicylzuur:	42,7% / 41,6%		
	- calciumantagonisten:	10,7% / 11,5%		

3: STATINES:

Literatuursearch:

De uitgangsvraag levert twee publicaties op, waarvan Pfeffer (2002) afvalt vanwege een te lage gemiddelde leeftijd.

In aanvulling op de uitgangsvraag worden de twee bij uitgangsvraag 1 opgenomen RCT's 1 beoordeeld:

Overzicht literatuur:

Uit deze uitgangsvraag:

- Agostini J Am Geriatr Soc, 2007;55:420-25

Uit uitgangsvraag 1

- Shepherd J. (PROSPER). Lancet 2002;360:1623-1630.
- Kjekshus J. (CORONA). N Engl J Med 2007;357:2248-61.

Samenvatting:

1: Agostini J Am Geriatr Soc, 2007;55:420-25.

In dit observationeel onderzoek bij 765 1e lijns patiënten (mannen) >65 jaar met comorbiditeit wordt geen associatie gevonden in spiersterkte, cognitie en depressie tussen statinegebruikers en niet statinegebruikers.

2: Kjekshus J, e.a. N Engl J Med 2007;357:2248-61.

In deze RCT bij 5011 ouderen (gemiddelde leeftijd 73 (+ 7) jaar, waarvan 41% >75 jaar) met matig tot ernstig hartfalen en comorbiditeit en relatief veel comedicaatie is het effect van rosuvastatine onderzocht (zie uitgangsvraag 1)

Ondanks relatief veel medicijngebruik waren in de statinegroep niet meer bijwerkingen dan in de placebogroep (spierklachten, CPK of leverenzym verhoging). Het stoppen van het onderzoeksmiddel kwam wel meer voor in de placebo groep (!). Er wordt echter geen statistische berekening gegeven.

3: Shepherd J ea. Lancet 2002;360(9346),1623-1630.

In deze RCT (PROSPER) bij 5804 patiënten van 70-82 jaar (gemiddeld 75 jaar) met beperkt aanwezige comorbiditeit, maar met een hoog cardiovasculair risico is het effect van pravastatine 40 mg onderzocht (zie uitgangsvraag 1).

Kanker incidentie: in de pravastatine groep kwam 25% meer nieuw gediagnosticeerde kanker voor dan in de placebogroep (Hazard ratio 1,25;95%CI:1,0 –1,51, p=0,02).

Bijwerkingen kwamen in de pravastatinegroep evenveel voor als in de placebogroep (56%/55%). Ook voor ernstige bijwerkingen bleek geen verschil. Er waren geen gevallen van rhabdomyolyse. Myalgie kwam evenveel voor (36 vs 32 patiënten). Er was (na 3 maanden) geen enkele patiënt met >10x kreatininekinase en in beide groepen één patiënt met een verhoging van >3x alat/asat.

Conclusie:

Niveau 3. Er zijn aanwijzingen dat:

- het gebruik van statines bij mannen geen verschil geeft in spiersterkte, cognitie en depressie (C; Agostini 2007).
- het (door)gebruik van rosuvastatine niet meer bijwerkingen (met name spierklachten, CPK verhoging of leverenzymverhoging) geeft dan placebo, maar dat rosuvastatinegebruik wel vaker een reden tot stoppen is (C; Kjekshus 2007).
- het gebruik van pravastatine niet meer bijwerkingen (met name myalgie en leverfunctiestoornissen) en ernstige bijwerkingen geeft dan placebo (C; Shepherd 2002).
- nieuw gediagnosticeerde kanker meer voorkomt bij pravastatine (C; Shepherd 2002).

Overwegingen:

- De in het PROSPER onderzoek beschreven bijwerking van kreatinineverhoging > 10X lijkt nauwelijks met het leven verenigbaar, interessanter ware het geweest de frequentie te kennen van lagere verhogingen van serumcreatinine, maar die wordt helaas niet beschreven.
- T.a.v. de in het PROSPER gevonden aanwijzing dat er meer kanker voorkomt: de auteurs menen dat het toeval de meest waarschijnlijke oorzaak van dit resultaat is omdat uit een meta-analyse van alle grote statine trials (waaronder de HPS, waaraan veel ouderen deelnamen) geen verhoogd risico op kanker bleek.
- Er zijn hier alleen gegevens beschreven over pravastatine en rosuvastatine. Beide lijken veilig, ook t.a.v. leverfunctie en CPK verhoging.
- Men zou kunnen aannemen dat alle in de richtlijnen geadviseerde statines qua bijwerking profiel overeenkomen en op basis daarvan de aanbeveling uitbreiden naar alle in richtlijnen geadviseerde statines.

Evidence tabel. Bijwerkingen statines.

1: Agostini JV. J Am Geriatr Soc 2007;55:420-25.	
Niveau	C
Type onderzoek	Observationeel cohort onderzoek.
Populatie	Eerstelijns patiënten, n = 765.
Inclusie criteria	- >65 jaar - man
Onderzoeksgroep	Statinegebruikers (n= 315).
Vergelijkingsgroep	Geen statinegebruikers (n=441).
Effectmaat	Timed chair stands (maat proximale spiersterkte). Trail making Test part B (cognitietest). Depression scale Centre for Epidemiological Studies.
Resultaat	Mediaan gebruik 727 dagen. Timed chair stands: statinegebruikers 0,5 sec sneller (p=0,04). Trail making Test: statinegebruikers 7,7 sec sneller (p=0,08). Depression scale: statinegebruikers – 0,2 punten (p=0,49). Bij deelnemers met bijzonder hoog risico (gebaseerd op leeftijd, comorbiditeit en aantal geneesmiddelen) toonden de statinegebruikers dezelfde veranderingen na één jaar als niet statinegebruikers, alhoewel een slechtere depressie score werd gevonden bij hen die een grote comorbiditeit hadden (+0,88 punten; p=0,10).
Comorbiditeit	Charlson Comorbidity Index: 1,6 ±1,4(statinegroep) vs. 1,4 ±1,5 (geen statinegebruik).
Comedicatie	Gemiddeld aantal medicijnen: 6,6 (statinegroep) vs. 4,6 (geen statinegebruik).

2: Kjekshus J, e.a. N Engl J Med 2007;357:2248-61	
Niveau	A2
Type onderzoek	RCT
Populatie	N = 5011 gemiddelde leeftijd 73 (± 7) jaar (≥75 jaar: 41%).
Inclusie criteria	>60 jaar. NYHA II-IV ischaemisch systolisch hartfalen.
Exclusie criteria	- eerder door statine geïnduceerde myopathie of allergie - gedecompenseerd hartfalen - myocardinfarct < 6 maanden, instabiele angina pectoris of CVA < 3 maanden, PCI, CABG of implantatie cardiodefibrillator/ pacemaker < 3 maanden geleden, harttransplantatie - klinisch belangrijke niet gecorrigeerde hartklepziekte of slechte klep - hypertrofische cardiomyopathie, acute endocarditis, pericardiale ziekte of een systeemziekte (bijv. amyloidose) - acute of chronische leverziekte - ALAT of TSH > 2x bovengrens, serum kreatinine > 221 micromol/liter - chronische spierziekte of CPK > 2,5x bovengrens - eerder cyclosporine gebruikt of elke aandoening die de levensverwachting substantieel vermindert of compliantie met het protocol beperkt - < 80% gebruik van placebo gedurende de run-in periode
Interventiegroep	Rosuvastatine 10 mg
Controlegroep	Placebo
Effectmaat	Primair: samengesteld eindpunt (cardiovasculaire sterfte, niet fataal myocardinfarct of CVA) Secundair: totale sterfte, coronaire events, cardiovasculaire sterfte en aantal opnames. Bijwerkingen.

Resultaat	<p>Follow up (median) 32,8 maanden (=2,7 jaar).</p> <p>Primair eindpunt:</p> <ul style="list-style-type: none"> - aantallen: 691 (rosuvastatinegroep) vs. 732 (placebogroep) - Hazard Ratio (HR): 0,92 (95%-BI: 0,83 – 1,02; p=0,12) <p>Totale sterfte:</p> <ul style="list-style-type: none"> - n=728 (rosuvastatinegroep) vs. n=759 (placebogroep) - HR: 0,95 (95%-BI: 0,86-1,05; p=0,31) <p>Opnames wegens cardiovasculaire oorzaak:</p> <ul style="list-style-type: none"> - n=2193 (rosuvastatinegroep) vs. n=2564 (placebogroep); p<0,001 <p>Bijwerkingen:</p> <table style="width: 100%; border: none;"> <tr> <td></td> <td style="text-align: right;">placebo (n=2497) / rosuvastatin (n=2514)</td> </tr> <tr> <td>stoppen medicatie:</td> <td style="text-align: right;">546 / 490</td> </tr> <tr> <td>- vanwege bijwerking:</td> <td style="text-align: right;">302 / 241</td> </tr> <tr> <td>- vanwege wens patiënt:</td> <td style="text-align: right;">162 / 187</td> </tr> <tr> <td>- vanwege andere redden:</td> <td style="text-align: right;">82 / 62</td> </tr> <tr> <td>alle bijwerkingen:</td> <td style="text-align: right;">13635 / 13258</td> </tr> <tr> <td>alle ernstige bijwerkingen:</td> <td style="text-align: right;">5536 / 5146</td> </tr> <tr> <td>leverfunctie ALT >3x verhoogd.</td> <td></td> </tr> <tr> <td>- minstens 1 episode:</td> <td style="text-align: right;">24 / 25</td> </tr> <tr> <td>- >1 episode:</td> <td style="text-align: right;">5 / 3</td> </tr> <tr> <td>verdubbeling van serumcreatinine:</td> <td style="text-align: right;">32 / 23</td> </tr> <tr> <td>spiersymptomen (anamnestisch).</td> <td></td> </tr> <tr> <td>- spierpijn sinds laatste bezoek:</td> <td style="text-align: right;">125 / 132</td> </tr> <tr> <td>- spierpijn tijdens bezoek:</td> <td style="text-align: right;">93 / 84</td> </tr> <tr> <td>spierbijwerkingen:</td> <td style="text-align: right;">155 / 170</td> </tr> <tr> <td>- ernstige:</td> <td style="text-align: right;">11 / 3</td> </tr> <tr> <td>- niet ernstige:</td> <td style="text-align: right;">144 / 167</td> </tr> <tr> <td>Serumkreatinespiegel.</td> <td></td> </tr> <tr> <td>- >10xverhoging:</td> <td style="text-align: right;">3 / 1</td> </tr> <tr> <td>- >10x verhoging met spierklachten:</td> <td style="text-align: right;">1 / 0</td> </tr> <tr> <td>Elk spiersymptoom of serumcreatinine >10x:</td> <td style="text-align: right;">09 / 226</td> </tr> </table>		placebo (n=2497) / rosuvastatin (n=2514)	stoppen medicatie:	546 / 490	- vanwege bijwerking:	302 / 241	- vanwege wens patiënt:	162 / 187	- vanwege andere redden:	82 / 62	alle bijwerkingen:	13635 / 13258	alle ernstige bijwerkingen:	5536 / 5146	leverfunctie ALT >3x verhoogd.		- minstens 1 episode:	24 / 25	- >1 episode:	5 / 3	verdubbeling van serumcreatinine:	32 / 23	spiersymptomen (anamnestisch).		- spierpijn sinds laatste bezoek:	125 / 132	- spierpijn tijdens bezoek:	93 / 84	spierbijwerkingen:	155 / 170	- ernstige:	11 / 3	- niet ernstige:	144 / 167	Serumkreatinespiegel.		- >10xverhoging:	3 / 1	- >10x verhoging met spierklachten:	1 / 0	Elk spiersymptoom of serumcreatinine >10x:	09 / 226
	placebo (n=2497) / rosuvastatin (n=2514)																																										
stoppen medicatie:	546 / 490																																										
- vanwege bijwerking:	302 / 241																																										
- vanwege wens patiënt:	162 / 187																																										
- vanwege andere redden:	82 / 62																																										
alle bijwerkingen:	13635 / 13258																																										
alle ernstige bijwerkingen:	5536 / 5146																																										
leverfunctie ALT >3x verhoogd.																																											
- minstens 1 episode:	24 / 25																																										
- >1 episode:	5 / 3																																										
verdubbeling van serumcreatinine:	32 / 23																																										
spiersymptomen (anamnestisch).																																											
- spierpijn sinds laatste bezoek:	125 / 132																																										
- spierpijn tijdens bezoek:	93 / 84																																										
spierbijwerkingen:	155 / 170																																										
- ernstige:	11 / 3																																										
- niet ernstige:	144 / 167																																										
Serumkreatinespiegel.																																											
- >10xverhoging:	3 / 1																																										
- >10x verhoging met spierklachten:	1 / 0																																										
Elk spiersymptoom of serumcreatinine >10x:	09 / 226																																										
Comorbiditeit	<table style="width: 100%; border: none;"> <tr> <td></td> <td style="text-align: right;">%, placebogroep / rosuvastatinegroep</td> </tr> <tr> <td>- myocardinfarct:</td> <td style="text-align: right;">60 / 60</td> </tr> <tr> <td>- angina pectoris:</td> <td style="text-align: right;">72 / 73</td> </tr> <tr> <td>- CABG/PCI:</td> <td style="text-align: right;">26 / 26</td> </tr> <tr> <td>- hypertensie:</td> <td style="text-align: right;">63 / 63</td> </tr> <tr> <td>- diabetes mellitus:</td> <td style="text-align: right;">29 / 30</td> </tr> <tr> <td>- atriumfibrilleren/ -flutter op ECG:</td> <td style="text-align: right;">23 / 24</td> </tr> <tr> <td>- CVA:</td> <td style="text-align: right;">12 / 13</td> </tr> <tr> <td>- pacemaker:</td> <td style="text-align: right;">12 / 10</td> </tr> <tr> <td>- implanteerbare cardiodefibrillator:</td> <td style="text-align: right;">2,6 / 2,9</td> </tr> </table>		%, placebogroep / rosuvastatinegroep	- myocardinfarct:	60 / 60	- angina pectoris:	72 / 73	- CABG/PCI:	26 / 26	- hypertensie:	63 / 63	- diabetes mellitus:	29 / 30	- atriumfibrilleren/ -flutter op ECG:	23 / 24	- CVA:	12 / 13	- pacemaker:	12 / 10	- implanteerbare cardiodefibrillator:	2,6 / 2,9																						
	%, placebogroep / rosuvastatinegroep																																										
- myocardinfarct:	60 / 60																																										
- angina pectoris:	72 / 73																																										
- CABG/PCI:	26 / 26																																										
- hypertensie:	63 / 63																																										
- diabetes mellitus:	29 / 30																																										
- atriumfibrilleren/ -flutter op ECG:	23 / 24																																										
- CVA:	12 / 13																																										
- pacemaker:	12 / 10																																										
- implanteerbare cardiodefibrillator:	2,6 / 2,9																																										
Comedicatie	<table style="width: 100%; border: none;"> <tr> <td></td> <td style="text-align: right;">%, placebogroep / rosuvastatinegroep</td> </tr> <tr> <td>- lisdiureticum:</td> <td style="text-align: right;">75 / 76</td> </tr> <tr> <td>- alle diuretica:</td> <td style="text-align: right;">88 / 89</td> </tr> <tr> <td>- aldosteron-antagonist:</td> <td style="text-align: right;">39 / 39</td> </tr> <tr> <td>- ACE-remmer:</td> <td style="text-align: right;">80 / 80</td> </tr> <tr> <td>- ACE-remmer of A-2-receptorantagonist:</td> <td style="text-align: right;">92 / 91</td> </tr> <tr> <td>- digitalis:</td> <td style="text-align: right;">32 / 34</td> </tr> <tr> <td>- anti-aritmicum:</td> <td style="text-align: right;">12 / 12</td> </tr> <tr> <td>- trombocytenuitremmer:</td> <td style="text-align: right;">60 / 59</td> </tr> <tr> <td>- anticoagulantium:</td> <td style="text-align: right;">34 / 36</td> </tr> <tr> <td>- trombocytenuitremmer of anticoagulantium:</td> <td style="text-align: right;">90 / 90</td> </tr> </table>		%, placebogroep / rosuvastatinegroep	- lisdiureticum:	75 / 76	- alle diuretica:	88 / 89	- aldosteron-antagonist:	39 / 39	- ACE-remmer:	80 / 80	- ACE-remmer of A-2-receptorantagonist:	92 / 91	- digitalis:	32 / 34	- anti-aritmicum:	12 / 12	- trombocytenuitremmer:	60 / 59	- anticoagulantium:	34 / 36	- trombocytenuitremmer of anticoagulantium:	90 / 90																				
	%, placebogroep / rosuvastatinegroep																																										
- lisdiureticum:	75 / 76																																										
- alle diuretica:	88 / 89																																										
- aldosteron-antagonist:	39 / 39																																										
- ACE-remmer:	80 / 80																																										
- ACE-remmer of A-2-receptorantagonist:	92 / 91																																										
- digitalis:	32 / 34																																										
- anti-aritmicum:	12 / 12																																										
- trombocytenuitremmer:	60 / 59																																										
- anticoagulantium:	34 / 36																																										
- trombocytenuitremmer of anticoagulantium:	90 / 90																																										

3: Shepherd J, e.a. Lancet 2002;360:1623-30 (PROSPER).	
Niveau	A2
Type onderzoek	RCT
Populatie	Leeftijd >70 jaar, n = 5804
Inclusie criteria	voorgeschiedenis of risicofactoren voor vasculaire ziekte.
Interventiegroep	Pravastatine 40 mg
Controlegroep	Placebo
Effectmaat	Primair eindpunt: samengesteld eindpunt van coronaire sterfte, niet fataal myocardinfarct en CVA (fataal en niet fataal). Bijwerkingen.
Resultaat	<p>Follow up: gemiddeld 3,2 jaar.</p> <p>Primaire eindpunt (aantallen): 408 (pravastatinegroep) vs. 473 (placebogroep).</p> <p>Hazard Ratio (HR) primaire eindpunt: 0,85 (95%-BI: 0,74-0,97).</p> <p>HR coronaire sterfte en niet fatal myocardinfarct: 0,81 (95%-BI: 69-0,94).</p> <p>HR CVA: 1,03 (95%-BI: 0,81-1,31).</p> <p>HR TIA: 0,75 (95%-BI: 0,55-1,00).</p> <p>HR totale mortaliteit: 0,97 (p = 0.74)</p> <p>HR mortaliteit door coronaire ziekte: 0,76 (p = 0,043).</p> <p>Bijwerkingen:</p> <ul style="list-style-type: none"> - één of meer bijwerkingen: 56%(pravastatinegroep) / 55% (placebogroep) - ernstige bijwerkingen kwamen in dezelfde orde grootte in beide groepen (niet vermeld hoeveel precies). - geen beschreven gevallen van rhabdomyolyse - myalgie: 36 (pravastatinegroep) vs. 32 (placebogroep) - na 3 maanden: geen patiënten met > 10x verhoging van het serumcreatinine. - >3x verhoging van alat/asat: 1 (pravastatinegroep) vs. 1 (placebogroep) - incidentie nieuw ontstane kanker: 245 (pravastatinegroep) vs. 199 (placebogroep), Hazard Ratio 1,25 (95%-BI:1,0-,51, p=0,02) - gastroïntestinale kanker was frequenter in de pravastatinegroep (65 vs. 45) - in subgroepanalyse bleek de incidentie niet afhankelijk van de volgende factoren: wel/ geen primaire preventie, vrouwen, lager LDL of hoger HDL
Comorbiditeit	<p style="text-align: center;">%, placebo/ pravastatine</p> <ul style="list-style-type: none"> - roken: 28 / 26 - diabetes mellitus: 11 / 11 - hypertensie: 62 / 62 - angina pectoris: 26 / 28 - claudicatieklachten: 7 / 7 - myocardinfarct: 14 / 13 - CVA/TIA: 11 / 11 - PTCA: 4 / 5 - vasculaire aandoening: 43 / 45 - alcohol (aantal eenheden/ week): 5 / 5
Comedicatie	Aantal soorten medicijnen: 3,6 (placebogroep)/ 3,6 (pravastatinegroep).

4: ANTIDEPRESSIVA

Literatuursearch:

Uit de uitgangsvraag worden zes publicaties gevonden. Drie artikelen vielen af vanwege te beperkte of niet beschreven comorbiditeit: **Johnson 2006**, **Roose 1998** en **Zimmer 1997**.

Een artikel valt af omdat het een overzichtsartikel betreft: nr. 1135 (Pollock 1999). Opgenomen wordt Kurzthaler 2001, en Kok 2009. Uit uitgangsvraag 1 blijken 5 onderzoeken informatie te geven over bijwerkingen:

Overzicht literatuur:

Uit uitgangsvraag:

1: Kurzthaler I ea, Pharmacopsychiatry. 2001;34(3):114-8.

2: Kok RM, e.a. J. Am Geriatr Soc 2009;57:2112-2117.

Niet uit de uitgangsvraag(het betreft hier de onderzoeken die bij effectiviteit zijn beoordeeld):

3: Weihs KL J Clin Psychiatry 2000;61:196-202.

4: Mulsant BH, e.a. CF 3rd. J Clin Psychiatry. 1999;60 Suppl 20:16-20.

5: Oslin DW, e.a. J Clin Psychiatry. 2003 Aug;64(8):875-82.

6: Schweizer E e.a. J Clin Psychiatry 1998;59: 175-183.

Samenvatting:

1: Kurzthaler I ea, Pharmacopsychiatry 2001;34(3):114-8.

In dit observationele onderzoek bij 40 patiënten met een depressie (gemiddelde leeftijd 71,5 jaar) en comorbiditeit die 4 verschillende SSRI's (paroxetine, citalopram, fluoxetine en sertraline) gebruikten bleek dat acathisie tot stoppen van gebruik van het SSRI leidde bij 12,5% van de patiënten. Veel voorkomende bijwerkingen in de eerste 2 weken betroffen: droge mond (bij 50%), (bij 47%), misselijkheid (bij 38%), slaapproblemen (bij 37%), tremor (bij 34%), hoofdpijn (bij 26%) en orthostatische hypotensie, meer zweten en (alle drie bij 24%). Op dag 14 kwam asthenie, gespannen gevoel, droge mond, tremor en hoofdpijn nog voor bij respectievelijk 19%, 19%, 19%, 16% en 16%.

Patiënten >75 jaar (n=14) hadden significant minder bijwerkingen dan patiënten <75 jaar (2,41 + 1,23 versus 4,4 + 2,0; p=0,001).

Gespannen gevoel, slaapproblemen en meer zweten kwamen significant vaker voor bij patiënten <75 jaar.

2: Kok RM, e.a. J. Am Geriatr Soc 2009;57:2112-2117.

In deze RCT bij 81 ouderen (gemiddeld 72 jaar) met een depressie en comorbiditeit is aangetoond dat nortriptyline en venlafaxine niet verschilden ten aanzien van aantal 'drop outs' en aantal en ernst van de bijwerkingen gedurende 12 weken bij patiënten die geen contra-indicatie hadden voor nortriptyline. De enige uitzondering daarop bleek een droge mond, die significant vaker voorkwam bij nortriptyline. De leeftijd of de ernst van de comorbiditeit bleek niet van invloed op het aantal of de ernst van de bijwerkingen.

3: Weihs KL J Clin Psychiatry 2000;61:196-202.

In deze RCT bij 100 depressieve patiënten met een gemiddelde leeftijd van 70 jaar met beperkte comorbiditeit is de effectiviteit van bupropion t.o.v. paroxetine onderzocht.

Bijwerkingen die zowel bij paroxetine als bupropion voorkwamen bij >10%: hoofdpijn, slapeloosheid, droge mond, agitatie, duizeligheid en misselijkheid. Bij bupropion kwam meer hoofdpijn voor (resp. 35% en 19%). Bij paroxetine kwam vaker voor: sufheid (resp. 27% en 6%, significant), diarree (resp 21% en 6%, significant), obstipatie (resp 21% en 6%) en anorexie (12%).

Drie paroxetine gebruikers stopten tijdelijk (vanwege agitatie, tachycardie en angst) en vier bupropion gebruikers stopten tijdelijk (vanwege dehydratie, vertigo, trillen en slapeid). Orthostatische hypotensie kwam niet voor als bijwerking. De bloeddrukdaling systolisch was respectievelijk -0,7 vs -2,0 mm Hg en diastolisch respectievelijk -0,7 vs -1,0 mm Hg. De

verandering in hartslag was -0,1 vs +0,5 slagen/ minuut en in gewicht -0,7 vs -0,4 kg (allen niet significant).

4: Mulsant BH, e.a. *CF 3rd. J Clin Psychiatry*. 1999;60 Suppl 20:16-20.

In deze RCT bij 80 depressieve patiënten met een gemiddelde leeftijd van 75 jaar met beperkte comorbiditeit is aangetoond dat het aantal uitvallers door bijwerkingen en door elke oorzaak hoger is in de paroxetinegroep, maar niet significant verschil van de nortriptylinegroep.

Wel verschilden de soort bijwerkingen. Van nortriptyline kwamen voor: atriumfibrilleren (tweemaal), cardiale geleidingsvertraging, toeval, duizelig (allen eenmaal). Als bijwerking van paroxetine kwamen voor: misselijk/diarree (tweemaal), urineretentie (tweemaal), seksuele dysfunctie, SIADH, orthostase, parkinsonisme (allen eenmaal).

5: Oslin DW, e.a. *J Clin Psychiatry* 2003;64(8):875-82.

In deze RCT bij 52 depressieve patiënten met een gemiddelde leeftijd van 80,5 jaar met beperkte comorbiditeit is de effectiviteit van sertraline en venlafaxine onderzocht. Het kleine aantal deelnemers en het grote aantal (22) uitvallers beperkt de kracht van de conclusie ernstig.

De tolerantie voor venlafaxine was lager dan voor sertraline afgemeten aan de tijd tot aan stoppen van medicatie wegens ernstige bijwerkingen, bijwerkingen of terugtrekken van toestemming voor deelname. De symptoomlast bleek niet te verschillen, maar wel het soort bijwerkingen. In de sertralinegroep kwam vaker vermoeidheid, palpitaties en gastrointestinale klachten voor, in de venlafaxinegroep meer urineproblemen. Er bleek geen verschil op de bloeddruk of het laatst gemaakte ECG (slechts 45 beschikbaar). Het hartslag daalde significant in de sertraline groep van gemiddeld 78,4 (2,8) naar 70,9 (2,8) en steeg in de venlafaxinegroep van 74,6 (3,1) naar 76,7 (3,0).

6: Schweizer E e.a. *J Clin Psychiatry* 1998;59: 175-183.

In deze RCT bij depressieve patiënten met een gemiddelde leeftijd van 72 jaar met beperkte comorbiditeit is de effectiviteit van imipramine vergeleken met buspirone. In Nederland is buspirone alleen geregistreerd voor angststoornis.

Significant meer imipraminegebruikers (98%) en buspirone gebruikers (89%) dan placebogebruikers (75%) meldden minstens 1 bijwerking. Meest frequent bij imipramine waren anticholinerge effecten (droge mond, constipatie en urine retentie), CNS effects (suf en duizelig), vermoeidheid en hoofdpijn. Alleen duizeligheid werd vaker bij buspirone gemeld.

De frequentie van de gevonden bijwerkingen die $\geq 10\%$ voorkwamen van imipramine: droge mond (58%), constipatie (25%), urineretentie (22%), misselijkheid (17%), duizelig (20%), 'nervousness' (15%), suf (20%), slaperig (15%), hoofdpijn (20%), moe (20%), zweten (12%) en spier/skeletpijn (10%).

De anticholinerge bijwerkingen hadden soms een voordeel, namelijk minder maagklachten en diarree. Er werden geen klinisch relevante effecten op bloeddruk, hartslag, ECG of laboratoriumtesten gezien.

Conclusie:

Niveau 2. Het is waarschijnlijk dat:

- nortriptyline en venlafaxine niet verschillen in bijwerkingen, behalve t.a.v. droge mond dat vaker bij nortriptyline voorkwam (A2; Kok 2009).
- nortriptyline en paroxetine niet verschillen in aantal uitvallers (A2; Mulsant 1999).

Niveau 3. Het lijkt waarschijnlijk dat:

- acathisie als bijwerking vaker voorkomt (bij ouderen met multimorbiditeit) dan tot nu werd aangenomen (B; Kurzthaler 2001).
- bij patiënten die met SSRI worden behandeld er minder bijwerkingen voorkomen >75 jaar in vergelijking met patiënten <75 jaar (C: Kurzthaler 2001).
- de volgende bijwerking in frequentie >10% voorkomen bij zowel bupropion als paroxetine: hoofdpijn (bij bupropion bij 35%), slaperigheid, droge mond, agitatie, duizeligheid en misselijkheid. Bij alleen paroxetine: sufheid, diarree, obstipatie en anorexie (B: Weihs 2000).
- De meest frequent voorkomende bijwerkingen van imipramine zijn: anticholinerge effecten (droge mond, constipatie en urine retentie), CNS effects (suf en duizelig), vermoeidheid en hoofdpijn (C: Schweizer 1998)

Overwegingen:

- Uit het gevonden onderzoek blijkt dat lang niet alle SSRI's en TCA's zijn onderzocht op bijwerkingen in de populatie ouderen met comorbiditeit en het weinige onderzoek dat wel is gevonden verschilt enorm in kwaliteit.
- De in het onderzoek van Kurzthaler (2001) gevonden bijwerking acathisie betreft een nieuw gegeven; in het Farmacotherapeutisch Kompas is acathisie als bijwerking beschreven in frequentie van 0,01-0,1% bij paroxetine, van 0,1-1% bij fluoxetine, als 'verder zijn gemeld' bij sertraline en bij niet bij citalopram. De overige bijwerkingen worden alle genoemd als bijwerking (van paroxetine; Kompas 2011), opvallend is wel dat de frequentie van voorkomen hoger is dan beschreven in het Kompas 2011. Het onderzoek van Kurzthaler (2001) betreft weinig patiënten, maar de frequentie en ernst van acathisie zijn opvallend genoeg om te beschrijven.
- T.a.v. het onderzoek van Weihs 2009: de geregistreerde bijwerkingen komen overeen met de van paroxetine en bupropion bekende bijwerkingen (Kompas 2011). Opvallend is dat alle genoemde bijwerkingen vaker voorkomen dan de frequenties die in het Kompas worden genoemd.
- T.a.v. het onderzoek van Mulsant 1999: de gevonden bijwerking worden genoemd als bijwerking in het Kompas 2011.
- T.a.v. het onderzoek van Oslin 2003: de gevonden bijwerking worden genoemd als bijwerking in het Kompas 2011. Opvallend is dat in het Kompas 2011 tachycardie als bijwerking van sertraline wordt genoemd (frequentie 0,1-1%), terwijl in dit onderzoek het netto effect blijkt te zijn dat de gemiddelde hartslag trager wordt (maar geen bradycardie genoemd mag worden). De klinische betekenis van deze verlaging van hartfrequentie lijkt er niet te zijn, zodat het in de aanbevelingen geen rol speelt.
- T.a.v. het onderzoek van Schweizer 1998: de van imipramine genoemde bijwerkingen verschillen niet van de bekende bijwerkingen (Kompas 2011). Bijwerkingen die > 10% voorkomen zijn: droge mond (58%), constipatie (25%), urineretentie (22%), misselijkheid (17%), duizelig (20%), 'nervousness' (15%), suf (20%), slaperig (15%), hoofdpijn (20%), moe (20%), zweten (12%) en spier/skeletpijn (10%). In Kompas 2011 is de frequentie van bijwerkingen van imipramine niet genoemd. Ook in dit onderzoek is de indruk dat bijwerkingen vaker voorkomen dan verwacht. (net zoals bij het onderzoek van Weihs en van Kurzthaler).

Evidence tabel. Bijwerkingen antidepressiva.

1: Kurzthaler I et al. Pharmacopsychiatry. 2001;34(3):114-8	
Niveau	C
Type onderzoek	Prospective post-marketing surveillance onderzoek
Populatie	Oudere depressieve patiënten, opgenomen op afdeling interne geneeskunde van een Oostenrijks ziekenhuis voor somatische rehabilitatie, n = 40 (gemiddelde leeftijd: 71,5 jaar).
Inclusie criteria	- gestart met SSRI monotherapie - Mini Mental State Examination score > 24
Onderzoeksgroep	Paroxetine 20 mg/dag (n=21) Citalopram 20 mg/dag (n=15) Fluoxetine 20 mg/dag (n=3) Sertraline 50 mg/dag (n=1)
Vergelijkingsgroep	Geen medicatie
Effectmaat	Bijwerkingen: UKU Side Effect Rating Scale. Optreden van akathisie: Hillside Akathisia Scale.
Resultaat	Follow up: 4 weken. Bijwerkingen (aantal): - patiënten > 75 jaar (n=14): 2,41 ± 1,23 bijwerking - patiënten < 75 jaar (n=20): 4,4 ± 2,0 bijwerking - het verschil is significant, p=0,001. Bijwerkingen (soort) UKU score ≥ 2: - soortt bijwerking: voorkomen in eerste 2 weken/ op dag 14 - asthenie: 47 / 19 - spanning: 24 / 19 - minder slapen: 37 / 9 - tremor: 34 / 16 - minder speekselproductie: 50 / 19 - misselijk/ braken: 38 / 3 - diarree: 10 / 3 - orthostatische duizeligheid: 24 / 3 - tachycardie: 18 / 3 - meer zweten: 24 / 3 - verminderd sexueel verlangen: 3 / 0 - hoofdpijn: 26 / 16 Acathisie: - de incidentie van zowel objectieve als subjectieve symptomen binnen de eerste 2 weken: 12,5 %. - de incidentie van alleen objectieve symptomen is 20%, van alleen subjectieve symptomen is 30%. Tolerantie: 6 patiënten (15%) stopten vanwege bijwerkingen (acathisie: n = 5; misselijkheid: 1), allen binnen twee weken.
Comorbiditeit:	- ortopedische operatie n=5 - femurhalsfractuur n=4 - chronische ziekte cardiovasculair systeem n=14 - chronische ziekte respiratoir systeem n=8 - ziekte spier- of bewegingsstelsel n=7 - maligniteit n=2
Comedicatie:	- NSAID's: 25% - digitalis: 62,5% - ACE-remmer: 52,5% - diuretica: 40% - theophylline/ inhalatie bètamimetica: 20%

2: Kok RM, et al. J. Am Geriatr Soc 2009;57:2112-2117	
Niveau	A2
Type onderzoek	RCT
Populatie	Tweedelijns patiënten in Nederland, n = 81.
Inclusie criteria	Pat. >60 jaar met depressie (DSM IV)
Exclusiecriteria	<ul style="list-style-type: none"> - dementie - Mini Mental State Examination < 15 - contra-indicatie voor onderzoeksmedicatie (bijv: recent myocardinfarct). - eerder niet succesvolle behandeling met venlafaxine of een tricyclisch antidepressivum.
Interventiegroep	Venlafaxine, gemiddelde dosis: 156 ± 71 mg/d (gemiddelde leeftijd 71,6 jaar).
Controlegroep	Nortriptyline, gemiddelde dosis: 94,5 ± 30,4 mg/d (gemiddelde leeftijd 72,8 jaar).
Effectmaat	<p>Aantal uitvallers vanwege bijwerkingen (tolerability). Frequentie en ernst van 43 bijwerkingen (Symptom Sign Side-Effect Checklist). Relatie determinanten en frequentie en ernst van bijwerkingen.</p>
Resultaat	<p>Follow up: 12 weken. Aantal uitvallers: 2 (venlafaxine) vs. 3 (nortriptyline). Soort bijwerking: de enige bijwerking die significant meer voorkwam in één van beide groepen was droge mond in de nortriptylinegroep: 87,8% vs. 50%, p<0,001. Tussen het aantal bijwerkingen (matig ernstig en ernstige bijwerkingen) of de ernst van bijwerkingen in beide onderzoeksgroepen bleek op geen enkel moment een significant verschil. Relatie determinanten en frequentie en ernst van bijwerkingen: er was geen statistisch significant verband tussen leeftijd, het aantal of de ernst van comorbiditeit en de frequentie of ernst van bijwerkingen. Er bleek geen relatie tussen ernst depressie en aantal bijwerkingen.</p>
Comorbiditeit	Aantal aanwezige andere lichamelijke aandoeningen: 6,3 ± 2,4 (venlafaxine); 6,3 ± 2,5 (nortriptyline).
Comedicatie	Aantal medicijnen voor somatische aandoeningen: 3,0 ± 2,3 (venlafaxine); 3,4 ± 3,0 (nortriptyline).

3. Weihs KL. J Clin Psychiatry 2000;61:196-202	
Niveau	A2
Type onderzoek	RCT
Populatie	Niet opgenomen patiënten in de USA, behandeld door een psychiater, n = 100.
Inclusie criteria	≥ 60 jaar, major depressive disorder volgens DSM-IV criteria.
Exclusiecriteria	<ul style="list-style-type: none"> - predispositie voor epilepsie of medicatie daarvoor - elke instabiele medische aandoening - alcohol- of drugs misbruik - myocardinfarct, instabiele hypertensie of instabiele hartaandoening < 6 maanden voor de start van het onderzoek. - geen eerdere behandeling met de onderzoeksmedicatie - geen psychofarmaca in de week voorafgaand aan het onderzoek (2 weken voor MAO-remmers en 4 weken voor de onderzoeksmedicatie).
Interventiegroep	Bupropion 100-300 mg/dag, n = 48 (gemiddelde leeftijd: 69,2 jaar).
Controlegroep	Paroxetine 10-40 mg/dag, n = 52 (gemiddelde leeftijd: 71 jaar).
Effectmaat	<p>Verandering in score van:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Hamilton depression scale (HDS)

	<ul style="list-style-type: none"> - Hamilton anxiety scale (HAS) - Clinical Global Impressions Severity of Illness scale (CGI-S) - Clinical Global Impressions Improvement scale (CGI-I) Bijwerkingen.
Resultaat	Follow up: 6 weken. HDS score: 59% (bupropion) vs. 63% (paroxetine): niet significant. <ul style="list-style-type: none"> - % patiënten met > 50% reductie HDS: 71% (bupropion) vs. 77% (paroxetine): niet significant. HAS score: 53% (bupropion) vs. 59% (paroxetine): niet significant. CGI-S: 47% (bupropion) vs. 48% (paroxetine): niet significant. CGI-I: 30% (bupropion) vs. 27% (paroxetine): niet significant. Bijwerkingen: Soort: paroxetine / bupropion <ul style="list-style-type: none"> - hoofdpijn: 19% / 35 % p=0,076 - slapeeloosheid: 15% / 13% - droge mond: 15% / 13% - agitatie: 12% / 15% - duizeligheid: 13% / 13% - misselijkheid: 13% / 13% - sufheid: 27% / 6% p < 0,05 - diarree: 21% / 6% p < 0,05 - obstipatie: 21% / 6% p < 0,05 - anorexie: 12% / 2% Tijdelijk stoppen: 3 (paroxetinegroep; agitatie, tachycardie en angst) vs. 4 (bupropiongroep; dehydratie, vertigo, trillen en slapeid). Orthostatische hypotensie kwam niet voor als bijwerking. Bloeddrukdaling vanaf baseline (mm Hg): <ul style="list-style-type: none"> - systolisch: -0,7 (bupropion) vs. -2,0 (paroxetine), niet significant. - diastolisch -0,7 (bupropion) vs. -1,0 paroxetine), niet significant. Verandering polsslagen/minuut: -0,1 (bupropion) vs. +0,5 (paroxetine) niet significant. Verandering in gewicht: -0,7 (bupropion) vs. -0,4 kg paroxetine, niet significant.
Comorbiditeit	% bupropiongroep / % paroxetinegroep <ul style="list-style-type: none"> - cardiovasculaire aandoening: 35/ 29 - endocriene- of metabole aandoening: 15/ 8 - hepatobiliaire- of pancreasziekte: 0 / 2 - ziekte van spier -of bewegingsapparaat: 25 / 17 - respiratoire aandoening: 8 / 12 - dermatologische ziekte: 10 / 13 - ziekte van urinewegen: 17 / 17
Comedicatie	Niet beschreven.

4: Mulsant BH, et al. CF 3rd. J Clin Psychiatry. 1999;60 Suppl 20:16-20.

Niveau	A2
Type onderzoek	RCT
Populatie	Psychiatrische patiënten (USA) > 60 jaar met 'major depressive episode' volgens DSM IV, zonder psychotische kenmerken of bipolaire of schizoaffectieve aandoening, n = 80 (43 opgenomen en 37 niet opgenomen patiënten, gemiddelde leeftijd 75 jaar).
Inclusie criteria	<ul style="list-style-type: none"> - Hamilton Depressie Score > 15 op 17 item schaal. - geen alcohol of drugs misbruik - op ECG: QRS < 120ms; hartfrequentie > 50 slagen/minuut - Mini Mental State Examination score ≥ 18

Interventiegroep	Nortriptyline: plasmaspiegel 50-150 ng/l (gemiddelde leeftijd: 76,6 jaar).
Controlegroep	Paroxetine 10-30 mg (gemiddelde leeftijd: 73,5 jaar).
Effectmaat	Percentage uitvallers. Hamilton depressie score ≤ 10 . Bijwerkingen.
Resultaat	Follow up: 6 weken. Percentage uitvallers (nortriptylinegroep / paroxetinegroep): - vanwege bijwerkingen: 14% / 19% (niet significant). - vanwege alle redenen: 27% / 33% (niet significant). Hamilton Depressie Score ≤ 10 : - intention to treat analyse: 57% / 44% (niet significant). - analyse van patiënten die het onderzoek compleeteerden: 78% / 66% (niet significant). Indien de analyse beperkt werd tot opgenomen patiënten of tot patiënten met een melancholische depressie leverde dat ook niet significante, gelijksoortige effecten op. Bijwerkingen nortriptyline: - atriumfibrilleren (n=2), cardiale geleidingsvertraging, toeval, duizelig (allen 1). Bijwerkingen paroxetine: - misselijk / diarree (n=2), urineretentie(n=2), seksuele disfunctie, SIADH, orthostase, parkinsonisme (allen1).
Comorbiditeit	Niet beschreven.
Comedicatie	% nortriptylinegroep / % paroxetinegroep - aantal verschillende soorten comedicatie: 7,8 / 8,0 - lorazepam: 49 / 54
Opmerkingen	De bijwerkingen verschillen in soort, maar de aantallen zijn zo klein dat een conclusie daarover weinig zinvol lijkt.

5: Oslin DW, et al.. J Clin Psychiatry. 2003 Aug;64(8):875-82.

Niveau	B
Type onderzoek	RCT
Populatie	Verpleeghuispatiënten, n = 52, gemiddelde leeftijd 82,5 jaar.
Inclusie criteria	Depressie volgens DSM IV. Ten hoogste matige dementie.
Exclusiecriteria	- voorgeschiedenis met manie of schizofrenie - psychose - alcohol of drugs misbruik - gebruik psychotrope geneesmiddelen <2 weken (behalve oxazepam, lorazepam of temazepam) - nonresponse op de studiemedicatie - communicatie problemen die het afnemen van de Hamilton Depressie Rating schaal onmogelijk maken - gewichtsverlies dat als gevaarlijk beoordeeld werd - suicide risico - instabiele medische aandoening of terminale lichamelijke conditie die zeer waarschijnlijk binnen zes maanden tot de dood zou leiden
Interventiegroep	Sertraline (tot 100 mg/dag).
Controlegroep	Venlafaxine (tot 150 mg/dag).
Effectmaat	Hamilton Depressie Rating (HDR) scale. Bijwerkingen (subjectieve klachten volgens een gemodificeerde Asberg schaal).
Resultaat	Follow up 10 weken. Gemiddelde HDR score (intention to treat analyse) sertraline 12,2 (SD = 5,1) vs. venlafaxine 15,7 (SD = 6,2). F = 3,45 (p = 0,069).

	<p>Bijwerkingen:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Asberg schaal: tussen beide groepen bestond geen verschil in totale 'symptoomlast' na één week of op het moment van maximale last of op het eindpunt. Wel bleken er verschil in soort symptomen. Wel waren er verschillen in soorten bijwerkingen: na één week waren er meer meldingen van vermoeidheid en palpaties in de sertraline groep en meer urineproblemen in de venlafaxinegroep. Op het moment van maximale last en op het eindpunt waren er meer gastro-intestinale klachten in de sertraline groep. - Verandering in bloeddruk (baseline / maximale volgende waarde): <ul style="list-style-type: none"> systolisch: <ul style="list-style-type: none"> o sertraline: 125,9 (SD 23,8) / 146,1 (SD 25,9). o venlafaxine: 129,0 (16,9) / 146,2 (17,3). o het verschil tussen beide groepen was niet significant. diastolisch: <ul style="list-style-type: none"> o sertraline: 67,9 (14,4) / 77,8 (13,8). o venlafaxine: 70,9 (12,6) / 81,7 (13,2). o het verschil tussen beide groepen was niet significant. - ECG veranderingen (slechts 45 ECG's beschikbaar): <ul style="list-style-type: none"> o QT, QTc QRS en PR: geen significante veranderingen in de tijd. o polsfrequentiedaling sertraline: gemiddeld 78,4 (2,8) / 70,9 (2,8). o polsfrequentiestijging venlafaxine: gemiddeld 74,6 (3,1) naar 76,7(3,0). o dit verschil tussen beide groepen was significant.
Comorbiditeit	<p style="text-align: right;">% in totale onderzoekspopulatie</p> <ul style="list-style-type: none"> - cardiale aandoening : 83 - vasculaire aandoening: 58 - hypertensie: 69 - hematologische aandoening: 38 - pulmonale aandoening: 42 - gastro-intestinale aandoening (bovenste deel): 48 - gastro-intestinale aandoening (onderste deel): 73 - hepatobiliare aandoening: 12 - nieraandoening: 27 - genito-urinaire aandoening: 67 - aandoening van spier- of bewegingsapparaat: 75 - neurologische aandoening: 44 - endocriene aandoening: 37 <p>Gemiddelde aantal aangedane tracti per patiënt: 7,4 (SD 2,1). Gemiddelde ernst van de aangedane tractus: 1,55 (SD 0,41) (tussen mild en gemiddeld).</p>
Opmerkingen	<p>Het grote aantal uitvallers beperkt ernstig de power om een verschil te detecteren tussen beide groepen (slechts 20 sertralinegebruikers en 10 venlafaxinegebruikers completeerden de onderzoeksduur). De verandering in hartritme lijkt klinisch niet relevant.</p>

6: Schweizer E, et al. J Clin Psychiatry 1998;59: 175-183.	
Niveau	A2
Type onderzoek	RCT
Populatie	N = 177, gemiddelde leeftijd: 72 jaar.
Inclusie criteria	<ul style="list-style-type: none"> - patiënten >65 jaar met unipolaire depressie (DSM III) - Hamilton Depressie Rating Scale (HDRS) > 17.

Exclusiecriteria	<ul style="list-style-type: none"> - ziekte van Alzheimer, dementie, psychose, schizofrenie of schizoaffectieve aandoening en bipolaire stoornissen - glaucoom of epilepsie - elke acute of instabiele medische aandoening (inclusief de ziekte van Parkinson, instabiele endocriene aandoeningen of kanker gedurende de afgelopen vijf jaren. - psychotrope comedicaatie - alcohol- en drugs misbruik
Interventiegroep	Imipramine (n=60), of buspirone (n= 57).
Controlegroep	Placebo (n=60).
Effectmaat	<p>HDRS score. Hamilton Anxiety Rating Scale (HARS). Clinical Global Impression Severity Illness score (CGI-S). Symptom Checklist (SCL) (voor anxiety en voor depressie). Bijwerkingen (aantal stoppers/ aantal patiënten met ≥ 1 bijwerking en soort bijwerking).</p>
Resultaat	<p>Het resultaat van alle effectmaten betreft de verandering van de score. HDRS score na 8 weken: -12,8 (imipraminegroep) vs. -8,1 (placebogroep), $p < 0,01$. HARS score na 8 weken: -9,5 (imipraminegroep) vs. -5,5 (placebogroep), $p < 0,01$. CGI-S score na 8 weken: -1,9 (imipraminegroep) vs. -1,3 (placebogroep), $p < 0,05$. SCL na 8 weken:</p> <ul style="list-style-type: none"> - anxiety: -4,4 (imipraminegroep) vs. -3,4 (placebogroep), niet significant. - depressie: -9,2 (imipraminegroep) vs. -4,7 (placebogroep), $p < 0,01$. <p>Een matig tot duidelijk effect na 8 weken trad op bij 70% (imipraminegroep), bij 61% (buspironegroep) en bij 42% in de placebogroep ($p < 0,02$).</p> <p>Bijwerkingen:</p> <ul style="list-style-type: none"> - aantal patiënten die stopten met onderzoeksmedicatie: 8 van 22 (buspirone) vs. 2 van 14 (imipramine) vs. 3 van 13 (placebo): niet significant. - bijwerkingen (% gebruikers met minstens 1 bijwerking): 98% (imipramine) vs. 89% (buspirone) vs. 75% (placebo); $X^2 = 9,221$, $df = 2$ $p < 0,01$. - bijwerkingen (%) die $> 10\%$ voorkwamen (imipramine / buspirone / placebo): <ul style="list-style-type: none"> o droge mond: 58 / 15 / 15 o constipatie: 25 / 9 / 3 o urineretentie: 22 / 7 / 2 o maagklachten: 7 / 22 / 18 o misselijkheid: 17 / 17 / 10 o diarree: 0 / 15 / 10 o overgeven: 2 / 10 / 5 o licht in 't hoofd: 8 / 10 / 10 o duizelig 20 / 22 / 7 o zenuwachtigheid 15 / 7 / 8 o sufheid 20 / 5 / 12 o slapeloosheid 5 / 15 / 10 o hoofdpijn 20 / 20 / 18 o moe 20 / 12 / 13 o zweten 12 / 15 / 3 o spier/skeletpijn 10 / 12 / 25 <p>Er werden geen klinisch relevante effecten op bloeddruk, hartritme, ECG of laboratoriumtesten gezien.</p>

Comorbiditeit	% in de totale populatie
- artritis of aandoeningen van spier- of bewegingsapparaat:	31
- coronair hartlijden of aritmieën:	21
- hypertensie:	20
- endocriene of metabole aandoeningen:	16
- gastro-intestinale aandoeningen:	15
- COPD:	8
- andere aandoeningen:	5
Opmerkingen	Het imipramine effect treedt eerder op en is sterker. Het effect van imipramine trad op vanaf week 2 en van buspirone alleen op week 8.

5: Antidiabetica.

Literatuursearch:

In de uitgangsvraag worden 3 onderzoeken gevonden die allen afvallen: Weih (2001) vanwege te lage gemiddelde leeftijd, Aronow (2001) vanwege geen beschrijving comorbiditeit en Brady (2998) vanwege te lage gemiddelde leeftijd en geen beschrijving van comorbiditeit

In aanvulling op de uitgangsvraag wordt één RCT gevonden (Graham 2010).

Overzicht literatuur:

Uit uitgangsvraag: geen.

Niet uit uitgangsvraag:

1: Graham DJ, JAMA, 2010;0 (2010):20109541.

Samenvatting:

1: Graham DJ, JAMA, 2010;0 (2010):20109541. NIVEAU B

Uit dit observationele retrospectieve onderzoek bij 227.571 patiënten >65 jaar in een populatie met multimorbiditeit en polyfarmacie blijkt dat rosiglitazon geassocieerd is met een hoger risico dan pioglitazon, CVA, opname wegens hartfalen en totale sterfte. Het risico op myocardinfarct verschilde niet tussen beide middelen.

Conclusie.

Niveau 3. het lijkt waarschijnlijk dat:

- rosiglitazon een hoger risico heeft dan pioglitazon op CVA, opname wegens hartfalen en totale sterfte. Het risico op myocardinfarct is tussen beide middelen gelijk.

Overwegingen:

Het onderzoek van Graham betreft een vergelijking tussen rosiglitazon en pioglitazon en kan daardoor hoogstens leiden tot een standpunt over de onderlinge plaats van deze middelen. In richtlijnen heeft pioglitazon een voorkeursplaats t.o.v. rosiglitazon. Op basis van dit onderzoek is er geen reden dit standpunt te wijzigen.

Het onderzoek van Graham geeft geen informatie over de veiligheid van glitazonen in vergelijking tot andere groepen geneesmiddelen en kan daarom niet leiden over een standpunt t.a.v. onderlinge plaatsbepaling van thiazolidinedionen met andere middelen.

Evidence tabel. Bijwerkingen antidiabetica.

Graham DJ. JAMA, 2010;0 (2010):20109541	
Niveau	B
Type onderzoek	Observationeel, retrospectief.
Populatie	Medicare verzekerden (USA), n = 227571, gemiddelde leeftijd 74,4 jaar (leeftijdsverdeling: 65-69 jaar: 29%, 70-74 jaar: 27%, 75-79 jaar: 21%, > 80 jr: 23%).
Inclusie criteria	>65 jaar
Onderzoeksgroep	rosiglitazon
Vergelijkingsgroep	pioglitazon
Effectmaat	Myocardinfarct, CVA, opname wegens hartfalen, totale sterfte en het samengesteld eindpunt van deze vier.
Resultaat	<p>Follow up: 3 jaar.</p> <p>Adjusted Hazard Ratio (rosiglitazon vs. pioglitazon):</p> <ul style="list-style-type: none"> - Myocardinfarct: 1,06 (95%-BI: 0,96-1,18) - CVA: 1,27 (95%-BI: 1,12-1,45) - Opname wegens hartfalen: 1,25 (95%-BI: 1,16-1,34) - Totale sterfte: 1,14 (95%-BI: 1,05-1,24) - Samengesteld eindpunt : 1,18 (95%-BI: 1,12-1,23) <p>Number Needed Harm: 60 (95%-BI: 48-79) voor 1 jaar behandeling.</p>
Comorbiditeit	<p style="text-align: center;">%, rosiglitazon / pioglitazon</p> <p>Charlson comorbiditeits score 0: 74,7 / 75,7</p> <p>Charlson comorbiditeits score 1: 8,0 / 7,7</p> <p>Charlson comorbiditeits score 2: 6,9 / 6,6</p> <p>COPD: 22,4 / 21,6</p> <p>dementie; 3,9 / 3,5</p> <p>jicht: 5,3 / 5,4</p> <p>hypercholesterolemie: 48,3 / 48,8</p> <p>hypertriglyceridemie: 30,0 / 32,1</p> <p>hypertensie: 90,3 / 90,6</p> <p>hypothyreoïdie 21,6 / 21,9</p> <p>nierfalen: 9,2 / 10,5</p> <p>maligniteit: 10,9 / 11,4</p> <p>obesitas: 8,8 / 9,4</p> <p>maagklachten: 1,3 / 1,3</p> <p>roken 7,0 / 7,2</p>
Comedicatie	<p style="text-align: center;">%, rosiglitazon / pioglitazon</p> <p>1 – 6 medicatiegroepen: 42,5 / 42,2</p> <p>7 – 9 medicatiegroepen: 29,1 / 29,7</p> <p>≥ 10 medicatiegroepen: 28,5 / 28,1</p> <p>antidepressiva: 21,7 / 21,8</p> <p>bisfosfonaten: 10,1 / 9,6</p> <p>NSAID's : 19,2 / 18,0</p> <p>protonpompremmers: 24,4 / 24,8</p> <p>schildklierhormonen: 15,2 / 16,3</p>

6: COPD

Literatuursearch:

Uit de uitgangsvraag bleef na lezen van titels en abstracts één publicaties over (Sindi 2009). Dit overzichtsartikel valt af omdat de opgenomen RCT's en meta-analyses populaties betreffen met te lage of onbekende gemiddelde leeftijd.

Eén referentie daaruit (Lee, 2008) wordt separaat beoordeeld. In dit observationele onderzoek bij COPD patiënten (85% > 65 jaar) is een associatie gevonden tussen ipratropiumgebruik (en in mindere mate langwerkende B-agonisten) en een verhoogd risico op totale en cardiovasculaire sterfte. De gegevens over patiënten >65 jaar komen uit een subgroepanalyse, waarbij de 95% betrouwbaarheidsintervallen voor de Odds Ratio het cijfer 1 omvatten. De associatie is voor deze groep patiënten dus niet aangetoond. Het onderzoek valt daarom af.

Overzicht literatuur:

Uit de uitgangsvraag: geen.

Niet uit de uitgangsvraag: geen.

Conclusie:

Er is geen literatuur gevonden.

Overwegingen

Geen.

Bijlage 4.5 Uitgangsvraag Therapietrouw

Zoekstrategie

Er is op 10-06-2010 gezocht met de volgende searchtermen: ("medication adherence"[mh] OR "medication adherence"[tw]) AND (methods*[sh] OR instrument*[tw] OR system[tw] OR systems[tw] OR tool*[tw] OR intervention*[tw]) AND (effectiveness[tw] OR efficacy[tw] OR "treatment outcome"[mh] OR "treatment failure"[mh] OR "outcome assessment"[tw] OR enhance*[tiab] OR improvement[tiab]) AND (aged[mh] OR chronic disease[mh]). Limits: Humans, English, German, Dutch, Publication Date from 2005.

Deze search uitgevoerd op 1 december 2010 leverde 186 referenties op. Artikelen werden uitgesloten op grond van de volgende criteria:

- Artikelen die geen betrekking hadden op de doelgroep ouderen. Daarbij werd gehanteerd dat ofwel patiënten werden geïnccludeerd die ouder dan 65 jaar waren of dat bij het ontbreken van een dergelijk inclusie criterium de gemiddelde leeftijd van de deelnemers groter of gelijk aan 70 was.
- Artikelen waarbij geen sprake was van interventies gericht op de verbetering van therapietrouw. Dit betrof onder andere observationeel onderzoek en opiniërende bijdragen.
- Artikelen waarin de therapietrouw geen uitkomstmaat was.

Uiteindelijk werden drie systematische reviews geselecteerd, waarvan de laatste dateerde uit 2009 (George 2008, Williams 2008, Conn 2009). In aanvulling op deze systematische reviews werden twee artikelen gevonden die in geen van de gevonden reviews waren opgenomen (Schneider 2008, Rytter 2010).

Naast de reviews die zijn gepubliceerd na 2004 zijn nog twee eerdere reviews meegenomen (van Eijken 2003, Higgins 2004). Aangezien er slechts beperkt bewijs beschikbaar was uit onderzoeken die specifiek bij ouderen zijn uitgevoerd werd ook gezocht naar aanbevelingen die kunnen worden afgeleid uit onderzoek naar therapietrouw in het algemeen. Hiervoor is gebruik gemaakt van drie recente reviews (van Dulmen 2007, Haynes 2008, van Dulmen 2008).

Evidencetabel. Therapietrouw

Auteurs, jaartal	Mate van bewijs	Studie type	Populatie (incl. steekproef-grootte)	Inclusie criteria	Interventie (incl. duur, dosering)	Controle (incl. duur, dosering)	Outcome (effectmaat, incl. follow-up)	Resultaat	Opmerkingen
Systematic Reviews en meta-analysis									
van Eijken M, et al. 2003		Systematische review	14 studies (totaal 4.196 patiënten)	RCT >60 jaar (gemiddeld >70) Zelfstandig wonend >50 patiënten/onderzoek	Voorlichting Hulpmiddelen (kalenders, instructies)* Enkele vs Multiple interventies Algemene vs geïndividualiseerde interventies	Usual care volgens verschillende definities	Therapietrouw volgens: Self-report (9x) Pill counts (8x) Electronic monitoring (2x) Nb enkele studies combinatie van methoden	Geïndividualiseerde en Multiple interventies zijn effectiever dan algemeen en enkele interventies	Veel verschillende typen interventies en wijze waarop uitkomsten zijn gemeten
Higgins N, Regan C. 2004		Systematische review	7 studies (Totaal 1.030 patiënten)		Voorlichting Hulpmiddelen (kalenders, instructies) begeleiding na ziekenhuisopname	Meeste controle groepen ontvingen een deel van de interventie (bijvoorbeeld voorlichtingsmateriaal zonder counseling)	Therapietrouw volgens: Self-report (5x) Pill counts (4x) Nb enkele studies combinatie van methoden	Geen voorkeur voor een type interventie Combinaties van voorlichting met cognitieve ondersteuning vermoedelijk meest succesvol	Relatief veel studies die wel in andere reviews zitten geëxcludeerd

Auteurs, jaartal	Mate van bewijs	Studie type	Populatie (incl. steekproef-grootte)	Inclusie criteria	Interventie (incl. duur, dosering)	Controle (incl. duur, dosering)	Outcome (effectmaat, incl. follow-up)	Resultaat	Opmerkingen
George J, et al. 2008		Systematische review	8 studies (Totaal 2.116 interventie en 1.994 controle patiënten)	Gemiddelde of mediane leeftijd > 65 >60 patiënten/onderzoek >3 chronische geneesmiddelen Follow up > 4 weken	Voorlichting medicatie beoordeling begeleiding na ziekenhuisopname huisbezoek hulpmiddelen (kalenders, instructies)	Usual care volgens verschillende definities of andere interventies	Therapietrouw volgens: Self-report (6x) Pill counts (1x) Dispensing data (2x)	Geen voorkeur voor een type interventie Combinaties van voorlichting en gedragsmatige interventies hebben vooralsnog de voorkeur.	Minder studies geïnccludeerd dan ander reviews
Conn VS, et al. 2009		Systematic review/ meta-analysis	33 studies (Totaal 6.235 interventie en 5.592 controle patiënten)	Gemiddelde leeftijd >60 (mediane leeftijd geïnccludeerde patiënten = 67 jaar) >10 patiënten/onderzoek Betrouwbare gegevens over therapietrouw beschikbaar	Wisselende interventies zoals: Voorlichting medicatie beoordeling begeleiding na ontslag uit ziekenhuis huisbezoek hulpmiddelen: kalenders, instructies	Niet beschreven	Therapietrouw volgens: Self-report (10x) Pill counts (11x) Dispensing data (7x) Electronic monitoring (4x) Drug levels (1x) tevens in enkele studies bloeddruk, kennis	Gedragsmatige onderdeel van interventies is belangrijker dan het voorlichtingsdeel. Waar mogelijk moeten ondersteunende materialen worden ingezet. Er is dringende behoefte aan beter onderzoek naar de meest geschikte interventie	Dit is de enige meta-analyse. Het is echter de vraag wat het nut hiervan is gezien de heterogeniteit van zowel studiepopulaties, interventies als gemeten uitkomsten

Auteurs, jaartal	Mate van bewijs	Studie type	Populatie (incl. steekproef-grootte)	Inclusie criteria	Interventie (incl. duur, dosering)	Controle (incl. duur, dosering)	Outcome (effectmaat, incl. follow-up)	Resultaat	Opmerkingen
Williams A, et al. 2008		Systematic review	8 studies (including a total of 3.528 patients)	RCT Age>70 (?) 3 of meer chronische aandoeningen; minstens 3 maanden follow-up Exclusion of psychiatric disorders and single complex conditions (Heart Failure, Cancer)	Voorlichting Gedragmatige interventies medicatiebeoordeling telefonische follow-up	Niet beschreven	Therapietrouw volgens: Self-report (6x) Pill counts (2x) Dispensing data (2x) Electronic monitoring (1x) Nb enkele studies combinatie van methoden	Slechts zwak bewijs voor effectieve interventies; psychosociale interventies ontbreken; relatie tussen verbeterde therapietrouw en klinische uitkomsten niet altijd duidelijk	De review is onduidelijk over leeftijdscriteria; meeste geïnccludeerde studies bij ouderen maar enkele hebben ook jongere patiënten geïnccludeerd; relatief weinig studies vergeleken met ander reviews
Aanvullende onderzoek uit literatuur search									
Schneider PJ et al. 2008		Rando-mised trial	85 patiënten (47 interventie, 38 controle)	>65 jaar lisinopril voor hypertensie	B blister verpakkingen met kalenders	Potjes met losse tabletten	aantal herhaalrecept en Medication Possesion rate Systolisch en diastolisch bloeddruk	Meer herhaalrecepten, betere therapietrouw en lagere diastolische bloeddruk in interventie groep	Niet zo relevant voor NL omdat losse tabletten hier nauwelijks worden gebruikt

Auteurs, jaartal	Mate van bewijs	Studie type	Populatie (incl. steekproef-grootte)	Inclusie criteria	Interventie (incl. duur, dosering)	Controle (incl. duur, dosering)	Outcome (effectmaat, incl. follow-up)	Resultaat	Opmerkingen
Rytter et al. 2010		Randomise d trial	331 patiënten (166 interventie, 165 controle)	>78 jaar; Ontslag vanuit interne geneeskunde of geriatrie na verblijf van minimaal 2 dagen; geen dementie, taalproblemen of terminale ziekte	Thuisbezoek door huisarts en wijkverpleegkundi ge binnen een week na ontslag uit ziekenhuis + 2 contactmomenten na 3 en 8 weken	Gebruikelijke zorg	Heropname in ziekenhuis binnen 26 weken na ontslag; gebruik van voorgeschrev en en niet voorgeschrev en medicatie	Minder heropnames (40 vs. 52%) Betere zelf gerapporteerde therapietrouw (39 vs. 28%) Minder gebruik van medicatie buiten medeweten huisarts (40 vs. 52%)	Metingen van therapietrouw minder gebruikelijk en minder betrouwbaar; heropname wel belangrijke klinische uitkomstmaat

* In deze review wordt gesproken over *behavioral interventies*, het gaat daarbij echter om het gebruik van hulpmiddelen zoals doseerdozen, medicatiepaspoorten en remindersystemen

Bijlage 4.6 Uitgangsvraag Economische evaluatie

(AP=apotheker, HA= huisarts, PT=patiënt, ADE= adverse drug events., ZO=ziekenhuisopnames, V=verpleegkundige, SP=specialist)

Evidencetabel. Economische evaluatie

Auteur, jaar van publicatie, type studie, land	Inhoud review	Sample size, inclusiecriteria, follow-up	Type studie	Uitkomstmaten (resultaat interventie) Conclusie auteurs.
Eerste Lijn				
Sorensen 2004, RCT, Australie	Thuisvisite door HA en AP (apart) Review AP, rapport nr HA HA+AP overleg HA acties bij PT AP geïnformeerd	Randomisatie van HA. Interventie: n=24 HA, n=32 AP, n=177 PT Controle: n=44 HA, n=223 PT. baat bij review 6 mnd f-up	Effectstudie+ beperkt k/e Kosten: Medicatie Gezondheidszorg (HA/ZO) Interventie	SF36 (NS) # ADE (NS door PT, minder door HA) # HA bezoeken (NS) # ZO (NS) Duke's severity of illness (positief) kosten (besparing) Geringe mogelijke kostenbesparing, review wordt hooggewaardeerd.
Williams 2004, RCT, USA	AP doet review Overleg met AP, PT, V, en Arts.	N= 63 PT in Interventie N= 77 PT in controle >65 jaar; >5 medicijnen 6 weken f-up	Effect studie+ kosten Kosten: Medicatie	fysieke functies (NS) cognitieve functies (NS) SF36 Medicatiekosten (besparing) Weerstand bij patiënten, reductie in kosten medicatie, NS effect.
Zermansky 2001, RCT, UK	AP reviewt PT op basis info+interview Evt overleg met SP. AP meldt aanpassingen PT+zorgverleners. HA igv sympomen	N=581 PT in interventie N=550 PT in controle. >65 jaar, >1 medicijn, herhaalrecept. 12 mnd f-up	Effecten+ kosten Kosten: - medicatie	# medicijnen (minder toename) kosten medicatie (minder toename) gezondheid (geen negatief effect) Apotheker consult zinvol bij ouderen, leidt tot aanpassingen, minder kosten en meer herevaluatie.

Auteur, jaar van publicatie, type studie, land	Inhoud review	Sample size, inclusiecriteria, follow-up	Type studie	Uitkomstmaten (resultaat interventie) Conclusie auteurs.
Respect 2010, observational study, UK	HA wordt getraind in betere farmaceutische zorg.	N=760 PT, bij 24 HA Voor/na meting >75 jaar, > 5 medicijnen 12 mnd f-up	Kosten-effectiviteit Kosten: - medicatie - testen - HA kosten - ZO - Polikliniek/SP	QALY (EQ5D) Kosteneffectiviteit: 10.000 pond/QALY Lijkt k/e, maar verder onderzoek is nodig, naar lange termijn effecten
Krahenbuhl 2008, observational study, Zwitserland	Medicatiereview (door AP), inclusief generieke substitutie.	N=125 PT Medicatiekosten>2000 Zw Fr/half jaar 6 mnd f-up	Predictiewaarde van kosten Kosten: - medicatie	# medicatie gerelateerde problemen kosten medicatie (besparingen)
Krska, 2001, RCT, Schotland	AP interviewt PT, zorgplan, overleg AP+HA, implementatie (door AP en/of HA).	N=168PT in interventie, N=164 PT in controle >65 jr, >5 medicijnen 3 mnd f-up	Effecten+kosten Kosten - medicatie	SF36 (NS) # farmaceutische vraagstukken (meer opgelost) medicatiekosten (NS) gebruik voorzieningen (klein verschil) Review kan medicatie gerelateerde problemen wegnemen
Verpleeg- en verzorgingshuizen				
Zermansky 2006, RCT, UK	AP doet review op basis data HA+ bezoek bij PT in verzorgingshuis. AP informeert HA HA implementeert	Randomisatie PT met 1 AP, N=331 PT in interventie N=330 PT in controle groep. >65 jaar, verzorgingshuis 6 mnd f-up	Effect studie+ kosten Kosten: Medicatie	Medicatiemutaties (groter) Sterfte (NS) # vallen (reductie) # ZO (NS) Barthel score (NS) SMMSE score (NS) # HA bezoeken 75% AP advies geïmplementeerd

Auteur, jaar van publicatie, type studie, land	Inhoud review	Sample size, inclusiecriteria, follow-up	Type studie	Uitkomstmaten (resultaat interventie) Conclusie auteurs.
Na/tijdens ziekenhuisopname				
Pacini, 2007, UK, RCT	2maal huisbezoek door AP; evt advies tot contact met HA	N= 415 PT in interventie N=414 PT in controle >80 jaar, >2 medicijnen 6 mnd f-up	KEA Kosten: - interventie - HA kosten - ZO - Medicatie	QALYs (EQ5d); NS # ZO (NS) Kosten-effectiviteit (>30.000 pond/QALY) Aanvullend onderzoek naar effecten reviews nodig.
Hugtenburg 2009, NL, RCT	Interventie=zorg volgens IBOM-1	randomisatie (van 37 AP) PT: N=336 in interventie en n=379 in controle groep PT ontslagen uit ziekenhuis, >5 medicijnen 9 mnd f-up	Effecten+kosten Kosten: - medicatie	# interventies door AP (meer) # stoppen met medicijnen (NS) instructie patiënt tevredenheid (ja) sterfte (NS) besparingen op medicatie "Lijkt zinvol"

Details kostenschattingen medicatiebeoordeling

Details kostprijzen

1. Apotheker

Voor de apotheker is het salaris gebaseerd op het norminkomen van een apotheker dat bekend is bij het NZa. In de praktijk zal het echter ook voorkomen dat een tweede apotheker in loondienst de medicatiebeoordeling en farmaceutische analyses uitvoert waardoor mogelijk tot een lager gemiddeld tarief kan worden gekomen. Het salaris van een apotheker-eigenaar kan echter weer hoger uitvallen dan het norminkomen. Voor de meest gestandaardiseerde berekening is het uurtarief gebaseerd op het norminkomen van de apotheker.

Norminkomen apotheker	€ 109.415	(exclusief toeslag overige praktijkkosten,2009)
Factor voor overige praktijkkosten:	1,47	
Aantal werkzame uren	1.555	(NZa-norm besteedbare uren)
Kosten per uur	€ 103,43	(2009)

Voor de kostprijs van een apotheker is tevens een kostprijs samengesteld op basis van het salaris van een tweede apotheker in loondienst, volgens de salarisrichtlijnen van de KNMP.

Maandsalaris tweede apotheker	€ 3661 (2009)
Personeelskosten, sociale premies, vakantiegeld etc	1,35
overhead en huisvesting	1,45
Werkbare uren 40-urige werkweek	1,555 (NZa-norm besteedbare uren)
Kosten per uur	€ 55,30 (2009)

2. Huisarts

De huisarts declareert zijn of haar werkzaamheden aan de hand van vaste processen zoals consulten en visites. Aangezien er een richtlijn is hoe lang deze processen duren, maar geen vaste tijd, kon op basis van te declareren processen niet direct een uurtarief worden vastgesteld.

Op de website <http://hv.artsennet.nl> kan berekend worden welk tarief per uur geldt voor de huisarts. Echter, deze website was niet toegankelijk voor de auteurs van dit stuk. Hierom is voor de huisarts uitgeweken naar de standaardprocedure voor het berekenen van een uurtarief voor een zorgverlener. Met behulp van de CVZ handleiding voor kostenonderzoek is het uurtarief van de huisarts bepaald aan de hand van de CAO voor huisartsen in dienst van een huisarts. Hierbij is de maximale trede, trede 8 genomen. Ter validatie is gekeken of dit bij een consultduur van 10 minuten aansluit bij de CVZ richtprijs voor een huisartsenconsult.

Brutomaand salaris, trede acht	€ 6.157,00	(CAO HIDHA 2011)
Factor voor sociale premies, vakantiegeld	1,35	
Factor voor overhead en huisvesting	1,45	
Correctie voor productiviteit	0,70	
Aantal werkbare uren	1.700 (schatting)	
Kosten per uur	€ 85,08 (2011)	

3. Assistent op HBO-niveau

Processen van de medicatiebeoordeling kunnen worden overgenomen door een HBO-geschoolde farmaceutisch consulent. Hetzelfde geldt voor de Praktijkondersteuner in de huisartsenzorg (POH-er). In het vervolg is uitgegaan van de farmaceutisch consulent, het loon van de POH-er is vergelijkbaar met die van een farmaceutisch consulent.

Werkgeverslasten per jaar voor 36-urige werkweek	€ 41.300 (2009)
Factor voor overige praktijkkosten: 47%	1,47
Aantal werkzame uren	1.450 (NZa-norm besteedbare uren)
Kosten per uur	€ 41,87 (2009)

Bij een berekening uitgaande van het bruto maandsalaris van € 2740,36 (CAO apotheke, trede 5) wordt een vergelijkbaar bedrag van € 41,61 gevonden.

Details tijdsbesteding

Voor de verschillende processen zijn onderdelen voor organisatie van de medicatiebeoordeling uit hoofdstuk 2.2 van de richtlijn meegenomen, maar zijn de onmisbare processen van voorbereiding en administratie toegevoegd. De follow-up voor de patiënt is niet meegenomen, omdat de organisatie van de follow-up nog niet bekend was, en geen gegevens over de tijdsbesteding van het proces bekend zijn. Omdat de processen kunnen worden uitgevoerd door verschillende zorgverleners, zijn 3 scenario's opgesteld op basis van de schaarse gegevens die hierover beschikbaar waren (M Geurts 2011), met voor ieder scenario een tijdsbesteding per proces. De tijdsbestedingen per proces zijn voorgelegd aan de leden van de kerngroep. De respons uit de kerngroep is gebruikt om voor de drie scenario's, met drie varianten voor scenario 1 en 2, en 2 varianten voor scenario 3, de tijdsbesteding per zorgverlener te bepalen.

Voor de ziekenhuissetting en voor medicatiebeoordelingen in verpleeghuizen zijn eveneens scenario's opgesteld, zoveel mogelijk op basis van beschikbare publicaties. Deze zijn voorgelegd aan de kerngroep, de werkgroep, en een aantal ziekenhuisapothekers. De respons hierop was zodanig variabel dat is besloten hier niet verder mee te rekenen.

BIJLAGE 5. IMPLEMENTATIE

Patiëntenbrief. Ouderen die veel medicijnen gebruiken.

In deze brief wordt nog eens uitgelegd wat met u is besproken. U kunt de tekst thuis op uw gemak doorlezen. Laat deze brief ook lezen aan de mensen die u helpen of verzorgen.

Waarom uw medicijngebruik bespreken?

Bent u 65 jaar of ouder en slikt u dagelijks vijf (of meer) verschillende medicijnen voor verschillende aandoeningen? Is het daarnaast ook zo dat uw nieren minder goed werken? Of bent u de afgelopen 12 maanden gevallen? Vergeet u regelmatig uw medicijnen in te nemen of merkt u dat u steeds vergeetachtiger wordt?

Dan is het belangrijk om tenminste een keer per jaar samen uw medicijngebruik te bespreken.

Met een medewerker van de huisartsenpraktijk (of zieken- of verpleeghuis) of van de apotheek. Een aantal redenen:

Wanneer u veel medicijnen gebruikt, kijken we regelmatig of ze goed werken en goed samengaan. Soms kunnen medicijnen of zelfzorgmiddelen elkaar tegenwerken of te veel versterken. Dan moet de dosis of het soort medicijn worden aangepast.

Op oudere leeftijd kunnen uw nieren minder goed gaan werken. Het kan zijn dat u bepaalde medicijnen dan moet minderen.

Naarmate u ouder wordt, wordt uw lichaam gevoeliger. U heeft daardoor meer kans op klachten en bijwerkingen. We willen weten hoe u zich voelt bij gebruik van de medicijnen.

Het is lastig om veel verschillende medicijnen te moeten slikken. Vorm, kleur en verpakking veranderen regelmatig. Als het lastig is of gewoon niet lukt, kijken we of het eenvoudiger kan.

Als u vragen of wensen heeft of als er problemen zijn met de medicijnen, is het belangrijk dat u dat aan ons vertelt. Dan kijken we wat we daaraan kunnen doen.

Wat kunt u met uw arts of apotheker bespreken?

Vertel ons gerust wat u voelt of denkt. U kunt alvast opschrijven wat u wilt bespreken. Noteer ook eventuele vragen van uw partner of verzorger en neem uw aantekeningen mee naar de bespreking.

Voorbeelden van vragen, wensen of problemen die u met ons kunt bespreken:

Slik ik niet teveel pillen?

Passen al die pillen wel bij elkaar?

Ik wil minder pillen slikken.

Als mijn bloeddruk goed is, kan ik dan stoppen met die pillen?

Komen mijn klachten van die medicijnen?

Als ik uit ga, neem ik mijn plaspillen niet. Kan dat wel?

Het lukt me niet om grote pillen in te nemen.

Waarom hebben dezelfde medicijnen soms een ander doosje en de pillen soms een andere kleur?

Ik vind een weekdoos verwarrend. Ik wil op de verpakking kunnen lezen wat ik slik.

Wat willen de arts en apotheker nog meer van u weten?

Uw arts of apotheker kan de volgende vragen stellen:

Welke medicijnen gebruikt u? Neem de verpakkingen mee naar de bespreking.

Heeft u nog nieuwe medicijnen gekregen van een andere arts of specialist?

Gebruikt u ook zelf gekochte medicijnen of vitamines? Of medicijnen van iemand anders?

Slaat u wel eens een medicijn over?

Hoe voelt u zich bij die medicijnen?
Heeft u last van bijwerkingen?
Heeft u hulp nodig bij het innemen van medicijnen?

Overleg tussen arts en apotheek

We schrijven uw vragen, wensen en problemen op. Daarna kijken we of en hoe we uw medicijnen kunnen aanpassen:

We kijken welke medicijnen u nodig heeft. Het is belangrijk deze medicijnen in te blijven nemen (bijvoorbeeld medicijnen voor diabetes en hartfalen).

We kijken of u bepaalde medicijnen kunt vervangen, minderen of stoppen, bijvoorbeeld omdat ze niet meer nodig zijn, teveel bijwerkingen geven of niet goed samengaan. Voorbeelden van medicijnen die we kunnen proberen te minderen zijn:

- NSAIDs (pijnstillers) als ibuprofen, diclofenac en naproxen en
- slaap- / kalmeringsmiddelen (benzodiazepinen).

Soms is het lastig om die te stoppen. Er over praten kan nooit kwaad.

Het kan zijn dat u er medicijnen bij krijgt om bepaalde risico's, klachten of bijwerkingen te verminderen.

We kijken of we de medicijnen kunnen aanpassen, bijvoorbeeld omdat u dan nog maar twee in plaats van vier keer per dag medicijnen hoeft in te nemen.

We kijken of er hulpmiddelen zijn om uw medicijngebruik eenvoudiger te maken.

Daarna zetten we de oplossingen voor uw vragen, wensen en problemen op een rij en geven u advies.

Voorbeelden van hulpmiddelen bij gebruik van medicijnen:

Het is lastig om veel medicijnen te slikken. Als het niet lukt, is dat belangrijk om aan ons te vertellen. We kijken wat we daaraan kunnen doen, bijvoorbeeld:

Of u een overzicht/kalender van al uw medicijnen (medicijnenpaspoort) kunt krijgen;

Of de apotheek u een medicijnwekker kan geven om u aan uw medicijngebruik te herinneren;

Of de apotheek kan zorgen dat uw pillen steeds dezelfde verpakking en kleur hebben, waardoor ze herkenbaar blijven.

Of de apotheek de tekst met grote letters op de etiketten kan zetten;

Of de apotheek voor u weekdozen of medicatie op rol kan maken met datum, tijd, en naam van het medicijn erop. Dan ziet u per dag(deel) welke medicijnen u (nog) moet innemen.

Of u uw medicijnen in een verpakking kunt krijgen die u gemakkelijk kunt openen.

Hoe gaat het verder?

Na het arts-apotheker-overleg maken we een tweede afspraak met u. Dan bespreken we de adviezen die uit het overleg zijn gekomen. Bijvoorbeeld hoe we uw medicijnen kunnen aanpassen zodat het voor u prettiger en eenvoudiger wordt.

Wanneer u in de tussentijd vragen of wensen heeft die te maken hebben met uw medicijnen, neem dan gerust contact op met de huisartsenpraktijk (of zieken- of verpleeghuis) of apotheek. U hoeft daarvoor niet op uw jaarlijkse medicijnbespreking te wachten.

Bijvoorbeeld:

als u last heeft van de bijwerkingen;

als het u niet lukt de medicijnen in te nemen;

als u bepaalde medicijnen wilt minderen of stoppen;

Als u na het lezen van deze brief nog vragen heeft, kunt u met uw arts of apotheker contact opnemen.

Overzicht implementatieproducten

Inleiding

Het Nederlands Huisartsen Genootschap heeft de afgelopen jaren een aantal implementatieproducten met betrekking tot polyfarmacie bij ouderen ontwikkeld. Ook het Instituut voor Verantwoord Medicijngebruik (IVM) en het Expertisecentrum Pharmacotherapie bij Ouderen (EPHOR) heeft reeds een aantal producten ontwikkeld.

Hieronder volgt een overzicht wat er al ontwikkeld was, en wat er recent ontwikkeld is op grond van de Multidisciplinaire richtlijn Polyfarmacie bij ouderen. Tevens is aangegeven welke implementatieproducten er nog gemaakt zouden kunnen worden om de richtlijn beter te implementeren.

Het ontwikkelen van een gevalideerd instrument zoals de Ierse STOPP en START criteria, aangepast aan de huidige Nederlandse richtlijnen heeft daarbij hoge prioriteit. Momenteel worden in de praktijk verschillende lijstjes en tabellen gebruikt als hulpmiddel bij de medicatiebeoordeling bij ouderen met polyfarmacie. Deze berusten op verschillende criteria zoals de Beers-criteria en START/STOPP en zijn meestal niet bijgewerkt en aangepast aan de nieuwste Nederlandse richtlijnen. Uit literatuuronderzoek in deze richtlijn blijkt dat toepassen van de START/ STOPP-criteria de meest relevante signalen oplevert om het medicatiegebruik bij ouderen te optimaliseren. In bijlage 2 zijn de START/STOP criteria aangepast aan de Nederlandse richtlijnen.

Welke implementatieactiviteiten vinden er plaats bij de KKCZ Richtlijn Polyfarmacie?

De richtlijn zal integraal op de websites van de deelnemende partijen geplaatst worden.

Alle deelnemende partijen streven naar opname van de richtlijn in het eigen curriculum.

In het kader van het project is een zelfstandig te gebruiken algemene handleiding met stappenplan medicatiebeoordeling (inclusief stroomschema) ontwikkeld die door iedere beroepsgroep gebruikt kan worden. Daarnaast is een voorbeeld van een uitgewerkte gestructureerde medicatiebeoordeling toegevoegd in bijlage 1 waarin het stappenplan medicatiebeoordeling zoals opgesteld in deze richtlijn, samen met de in Nederland gebruikelijke POM en GIVE geïntegreerd zijn tot de STRIP.

In het kader van het project is een patiëntenbrief ontwikkeld die door alle beroepsgroepen kan worden gebruikt.

Wat heeft het Nederlands Huisartsen Genootschap (NHG) reeds ontwikkeld voor de huisarts m.b.t. polyfarmacie bij ouderen?

- Programma Individuele Nascholing Polyfarmacie (PIN)
- webcast Polyfarmacie
- patiënteninformatie op www.Thuisarts.nl
- Praktijkwijzer Ouderenzorg die bestaat uit:
 - o periodieke medicatiebeoordeling
 - o een gebruiksanalyse
 - o een behandelanalyse
 - o een behandel gesprek patiënt

Met als praktische bijlagen:

- o een patiëntenbrief: consult medicatiebeoordeling op patiëntniveau
- o een patiënten brief: consult medicatiebeoordeling op praktijk niveau
- o een vragenlijst behorend bij de gebruiksanalyse
- o een invulformulier medicatiebeoordeling
- o behandelanalyse: vragen op het niveau van het gebruik door de patiënt

- o behandelanalyse: vragen op het niveau van de behandeling

Verder heeft het NHG in samenwerking met de NHG Praktijk Accreditering (NPA) een aantal protocollen ontwikkeld:

- een voorbeeld protocol “medicatiebeoordeling bij diabetespatiënten”
- een voorbeeld protocol “medicatiebeoordeling bij patiënten met polyfarmacie

Wat kan het NHG in de toekomst ontwikkelen m.b.t. polyfarmacie bij ouderen?

- Aanpassen van reeds bestaande NHG-producten aan de inhoud van de nieuwe KKCZ richtlijn polyfarmacie bij ouderen
- Verder ontwikkelen van de Nederlandse STOPP/ START-criteria, samen met andere beroepsgroepen. Voorwaarden daarvoor zijn de benodigde financiën.
- Aandacht voor ouderen in de relevante NHG-Standaarden waarbij de aanbevelingen in deze richtlijn verder uitgewerkt worden

Welke materialen heeft het Instituut voor Verantwoord Medicijn gebruik (IVM) reeds ontwikkeld op polyfarmacie gebied?

- Farmaco Therapie Overleg (FTO) in samenwerking met het Quality Institute for Pharmaceutical Care (QIPC)
- Best practice polyfarmacie: FTO- module Oriëntatie (2006)
- Best practice polyfarmacie: FTO- module Interventie (2006)
- Best practice polyfarmacie: werkboek Interventie (2006)

Periodieke medicatiebeoordeling in verzorgingshuizen

- Werkboek: Plan van aanpak Periodieke medicatiebeoordeling in verzorgingshuizen (2009)
- Werkboek: Uitvoering Periodieke medicatiebeoordeling in verzorgingshuizen (2009)

Zorginstellingen (verpleeghuizen, verzorgingshuizen, gehandicaptenzorg, GGZ)

- Handreiking: Periodieke medicatiebeoordeling in zorginstellingen (2011)

Patiënten: Patiënten folder: Medicijnen onder controle

Welke materialen kan het Instituut voor Verantwoord Medicijn gebruik (IVM) ontwikkelen in de toekomst qua implementatie met betrekking tot polyfarmacie bij ouderen?

- Het up daten van de Farmaco Therapie Overleg (FTO) modules, op grond van de KKCZ richtlijn polyfarmacie bij ouderen.
- Bij de herziening van de FTO modules ook de FTO modules breder trekken, dat wil zeggen dat er voor de eerste lijn niet alleen voor de huisarts een module ontwikkeld wordt maar bijvoorbeeld ook voor de POH en of de wijkverpleegkundige.
- Tevens zouden er ook modules ontwikkeld kunnen worden voor de tweede lijn bijvoorbeeld voor de klinisch geriater en de ziekenhuisapothekers.
- Periodieke medicatiebeoordeling breder trekken naar zorginstellingen behalve het verzorgingshuis bv ook naar de eerste lijn, verpleeghuis en ziekenhuis.
- Er is bij het Instituut voor Verantwoord Medicijn gebruik (IVM) al een algemene patiënten folder ontwikkeld, deze zou aangepast kunnen worden op grond van de KKCZ richtlijn en gedrukt kunnen worden. Voorwaarden daarvoor zijn de benodigde financiën.

Wat heeft de Koninklijke Nederlandse Maatschappij ter bevordering van de Pharmacie (KNMP) reeds ontwikkeld voor de apotheker m.b.t. polyfarmacie bij ouderen?

- Een online module: SFK zorgondersteuning Medicijn Gesprekken voor het opsporen, monitoren en evalueren van medicatie bij patiënten met polyfarmacie. Deze module bevat de volgende materialen:
 - o Voorbereiding
 - o Samenwerking met de huisarts: aandachtspunten voor samenwerking met de huisarts en andere zorgverleners
 - o FTO presentatie over achtergronden van het HARM onderzoek: PowerPoint presentatie als basis voor een FTO
 - o Achtergronden HARM onderzoek: achtergrondinformatie voor u zelf
 - o Opsporen en selecteren patiënten
 - o Werkinstructie opsporen patiënten: instructie bij de patiëntselectie van de web rapportage
 - o Werkinstructie selecteren patiënten: instructie bij de patiëntselectie van de web rapportage
 - o Afnemen farmaceutische anamnese
 - o Werkinstructie farmaceutische anamnese: achtergrondinformatie
 - o Patiëntenbrief Medicijn Gesprekken: een voorbeeldbrief voor de patiënt
 - o Formulier voorbereiding farmaceutische anamnese: formulier voor de patiënt
 - o Protocol farmaceutische anamnese: formulier voor het protocolleren van het gesprek met de patiënt
 - o Opstellen farmacotherapeutisch behandelplan
 - o Werkinstructie farmacotherapeutisch behandelplan: achtergrondinformatie
 - o GIVE-methode: document als geheugensteun bij de medicatie analyse
 - o Implementeren farmacotherapeutisch behandelplan
 - o Werkinstructie implementatie farmacotherapeutisch behandelplan: achtergrondinformatie
 - o Formulier Behandelplan patiënt Achmea Medicatie Check: document voor de met de Achmea patiënt afgesproken wijzigingen
 - o Formulier Behandelplan patiënt Medicijn Gesprek: document voor de met de patiënt afgesproken wijzigingen
 - o Evaluatie van inspanningen en resultaten
 - o Individuele evaluatie

De *website apothek.nl* ter ondersteuning van informatie over medicatie voor de patiënt (medicijnteksten en instructiefilmpjes voor het innemen en toedienen van medicijnen)

Daarnaast heeft de *SIR institute for Pharmacy Practice and Policy (Leiden)* de PIAF-training ontwikkeld voor medicatiebeoordeling en wordt in samenwerking met PAO Farmacie een nieuwe training ontwikkeld:

- Periodieke Individuele Analyse Farmacotherapie (PIAF): integrale cursus medication review waarin de volgende onderdelen behandeld worden:
 - o systematische identificatie, formulering en prioritering van geneesmiddel gerelateerde problemen
 - o afname van een farmaceutische anamnese
 - o formuleren van adviezen voor het optimaliseren van de farmacotherapie (wat betreft effectiviteit en veiligheid)
 - o interpretatie van veel voorkomende klinische waarden en op basis daarvan formuleren van een advies voor aanpassing van de farmacotherapie

- o opstellen van een farmacotherapeutisch behandelplan en bespreking met patiënt en voorschrijver(s)
- o maken van afspraken met patiënt en voorschrijver(s) over de uit te voeren aanpassingen in de farmacotherapie
- o motivatie van patiënten om hun medicijnen op de juiste manier te gebruiken

Welke materialen heeft het Expertisecentrum Pharmacotherapie bij Ouderen (Ephor) reeds ontwikkeld op polyfarmacie gebied?

- Polyfarmacie Optimalisatie methode (POM). Deze methode is gevalideerd bij huisartsen, internationaal gepubliceerd en is beschikbaar op de website www.ephor.nl In de POM zijn de STOPP/START criteria opgenomen.
- POM en GIVE methode zijn geïntegreerd met het stappenplan medicatiebeoordeling van deze richtlijn tot de STRIP.
- De Gestructureerde Medicatie Anamnese (GMA) is de eerste stap van de POM, is onderzocht in somatisch en psychiatrisch ziekenhuis, internationaal gepubliceerd en beschikbaar op de website van Ephor.
- Website www.ephor.nl met informatie (o.a. evidence-based geneesmiddelenrapporten om een keuze uit een groep te kunnen maken bij kwetsbare ouderen) en nuttige links
- E-Wise polyfarmacie module

Welke materialen kan het Expertisecentrum Pharmacotherapie bij Ouderen (Ephor) ontwikkelen in de toekomst qua implementatie met betrekking tot polyfarmacie bij ouderen?

- Ephor is een polyfarmacie nascholingsmodule aan het ontwikkelen in overleg met IVM voor artsen en apothekers samen, voor verpleegkundigen en voor studenten geneeskunde en farmacie
- Ephor bouwt op dit moment een elektronische versie van de farmacotherapeutische analyse stap van de STRIP. De digitale tool zal in de systemen van huisartsen en apothekers kunnen worden ingebouwd.
- Ephor bouwt momenteel samen met de makers van Pscribe (UMC Groningen) een polyfarmaciemodule in Pscribe. Dit e-learning systeem wordt door de meeste geneeskunde en farmaciefaculteiten in Nederland voor het farmacotherapie onderwijs aan studenten gebruikt.
- Ephor ontwikkelt samen met verpleegkundigen een rode vlaggeninstrument voor verzorgenden om problemen met polyfarmacie in de thuissituatie in een vroeg stadium te signaleren en aan artsen te rapporteren.

Inventarisatie potentiële implementatieproblemen

- selectie van patiënten voor medicatiebeoordeling kan een probleem zijn door het ontbreken van informatie over alle benoemde aanvullende risicofactoren bij de afzonderlijk betrokken partijen. Voor een goede selectie van patiënten is samenwerking tussen arts en apotheker noodzakelijk. De apotheker kan doorgaans makkelijk patiënten met polyfarmacie selecteren en heeft inzicht in signalen van verminderde therapietrouw. De arts heeft doorgaans informatie over valincidenten, nierfunctie, ongeplande ziekenhuisopname en mate van cognitie.
- de mogelijk hoge kosten en onduidelijkheid over de financiering van medicatiebeoordeling vormen een probleem bij implementatie
- in de huidige elektronische voorschrijf- en afleversystemen ontbreken criteria om potentieel schadelijke geneesmiddelen voor ouderen, niet voor te schrijven. Daardoor

kan voorafgaand aan de uitgifte van medicatie niet gecontroleerd worden of de medicatie potentieel geschikt is voor ouderen

- in de huidige elektronische voorschrijfsystemen ontbreken criteria om potentieel gunstige geneesmiddelen voor ouderen voor te schrijven. Daardoor kan voorafgaand aan het voorschrijven van medicatie niet gecontroleerd worden of ouderen inderdaad alle geneesmiddelen krijgen die volgens de heersende richtlijnen overwogen zouden moeten worden
- vermijden van onnodig wisselen van geneesmiddelverpakkingen is met het huidige preferentiebeleid van diverse zorgverzekeraars niet mogelijk
- registratie mogelijkheid voor acties en afspraken die bij de medicatiebeoordeling gemaakt worden ontbreekt in elektronische dossiers.