

37e jaargang no. 3 | juli 2012



Themanummer: Farmacotherapie

Ephor, Expertisecentrum Pharmacotherapie bij Ouderen

Medicatiemanagement bij de oudere patiënt

Ouderen in het Farmacotherapeutisch Kompas

Rationeel voorschrijven bij ouderen

Criteria voor geneesmiddelkeuze

verenSo
specialisten in
ouderengeneeskunde

Tijdschrift voor Ouderengeneeskunde

Colofon

Hoofdredacteur / Gastredacteur

Dr. Jos W.P.M. Konings / Dr. Paul A.F. Jansen

Redactie

Prof. dr. Wilco P. Achterberg
Drs. Jacobien F. Erbrink
Drs. Aafke J. de Groot
Drs. Martin W.F. van Leen
Dr. Dika H.J. Luijendijk
Drs. Lonneke G.J.A. Schuurmans

Eindredactie

Drs. Marjolijn Bontje, DCHG
Drs. Lauri P.M. Faas, Verenso
Judith Heidstra, Verenso

Redactieadres en inleveren kopij

Bureau Verenso, Judith Heidstra
Postbus 20069, 3502 LB UTRECHT
redactie@verenso.nl

Abonnementen

Abonnement Nederland € 63,00 per kalenderjaar
Abonnement buitenland € 90,00 per kalenderjaar
E-mail: info@dchg.nl

Uitgever, eindredactie en advertenties

DCHG medische communicatie
Hendrik Figeeweg 3G-20
2031 BJ Haarlem
Telefoon: 023 5514888
Fax: 023 5515522
E-mail: marjolijn.bontje@dchg.nl
www.dchg.nl
Issn: 1879-4637

Fotografie

Mieke Draijer: Mustafa Gumussu

Alle rechten voorbehouden. Niets uit deze uitgave mag worden verveelvoudigd, opgeslagen in een geautomatiseerd gegevensbestand of openbaar gemaakt, in enige vorm of enige wijze, hetzij elektronisch, mechanisch, door fotokopieën, opnamen of enige andere manier, zonder voorafgaande schriftelijke toestemming van de uitgever en de vereniging Verenso, specialisten in ouderengeneeskunde.

Copyright© 2012

Inhoudsopgave

Redactioneel

110 Redactioneel

Informatie

111 Ephor

Praktijkartikel

114 Polyfarmacie bij ouderen

Amuse

120 'Iets tegen een zere mond'

Innovatie

121 Medicatiemanagement bij de oudere patiënt

Bureau Verenso

126 Bewaartermijnen van toedienlijsten

Productinformatie

127 Voorschrijven van antipsychotica

Leergang Ouderengeneeskunde

132 Leergang Ouderengeneeskunde

Onderwijs

133 Rationeel voorschrijven bij ouderen

Ouderengeneeskunde 2.0

137 Ouderengeneeskunde 2.0

Opinie

138 De neiging om pillen voor te schrijven

Boekbespreking

140 Acute boekje

Praktijkartikel

141 Criteria voor geneesmiddelkeuze

Onderzoek

148 Bijwerkingen van antipsychotica

153 Kwaliteitsniveau kan beter!

Hora Est

158 Redenen voor antipsychotica bij BPSD

Wetenschap en Praktijk

160 Samenwerking

Forum

163 Reactie op artikel Piet van Leeuwen,
Palliatieve zorg zonder euthanasie?²¹

164 Forum Commentaar

Gesignaleerd

165 Stoppen langdurig antidepressivumgebruik

Van de voorzitter

166 De Quacksalver

167 Richtlijnen voor de auteurs

Redactioneel

Dr. Paul. A.F. Jansen, gastredacteur, klinisch geriater en klinisch farmacoloog, Ephor en UMC Utrecht



De afgelopen jaren is er een toenemende belangstelling voor het verbeteren van het voorschrijven van geneesmiddelen aan oude patiënten. Dit is enerzijds het gevolg van de indrukwekkende toename van de levensverwachting, die sinds 1850 in Nederland meer dan verdubbeld is, en anderzijds door de ontwikkelingen op het gebied van de farmacologie en farmacotherapie van de laatste 50 jaar.

Oude patiënten met polyfarmacie zijn meer regel dan uitzondering. De tijd dat er voortdurend naar gestreefd werd om polyfarmacie te reduceren is gewijzigd in een tijd dat geïndiceerde polyfarmacie gewenst is en dat het belangrijk is om alle aspecten van polyfarmacie in ogenschouw te nemen. Daarbij gaat het niet slechts om het reduceren van geneesmiddelen, maar veel meer om optimaliseren van polyfarmacie. Dat geldt zeker voor patiënten die in verpleeghuizen en op de afdelingen geriatrie verblijven. Bij hen draagt het gemiddelde geneesmiddelengebruik 10 of meer.

Ook vanuit de overheid zijn de problemen die polyfarmacie met zich meebrengt gesignaleerd. Er zijn wetenschappelijke programma's opgesteld om meer kennis te vergaren en om de problemen op efficiënte wijze het hoofd te bieden. Het kostenaspect speelt daarbij, naast verbetering van de zorg, een rol. Eén van de programma's van Zorgonderzoek Nederland Medische wetenschappen (ZonMw) is Priorities Medicines for the Elderly. Vanuit dit programma worden verschillende projecten, zoals het Expertisecentrum Farmacotherapie bij Ouderen (Ephor), en wetenschappelijk onderzoek gesubsidieerd. In dit themanummer Farmacotherapie wordt een aantal van deze wetenschappelijke studies gepresenteerd.

De studies trachten antwoord te geven op de vraag op welke manier de oude patiënt beter farmacotherapeutisch kan worden behandeld. Vanzelfsprekend is daarbij veel aandacht voor het zo veilig mogelijk voorschrijven van geneesmiddelen, omdat oude patiënten niet alleen kwetsbaar zijn om snel problemen te krijgen door ziekten, maar ook kwetsbaar zijn om snel bijwerkingen te krijgen die vaak veel ernstiger verlopen dan bij jongere patiënten. De rapporten gebaseerd op de criteria voor geneesmiddelenkeuze bij kwetsbare ouderen besteden veel aandacht aan deze bijwerkingen. De geneesmiddelen groepen die bij uitstek ernstige bijwerkingen kunnen veroorzaken, zijn de psycho-

farmaca. In drie verschillende bijdragen in dit themanummer wordt aandacht besteed aan de antidepressiva en de antipsychotica. In twee andere bijdragen wordt besproken hoe het beste kan worden omgegaan met polyfarmacie en wordt de wijze van medicatiebeoordeling, die de multidisciplinaire richtlijn 'Polyfarmacie' adviseert, besproken. Artsen die geriatrische patiënten behandelen weten maar al te goed dat de medicatie van hun patiënten binnen korte tijd aanzienlijk kan wijzigen. Een systematische medicatiebeoordeling die een- of tweemaal per jaar wordt verricht, is op zich al een vooruitgang, maar in feite zal naar een continue medicatiebeoordeling moeten worden gestreefd. De systemen daarvoor worden op dit moment ontwikkeld en bestudeerd zoals in een bijdrage in dit nummer is te lezen.

Het onderwijs over farmacologie en farmacotherapie is slechts mondjesmaat aanwezig in de curricula van de geneeskunde- en farmaciestudenten. Door het ontwikkelen van nieuwe onderwijsmethoden zoals de 6-step, die in dit nummer wordt gepresenteerd, en het e-learning systeem Pscribe, kan hier verbetering in komen. Dit jaar komt een polyfarmaciemodule in Pscribe beschikbaar.

Tot slot moet informatie over onderzoek naar geneesmiddelen bij ouderen makkelijk beschikbaar komen voor behandelaars. Dit kan worden gerealiseerd door de aanwezige informatie in de vaak geraadpleegde boeken, zoals het Farmacotherapeutisch Kompas, beschikbaar te stellen. Met de komst van de elektronische versie van deze boeken kan de informatie snel worden gevonden.

Ephor stelt zich ten doel om niet alleen informatie over farmacotherapie bij ouderen te vergaren en te ontwikkelen, maar ook om het aan de behandelaars beschikbaar te stellen. Daartoe is de website www.ephor.nl opgezet. De informatie op deze website is vrij toegankelijk.

In dit themanummer Farmacotherapie kunt u over al deze aspecten lezen.

Correspondentieadres
redactie@verenso.nl

Ephor

Expertisecentrum Pharmacotherapie bij Ouderen

Dr. Paul A.F. Jansen, klinisch geriater, klinisch farmacoloog^{1,2}

Prof. dr. Jacobus R.B.J. Brouwers, hoogleraar farmacotherapie en klinische farmacologie, klinisch farmacoloog²

¹ Universitair Medisch Centrum Utrecht, afdeling Geriatrie

² Expertisecentrum Pharmacotherapie bij Ouderen (Ephor)

INLEIDING

In 2010 is met behulp van een subsidie van Zorgonderzoek Nederland Medische wetenschappen (ZonMw) het Expertisecentrum Pharmacotherapie bij Ouderen (Ephor) opgericht. Ephor is ondergebracht bij de afdeling Geriatrie van het UMC Utrecht.

De missie van Ephor: Ephor zorgt ervoor dat de oudere patiënt beter farmacotherapeutisch wordt behandeld.

Ephor wil deze missie bereiken door op drie gebieden informatie te verzamelen en vrij beschikbaar te stellen via de websites www.ephor.nl en www.ephor.eu (Engelstalig). Tevens worden hiaten in de beschikbare informatie zichtbaar gemaakt. Om de hiaten op te vullen worden diverse producten gemaakt op drie terreinen:

- 1 patiëntenzorg
- 2 onderwijs en opleiding
- 3 onderzoek

Hieronder worden eerst de activiteiten per terrein opgesomd. Daarna wordt een aantal activiteiten beschreven.

1. PATIËNTENZORG

Beschikbaar stellen van aanwezige informatie aan artsen, apothekers en andere betrokken disciplines (onder andere praktijkondersteuners, verpleegkundigen, verzorgenden) over optimale geneesmiddeltoepassing bij ouderen.

Het ontwikkelen van evidence-based geneesmiddelenrapporten op het gebied van de medicamenteuze behandelingen bij ouderen. Het ontwikkelen van een methode om polyfarmacie te optimaliseren.

Integratie van deze informatie en methode in bestaande bronnen, zoals het Farmacotherapeutisch Kompas, G-standaard / Informatarium Medicamentorum WinAp / NHG-standaarden en CBO-richtlijnen.

2. ONDERWIJS EN OPLEIDING

Verbetering van het onderwijs aan studenten en zorgverleners op het gebied van farmacologie en farmacotherapie bij ouderen. Samen met andere partijen verstrekken van nieuwe

onderwijsinstrumenten zoals 6-Step en P-scribe, inclusief een polyfarmaciemodule, aan docenten. Ontwikkelen van onderwijs om een adequate medicatiereview uit te kunnen voeren.

3. ONDERZOEK

Ontwikkeling van methoden ter verbetering van de kwaliteit en verhoging van de kwantiteit van geneesmiddelenonderzoek bij oudere patiënten met comorbiditeit. Adviezen geven aan registratieautoriteiten welke informatie voor behandelaars over de medicamenteuze behandeling van oude patiënten in de bijsluitertekst bekend moet zijn.

PROJECTEN

Patiëntenzorg

Het verbeteren van de informatie over optimale geneesmiddeltoepassing bij ouderen wordt gerealiseerd door een systematische en op basis van beschikbare literatuur evidence-based geneesmiddelbeoordeling bij kwetsbare ouderen. Door een breed samengestelde groep, waaraan ook specialisten ouderengeneeskunde hebben deelgenomen, is een model ontwikkeld, dat elders in het nummer wordt beschreven. Met behulp van dit beoordelingsmodel kunnen geneesmiddelen, die relevant zijn voor ouderen, worden geanalyseerd en van een advies worden voorzien. Het beoogde doel is dat ten minste 80% van de beoogde geneesmiddelen volgens het model geanalyseerd is voor 2015 en dat een advies in het Farmacotherapeutisch Kompas en het Informatarium Medicamentorum wordt gegeven. In augustus 2008 is de eindrapportage van 'Ontwikkeling Formularium Geriatrie ('Geneesmiddelbeoordeling voor de kwetsbare oudere patiënt in het Farmacotherapeutisch Kompas')' aan het College voor Zorgverzekeren aangeboden. In de eindrapportage wordt het model beschreven en de toepassing ervan bij drie geneesmiddelengroepen, de antipsychotica, NSAIDs en ACE-remmers. Er is een prioriteringsvoorstel gedaan om een aantal geneesmiddelen-groepen met voorrang te beoordelen, groepen te beoordelen zonder prioriteit en groepen niet te beoordelen wegens ontbreken van relevantie. De eindrapportage is digitaal beschikbaar op www.ephor.nl. De rapporten worden in verkorte versie op de patiëntenzorgpagina beschikbaar gesteld

en in complete versie op de Informatiebank van Ephor. De rapporten over antipsychotica, NSAID's, ACE-remmers, hypnotica, sedativa, opioïden, tricyclische antidepressiva en Selectieve Serotonine heropname Remmers (SSRI's) inclusief overige antidepressiva zijn gereed en op de website gepubliceerd. Het rapport over de bètablokkers wordt in april 2012 toegevoegd. Internationaal is de methode gepubliceerd, inclusief het rapport van de antipsychotica, in *Drugs and Aging*.¹ Het opioïdenrapport is recent geaccepteerd voor publicatie in *Drugs and Aging*.

Ephor zorgt ervoor dat de oudere patiënt beter farmacotherapeutisch wordt behandeld

Onderwijs

Een systematische review van de literatuur laat zien dat er in de afgelopen tien jaar een toenemend aantal publicaties is gepubliceerd over farmacologie, maar dat het aantal publicaties over farmacologieonderwijs ten aanzien van de geriatrische problematiek ver achterblijft en geen stijging laat zien.⁴ Via curriculum mapping wordt in 2012 onderzoek gedaan naar het aanwezige onderwijs over farmacologie en farmacotherapie bij ouderen. Het onderzoek wordt uitgevoerd binnen de faculteiten van Nederland en Vlaanderen en binnen de top tien (op het gebied van onderwijs) universiteiten van Europa.

Om het onderwijs in de farmacologie te verbeteren, is de 6-step methode ontwikkeld.⁵ De 6-step wordt elders in dit nummer beschreven. Deze methode is ingebouwd in het e-learningstelsel Pscribe door medewerkers van de Rijksuniversiteit Groningen en UMC Groningen onder leiding van de heer Van Doorn en prof. dr. P.A. de Graeff. Pscribe wordt door twee farmaciefaculteiten en vijf geneeskundefaculteiten voor het onderwijs aan studenten gebruikt (zie www.pscribe.nl). Vanuit andere geneeskundefaculteiten is grote belangstelling om ook te gaan participeren. Vanuit Ephor is de expertise verleend om een polyfarmaciemodule in te bouwen in Pscribe. De module zal in 2012 gereed zijn.

Onderzoek

Bestudering van de officiële bijsluitertekst, de Summary of Product Characteristics (SmPC) genaamd, laat zien dat de door de European Medicine Agency (EMA), Amerika en Japan in 1993 opgestelde criteria, om voldoende gegevens over ouderen tijdens de registratie van geneesmiddelen beschikbaar te hebben, onvoldoende worden gehanteerd. Het is in de meeste gevallen niet duidelijk welke patiënten bestudeerd zijn en of er ouderen met multimorbiditeit zijn in- of uitgesloten van de studies. Elders in dit nummer wordt de door artsen vaker gelezen kortere versie van de SmPC in het Farmacotherapeutisch Kompas vergeleken met de officiële SmPC.

Het is de vraag of de door de registratie autoriteiten opgestelde criteria voldoen aan de behoefte van de voorschrijvers. Daartoe is met behulp van een enquête, waaraan diverse specialisten uit verschillende landen van de Europese Unie, waaronder ook specialisten ouderengeneeskunde, hebben deelgenomen, onderzocht welke informatie nodig is. Uit deze studie bleek dat er meer veiligheidsgegevens gewenst zijn, zoals aanwezigheid van anticholinerge bijwerkingen en verhoging van valkans door de geneesmiddelen. Beide genoemde studies worden momenteel internationaal ter publicatie aangeboden.

POLYFARMACIE OPTIMALISATIE METHODE

Er is een methode ontwikkeld om in korte tijd en op een systematische wijze polyfarmacie te optimaliseren.² De structuur van de Polyfarmacie Optimalisatie Methode (POM), en de op basis van de POM door apothekers ontwikkelde GIVE-methode, zijn geïntegreerd in de multidisciplinaire richtlijn 'Polyfarmacie bij ouderen' tot de *Systematic Tool to Reduce Inappropriate Prescribing* (STRIP). Deze methode wordt elders in dit nummer beschreven.

Er is een methode ontwikkeld om in korte tijd systematisch de polyfarmacie te optimaliseren

Onderdelen van de POM zijn de Gestructureerde Medicatie Anamnese (GMA) en de internationaal veel gebruikte START/STOPP-criteria die op de Nederlandse situatie zijn aangepast.³ Medewerkers van Ephor en van de faculteit informatica van de Universiteit Utrecht zijn momenteel de methode aan het digitaliseren. De digitale versie van de STRIP zal in de systemen van artsen en apothekers worden ingebouwd.

DE ORGANISATIE VAN EPHOR

De organisatie van Ephor bestaat uit een managementteam, projectmanagers, kerngroep, adviesraad en een nationaal netwerk (Werkgroep Klinische GerontoFarmacologie). In deze werkgroep participeren verschillende specialisten ouderengeneeskunde. Vanuit Verenso neemt mevrouw dr. G.M.T. Dolders deel aan de adviesraad. Op de website van Ephor (www.ephor.nl <<http://www.ephor.nl>>), welke vrij toegankelijk is, kunt u alle informatie vinden en producten gratis downloaden. Ook is er gelegenheid tot het stellen van vragen via het contactformulier.

LITERATUUR

1. Huisman-Baron M, Veen L van der, Jansen PAF, Roon EN van, Brouwers JRB, Marum RJ van. Criteria for drug selection in frail elderly. *Drugs and Aging* 2011; 28: 391-402.
2. Drenth-van Maanen AC, Marum RJ van, Knol W, Linden CMJ van, Jansen PAF. Prescribing optimization method for improving prescribing in elderly patients receiving polypharmacy. Results of application to case histories by general practitioners. *Drugs and Aging* 2009;26: 687-701.
3. Drenth-van Maanen AC, Spee J, Marum RJ van, Egberts TCG, Hensbergen L van, Jansen PAF. Iatrogenic harm due to discrepancies in medication histories in hospital and pharmacy records revealed by structured history taking of medication use. *JAGS* 2011; 59(10):1976-1977.
4. Keijsers CJPW, Hensbergen L van, Jacobs L, Brouwers JRB, Wildt DJ de, Jansen PAF. Geriatric pharmacology and pharmacotherapy education for health professionals and students: A systematic review. *Br J Clin Pharmacol*. 2012 Mar 15. doi: 10.1111/j.1365-2125.2012.04268.x
5. Vries TPGM de, Henning RH, Hogerzeil HV, Fresle DA. Guide to good prescribing, A practical manual, World Health Organization Available at: <http://apps.who.int/medicinedocs/pdf/whozip23e/whozip23e.pdf>.

Correspondentieadres
p.a.f.jansen@umcutrecht.nl

VERKORTE PRODUCTINFORMATIE PRADAXA®

Samenstelling: 75 mg, 110 mg of 150 mg dabigatran etexilaat (als mesilaat) per capsule. **Farmacotherapeutische categorie:** directe trombinremmers. **Farmacologische vorm:** harde capsules. **Therapeutische indicaties:** 1. Preventie van cerebrovasculair accident (CVA) en systemische embolie bij volwassen patiënten met non-valvulair atriumfibrilleren met minimaal één risicofactor. 2. Primaire preventie van veneuze trombo-embolische (VTE) aandoeningen bij volwassen patiënten die electief een totale heupvervangende operatie (THO) of een totale knievervangende operatie (TKO) hebben ondergaan. **Dosering en wijze van toediening:** Capsules niet openen. **Preventie van CVA of systemische embolie:** 300 mg per dag, ingenomen als één capsule van 150 mg tweemaal daags. Patiënten van 80 jaar en ouder: 220 mg ingenomen als één capsule van 110 mg tweemaal daags. **Preventie VTE na electieve TKO:** éénmaal daags 220 mg, ingenomen als 2 capsules van 110 mg. **Behandeling binnen 1-4 uur na de operatie starten, daarna 10 dagen voortzetten met 2 capsules éénmaal daags.** **Preventie VTE na electieve THO:** éénmaal daags 220 mg, ingenomen als 2 capsules van 110 mg. **Behandeling binnen 1-4 uur na de operatie starten met 1 capsule, daarna 28-35 dagen voortzetten met 2 capsules éénmaal daags.** Na TKO of THO is bij patiënten met een matig verminderde nierfunctie (creatinineklaring 30-50 ml/min) en ouderen (> 75 jaar) de aanbevolen dosis 150 mg per dag, ingenomen als 2 capsules van 75 mg. Zolang geen hemostase is vastgesteld moet het begin van de behandeling bij TKO en THO worden uitgesteld. Begint de behandeling niet op de dag van de operatie, dan moet worden gestart met éénmaal daags 2 capsules. **Contra-indicaties:** Overgevoeligheid voor het werkzame bestanddeel of voor één van de hulpstoffen, ernstig verminderde nierfunctie (creatinineklaring < 30 ml/min), actieve, klinisch significante bloedingen, orgaanlaesies met het risico op bloedingen, spontane of farmacologisch verminderde hemostase, verminderde werking van de lever of leveraandoeningen die naar verwachting invloed hebben op de overleving, gelijktijdige behandeling met systemische ketoconazol, ciclosporine, itraconazol en tacrolimus. **Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen voor gebruik:** Voor de start van de behandeling met dabigatran dient de nierfunctie bepaald te worden door berekening van de creatinineklaring. Tijdens de behandeling dient de nierfunctie bepaald te worden in klinische situaties waarbij verwacht wordt dat de nierfunctie zal afnemen of verslechteren en tenminste eens per jaar bij patiënten > 75 jaar of met nierversuïciantie. Bij patiënten met een verhoogde kans op bloedingen dient een dosis van 220 mg dabigatran, ingenomen als één capsule van 110 mg tweemaal per dag, overwogen te worden voor de preventie van CVA of systemische embolie. Een stollingstest (ITT, ECT of aPTT) kan worden gebruikt om patiënten met verhoogde dabigatran concentraties te identificeren. Een INR-test is onbetrouwbare bij patiënten die Pradaxa gebruiken. Patiënten die dabigatran etexilaat gebruiken, hebben, wanneer zij een operatie of invasieve procedure ondergaan, een verhoogd risico op bloedingen. Bij patiënten met verhoogde leverenzymen > 2 maal ULN, wordt dabigatran niet aanbevolen. Er is geen ervaring bij kinderen en adolescenten. Anesthesie via een postoperatieve inwendige epidurale katheter wordt niet aanbevolen. Na het verwijderen van de katheter moet ten minste twee uur gewacht worden met de eerste toediening van dabigatran. Niet gebruiken tijdens zwangerschap of borstvoeding. **Interacties met andere geneesmiddelen:** Combinaties van dabigatran met ongefractioneerde heparines, heparines met laag molecuulair gewicht, fondaparinux, desuridine, trombolytische middelen, GPIIb/IIIa receptor antagonisten, ticlopidine, prasugrel, ticagrelor, dextran, sulfingryzoon, rivaroxaban en vitamine K antagonist zijn niet onderzocht en kunnen de kans op bloedingen verhogen. Zowel het gebruik van acetylsalicylzuur, clopidogrel, SSR's, SNRI's als chronisch gebruik van NSAID's verhoogden in de RE-LY-studie het risico op bloedingen bij zowel dabigatran als warfarine. Dabigatran wordt niet gemetaboliseerd door het cytochroom-P450-systeem en heeft geen effect *in vitro* op menselijke cytochroom-P450-enzymen. Dabigatran etexilaat is een substraat voor de effluxtransporter P-glycoproteïne. Protaasremmers beïnvloeden P-glycoproteïne en gelijktijdige behandeling met dabigatran en deze middelen wordt daarom niet aanbevolen. Gelijktijdige toediening van P-glycoproteïne-inductoren (zoals rifampicine, sint-janskruid (Hypericum Perforatum), carbamazepine of fenytoïne) dient vermeden te worden. **Preventie van CVA en systemische embolie:** Nauwgezet medisch toezicht (met aandacht voor verschijnselen van bloeding of anemie) is vereist wanneer dabigatran gelijktijdig wordt toegediend met sterke P-glycoproteïne-remmers (zoals amiodaron, verapamil, kinidine, ketoconazol en claritromycine), in het bijzonder bij patiënten met een licht tot matig verminderde nierfunctie. Bij patiënten die tegelijk dabigatran etexilaat en verapamil krijgen, dient de dosis dabigatran te worden verlaagd naar 220 mg ingenomen als één capsule van 110 mg tweemaal per dag. Gelijktijdige behandeling met protonpompremmers (PP) leek de werkzaamheid van dabigatran niet te verminderen. De toediening van ranitidine samen met dabigatran had geen klinisch relevant effect op de mate waarin dabigatran werd geabsorbeerd. **Preventie van VTE:** Bij patiënten die gelijktijdig dabigatran en amiodaron, kinidine of verapamil gebruiken dient de dosering verlaagd te worden tot 150 mg dabigatran eenmaal daags. Bij patiënten met matige nierversuïciantie die gelijktijdig dabigatran en verapamil gebruiken dient een dosis van 75 mg dabigatran overwogen te worden. Bij patiënten die gelijktijdig dabigatran en claritromycine gebruiken dient nauwgezet klinisch toezicht te worden gehouden, in het bijzonder wat betreft het optreden van bloedingen, speciaal bij patiënten met milde tot matige nierversuïciantie. **Bijwerkingen:** De meest gemelde bijwerkingen zijn bloedingen. Ernstige bloedingen kunnen, ongeacht waar ze in het lichaam optreden, leiden tot invaliditeit, levensbedreigend zijn of zelfs een dodelijke afloop tot gevolg hebben. Indien ernstige bloedingen optreden moet de behandeling worden gestopt en de bron van de bloeding worden onderzocht. Er is geen antidotum voor dabigatran. Andere vaak voorkomende klachten zijn buikpijn, diarree, dyspepsie, misselijkheid en abnormale leverfunctie / leverfunctietest (minder dan 10%). **Preventie van CVA en systemische embolie:** Bloedingen kwamen in totaal bij ongeveer 16,5% van de patiënten voor; ernstige bloedingen werden zelden gerapporteerd in het klinisch onderzoek (minder dan 3,5%). Dabigatran werd in de RELY studie gerelateerd aan een hogere incidentie van majeure gastro-intestinale bloedingen. De toediening van een protonpompremmer kan overwogen worden om een gastro-intestinale bloeding te voorkomen. **Preventie van VTE:** Bloedingen kwamen in totaal bij ongeveer 14% van de patiënten voor; ernstige bloedingen (inclusief wondbloedingen) werden zelden gerapporteerd (minder dan 2%). **Verpakking:** Pradaxa 75 mg, 110 en 150 mg worden geleverd in aluminium blisterverpakkingen van 60 stuks. **Afleverstatus:** U.R. **Registratie:** EU/1/08/442/003, EU/1/08/442/007, EU/1/08/442/011. Registratiedatum 18 maart 2008 (VTE) en 4 augustus 2011 (CVA). **Vergoeding en prijzen:** Preventie van VTE: Pradaxa wordt volledig vergoed binnen het GVS. **Preventie van CVA en systemische embolie:** vergoeding nog niet beoordeeld door VWS. Voor prijzen, zie KNMP tax. Voor volledige productinformatie is de 1B tekst op aanvraag beschikbaar. Boehringer Ingelheim bv., Comeniusstraat 6, 1817 MS Alkmaar. Tel. 0800-2255889. **Datum herziening van de tekst:** mei 2012. **Referentie:** [1] Connolly SJ et al., *NEJM* 2009; 361(12):1139-1151 Erratum in: *NEJM* 2010; 363(19):1875-1876.

Polyfarmacie bij ouderen

Wat gaat er mis en hoe kan het beter?

Drs. A. Clara Drenth-van Maanen, klinisch geriater i.o., klinisch farmacoloog i.o.^{1,2}

Dr. Anne J. Leendertse, apotheker, clinical pharmacist³

Dr. Rob J. van Marum, klinisch geriater, klinisch farmacoloog^{2,4}

Drs. M.M. Verduijn, apotheker, senior wetenschappelijk medewerker⁵

Prof. Dr. Toine C.G. Egberts, ziekenhuisapotheker en farmaco-epidemioloog^{2,6}

Dr. Paul A.F. Jansen, klinisch geriater, klinisch farmacoloog^{1,2}

¹ Universitair Medisch Centrum Utrecht, afdeling Klinische Geriatrie

² Expertisecentrum Pharmacotherapie bij Ouderen (Ephor)

³ Universitair Medisch Centrum Utrecht, Julius Centrum en SIR Institute for Pharmacy Practice and Policy

⁴ Jeroen Bosch Ziekenhuis 's Hertogenbosch, afdeling Klinische Geriatrie

⁵ Nederlands Huisartsen Genootschap, afdeling richtlijnontwikkeling en wetenschap

⁶ Universitair Medisch Centrum Utrecht, afdeling klinische farmacie; tevens Universiteit Utrecht, Utrecht Instituut voor Farmaceutische Wetenschappen, afdeling Pharmacotherapie.

EPIDEMIOLOGIE

Nederland telt momenteel ruim 16,7 miljoen inwoners. Hiervan is circa 2,5 miljoen 65 jaar of ouder, 600.000 inwoners zijn 80 jaar of ouder en 155.000 ouderen wonen in verpleeg- en verzorgingshuizen.¹ De verwachting is dat het aantal 80-plussers op zal lopen tot 1,6 miljoen in 2060, te weten ruim 9% van de Nederlandse bevolking. Het chronisch gebruik van vijf of meer geneesmiddelen (de meest gebruikelijke definitie van polyfarmacie) komt bij 44% van de ouderen voor. Bijna twintig procent van de 75-plussers gebruikt zelfs tien of meer geneesmiddelen.² In AWBZ-instellingen is paracetamol het meest frequent verstrekte geneesmiddel (figuur 1). De top tien wordt verder aangevuld door bloedverdunners, maagbeschermers, laxantia, benzodiazepines, diuretica, bètablokkers, cholesterolverlagers en NSAID's.

	Geneesmiddel	Aandeel
1	Paracetamol	27,1%
2	Omeprazol	21,7%
3	Acetylsalicylzuur	14,3%
4	Macrogol combinatiepreparaten	13,2%
5	Temazepam	11,7%
6	Oxazepam	11,2%
7	Furosemide	9,8%
8	Metoprolol	9,5%
9	Simvastatine	9,1%
10	Diclofenac	8,4%

Figuur 1. Top 10 geneesmiddelen in AWBZ-instellingen 2011.

Bron: Stichting Farmaceutische Kengetallen.

FARMACOKINETIEK EN -DYNAMIEK

Het effect van geneesmiddelen kan bij ouderen anders zijn dan bij jongeren door (patho)fysiologische veranderingen in farmacokinetiek en farmacodynamiek. Het proces van de farmacokinetiek bestaat uit vier onderdelen, waarbij met het stijgen van de leeftijd de volgende veranderingen optreden³:

Absorptie: verschillende onderzoeken wijzen uit dat de secretie van maagzuur afneemt en de maagontleding vertraagt bij het stijgen van de leeftijd. Dit heeft echter weinig klinisch relevante consequenties. Het is wel bekend dat de absorptie van vitamine B12, ijzer en calcium door actief transport vermindert. De absorptie van levodopa daarentegen neemt toe, waarschijnlijk door een verminderde hoeveelheid dopadecarboxylase in het maagslijmvlies.

Verdeling: geriatrische patiënten hebben relatief meer lichaamsvet dan jongere patiënten. Hierdoor neemt het verdelingsvolume van lipofiele geneesmiddelen (zoals benzodiazepines) toe en van hydrofiele geneesmiddelen (zoals digoxine) af.

Bijna 20% van de 75-plussers gebruikt tien of meer geneesmiddelen

Voor lipofiele geneesmiddelen betekent dit dat zij bij ouderen langer in het lichaam aanwezig zijn, waardoor ook het effect langer aanhoudt. Een bekend voorbeeld hiervan is diazepam. De halfwaardetijd van diazepam is bij een patiënt van 20 jaar oud gemiddeld 20 uur. Bij een 80-jarige patiënt is de halfwaardetijd toegenomen tot 80 uur. Voor hydrofiele geneesmiddelen met een smalle therapeutische

breedte, zoals digoxine, betekent dit dat voor een lagere oplaaddosis gekozen kan worden omdat toxische spiegels eerder bereikt worden.

Metabolisme: de snelheid van het first-pass metabolisme neemt af met de leeftijd, waarschijnlijk door een afname van de levermassa, een vermindering in de bloeddoorstroom en een afname van de hoeveelheid cytochrom-P-450 enzymen. Dit kan vooral bij opiaten en metoclopramide relevant zijn.

Het effect van leeftijd op de farmacodynamiek varieert per geneesmiddel

Excretie: de eliminatie van geneesmiddelen vindt hoofdzakelijk plaats via de nier. De nierfunctie neemt vaak af met het stijgen van de leeftijd. Waar de glomerulaire filtratiesnelheid (GFR) op dertigjarige leeftijd nog 130 ml/min is, is die op tachtigjarige leeftijd gedaald naar 80 ml/min. Als gevolg daarvan neemt de eliminatiesnelheid af van geneesmiddelen die grotendeels door renale excretie worden geëlimineerd. Indien de geschatte GFR onder de 50 ml/min/1,73m² komt, moet van enkele medicamenten de dosering aangepast worden. Indien de geschatte GFR onder de 30 ml/min/1,73m² komt, dan is bij meer geneesmiddelen voorzichtigheid geboden en kan het beter zijn om deze geneesmiddelen niet voor te schrijven. De G-standaard verminderde nierfunctie geeft per geneesmiddel aan of en zo ja hoe, de dosering aangepast moet worden, of dat het beter is om het geneesmiddel niet voor te schrijven.⁴

De belangrijkste farmacodynamische veranderingen bij ouderen zijn veranderingen in receptoren en vermindering van de homeostase. Het effect van leeftijd op de farmacodynamiek van geneesmiddelen varieert per geneesmiddel. Het is daardoor lastig om algemene uitspraken te doen over dit effect van veroudering. Zo is het bijvoorbeeld bekend dat ouderen gevoeliger zijn voor de effecten van benzodiazepines en vitamine K-antagonisten. Het exacte onderliggende mechanisme hiervan is echter onbekend.

PROBLEMEN DOOR FARMACOTHERAPIE

Geneesmiddelen worden voorgeschreven om aandoeningen te behandelen, symptomen te verlichten en complicaties te voorkomen. Het gebruik van geneesmiddelen kan echter ook leiden tot ongewenste effecten (farmacotherapiegerelateerde problemen). Met name ouderen zijn, onder andere door een hoge prevalentie van polyfarmacie en bovengenoemde farmacokinetische en -dynamische veranderingen, maar ook door onjuist medicatiegebruik op basis van cognitieve of fysieke beperkingen (zoals slikproblemen), gevoelig voor farmacotherapiegerelateerde problemen. Farmacotherapiegerelateerde problemen kunnen gebaseerd zijn op procesmatige fouten of op een suboptimaal farmacotherapiebeleid (tabel 1).

Procesmatig	Voorschrijffouten Afleverfouten Toedieningsfouten Overdrachtsfouten
Suboptimale farmacotherapie	Onderbehandeling Overbehandeling Therapietrouw Bijwerkingen Interacties Contra-indicaties Onjuiste dosering

Tabel 1. Oorzaken van farmacotherapiegerelateerde problemen.

Procesmatige fouten

Procesmatige fouten zijn fouten in het voorschrijfproces, uitgiftefouten, toedieningsfouten en medicatieoverdrachtsfouten. In het voorschrijfproces ontstaan fouten bij bijna 20% van de verpleeghuisbewoners, zoals het per ongeluk aanklikken van het verkeerde medicijn of de verkeerde dosering in het elektronisch voorschrijfsysteem.⁵ Uitgiftefouten vormen 14% van de gemelde medicatiefouten in het ziekenhuis. Bijna de helft hiervan betreft afleverfouten van bijvoorbeeld het verkeerde geneesmiddel of de verkeerde dosis.⁶

Toedieningsfouten

Toedieningsfouten worden gevonden bij ruim 20% van de geneesmiddelen die verstrekt worden aan verpleeghuispatiënten.⁷ Bijna driekwart van deze toedieningsfouten betreft een verkeerde toedieningstechniek, zoals het malen van een 'slow-release' preparaat, of het niet superviseren van de inname van geneesmiddelen bij alzheimerpatiënten. Tot slot zijn fouten in de medicatieoverdracht een belangrijke bron voor farmacotherapiegerelateerde problemen.

In een recent onderzoek werd de toegevoegde waarde onderzocht van een gestructureerde medicatie anamnese (GMA) bij het verkrijgen van een compleet en actueel medicatieoverzicht van patiënten die werden opgenomen op een geriatrische afdeling in het ziekenhuis.⁸ Uit dit onderzoek bleek dat in 92% van de gevallen de GMA discrepanties ontdekte tussen het daadwerkelijk medicatiegebruik van de patiënt voor opname en het medicatieoverzicht zoals dat bij opname door de arts-assistent verkregen was. Verrassend genoeg was dit bij patiënten die afkomstig waren uit het verpleeghuis met 93% een vergelijkbaar percentage, waarbij het aantal discrepanties varieerde van één tot acht. Bijna een derde van deze discrepanties betrof zelfzorggeneesmiddelen. Ongeveer een derde van de verpleeghuispatiënten bleek een of meer geneesmiddelen niet te gebruiken, die wel op de medicatieoverdracht vermeld stonden, ongeveer tweederde bleek een of meer geneesmiddelen te gebruiken, die niet op de medicatieoverdracht vermeld stonden en bijna tweederde bleek een of meer geneesmiddelen in een

andere dosering en/of doseerfrequentie te gebruiken dan op de medicatieoverdracht vermeld stond. Bij veertien procent van de verpleeghuispatiënten leidde dit tot daadwerkelijke consequenties voor de patiënt, zoals een toename van pijnklachten. De discrepanties betroffen vaak medicatiewijzigingen die vlak voor ziekenhuisopname gemaakt waren en die (nog) niet verwerkt waren in de medicatieoverdracht van het verpleeghuis.

In 92% was er discrepantie tussen daadwerkelijk medicatiegebruik en medicatieoverzicht bij opname

Suboptimaal farmacotherapiebeleid

In de ziekenhuissetting is bij oudere patiënten met polyfarmacie frequent een suboptimaal farmacotherapiebeleid geobserveerd. Dit kan leiden tot verschillende farmacotherapiegerelateerde problemen. Ten eerste is onderbehandeling, het niet voorschrijven van geneesmiddelen die conform richtlijnen zoals CBO-richtlijnen en NHG-standaarden wel geïndiceerd zijn, aangetoond bij meer dan 40% van de geriatrische patiënten.⁹ De belangrijkste aandoeningen waarbij onderbehandeling frequent voorkomt zijn hartfalen/myocardinfarct, osteoporose, atriumfibrilleren en pijn. Het betreft voornamelijk onderbehandeling met cholesterolverlagers, anticoagulantia en antihypertensiva. Een ander onderzoek laat echter zien, dat het in bijna 65% van de gevallen bewuste onderbehandeling betreft.¹⁰ De belangrijkste redenen voor bewuste onderbehandeling zijn eerder opgetreden bijwerkingen en een beperkte levensverwachting.

Het tweede probleem is de behandeling met geneesmiddelen die niet (meer) geïndiceerd zijn, oftewel overbehandeling. Overbehandeling wordt bij 57% van de oudere polyfarmacie patiënten gevonden.¹¹ Een derde probleem is therapietrouw. Naarmate patiënten meer geneesmiddelen voorgeschreven krijgen en als de farmacotherapie complexer is, wordt het lastiger voor patiënten om alle medicamenten trouw volgens voorschrift in te nemen. Het bevorderen van therapietrouw is het meest effectief, wanneer dit vanuit verschillende invalshoeken benaderd wordt, zoals het geven van voorlichting, het terugdringen van de doseerfrequentie en het aanbieden van praktische hulpmiddelen.¹² Het vierde probleem bestaat uit bijwerkingen, interacties en contra-indicaties. Patiënten die negen of meer verschillende geneesmiddelen gebruiken, hebben een ruim twee keer zo grote kans op het ontwikkelen van bijwerkingen en interacties, dan patiënten die minder geneesmiddelen gebruiken.¹³ Bijna 40% van deze problemen wordt veroorzaakt door geneesmiddelen die aangrijpen op het centraal zenuwstelsel, zoals antipsychotica en anxiolytica. Een groot onderzoek dat uitgevoerd werd in zes Europese landen onder openbare apotheken toonde potentieel klinisch rele-

vante interacties aan bij 46% van de oudere polyfarmacie gebruikers.¹⁴ Ongeveer 90% van deze interacties waren gebaseerd op onjuiste doseringen, zoals het niet verlagen van de digoxinedosering bij gelijktijdig gebruik van diuretica (deze interactie is gebaseerd op diuretica-geïnduceerde hypokaliëmie; hypokaliëmie versterkt het effect van digoxine, waardoor digoxine in een lagere dosering voorgeschreven moet worden om ritmestoornissen te voorkomen).

Het laatste probleem betreft het onjuist doseren van geneesmiddelen bij patiënten met een verminderde nierfunctie. In het ziekenhuis wordt in ruim 40% van de voorschriften, die dosisaanpassing op basis van de nierfunctie behoeven, de benodigde dosisaanpassing niet doorgevoerd.¹⁵ In de eerste lijn is dit percentage lager, te weten 25%.¹⁶

GEVOLGEN

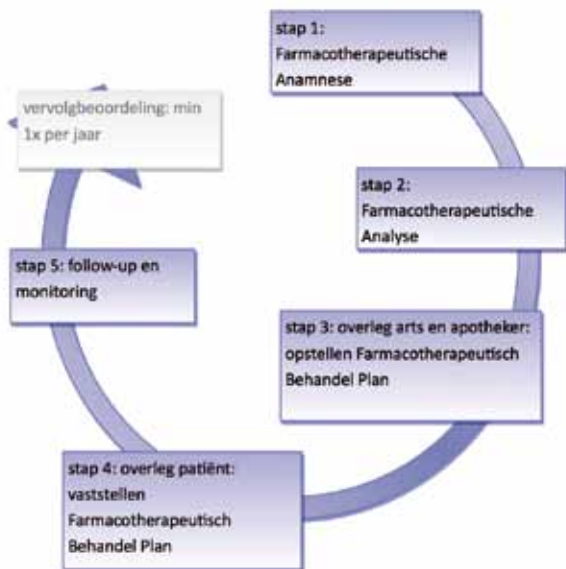
Het HARM-onderzoek heeft aangetoond dat geneesmiddelen dusdanig ernstige problemen kunnen veroorzaken, dat zij leiden tot een ziekenhuisopname.¹⁷ Uit dit onderzoek bleek dat 5,6% van alle acute ziekenhuisopnames medicatiegerelateerd is, waarvan in ruim 68% van de opnames de patiënt ouder dan 65 jaar is. Bijna de helft van deze opnames wordt veroorzaakt door medicatiefouten die potentieel vermijdbaar zijn, zoals medicatie zonder indicatie, therapieontrouw, onvoldoende monitoring en interacties.

In het ziekenhuis wordt in ruim 40% van de medicatievoorschriften geen rekening gehouden met de nierfunctie

De belangrijkste risicofactoren voor medicatiegerelateerde ziekenhuisopnames die uit dit onderzoek naar voren kwamen, zijn cognitieve problemen (odds ratio (OR) 13,0; 95%-betrouwbaarheidsinterval (BI) 4,6-36,5), vier of meer chronische aandoeningen (OR 11,3; 95%-BI 4,4-29,0), niet-zelfstandige woonsituatie (OR 4,5; 95%-BI 2,4-8,1), polyfarmacie (OR 2,7; 5%-BI 1,6-4,4), verminderde nierfunctie (OR 2,6; 95%-BI 1,6-4,2) en therapieontrouw (OR 2,6; 95%-BI 1,7-4,0). Deze risicofactoren komen frequent voor onder verpleeghuisbewoners.

MEDICATIEBEOORDELING

Gezien de aard en de frequentie van farmacotherapiegerelateerde problemen die bij ouderen met polyfarmacie optreden, is een medicatiebeoordeling van belang om de kans op deze problemen te verkleinen. Een medicatiebeoordeling is met name gericht op het verbeteren van een suboptimaal farmacotherapiebeleid. Bij het uitvoeren van een medicatiebeoordeling is het noodzakelijk dat de kwaliteit en kwantiteit van leven van de patiënt meegewogen wordt, evenals de verwachtingen van de patiënt en de familie ten aanzien van de (farmacotherapeutische) behandeling.



Figuur 2. Systematic Tool to Reduce Inappropriate Prescribing.

Recentelijk verscheen de multidisciplinaire richtlijn ‘Polyfarmacie bij ouderen’, die alle artsen en apothekers die oudere patiënten behandelen handvatten biedt bij welke patiënten en op welke wijze een medicatiebeoordeling uitgevoerd kan worden. Deze richtlijn adviseert om een medicatiebeoordeling bestaande uit verschillende stappen uit te voeren bij alle oudere polyfarmacie patiënten die nieuw worden opgenomen in het verpleeghuis en dit vervolgens minimaal een keer per jaar te herhalen. De medicatiebeoordeling kan het beste in nauwe samenwerking tussen arts, apotheker, patiënt en verzorgende uitgevoerd worden.

Medicatiebeoordeling door arts en apotheker samen met de patiënt kan veel problemen voorkomen of verhelpen

Hiertoe kan gebruik gemaakt worden van de recent ontwikkelde STRIP-methode (Systematic Tool to Reduce Inappropriate Prescribing). Deze methode is gebaseerd op en ontwikkeld door de makers van de GIVE-methode (Gebruik-Indicatie-Veiligheid-Effectiviteit)¹⁸ en de POM (Polyfarmacie Optimalisatie Methode)¹⁹ in samenspraak met de richtlijncommissie van de richtlijn ‘Polyfarmacie bij ouderen’. In het kort bestaat deze methode uit de volgende stappen (figuur 2):

Stap 1: Farmacotherapeutische anamnese. In deze stap wordt in overleg met de patiënt en/of diens verzorgers op basis van het medicatieoverzicht, de ervaringen, problemen, zorgen en verwachtingen van de medicatie besproken. Tevens wordt het actueel medicatiegebruik in kaart gebracht en gebruiksgemak, mogelijke bijwerkingen en allergieën besproken.

Stap 2: Farmacotherapeutische analyse. Deze stap heeft tot doel om de verzamelde gegevens te ordenen en mogelijke farmacotherapiegerelateerde problemen te identificeren. Als eerste worden de gegevens geordend. Hierbij worden de aandoeningen/problemen van de patiënt gekoppeld aan de gebruikte geneesmiddelen, eventuele meetwaarden van laboratorium en/of lichamelijk onderzoek. Tevens worden individuele behandeldoelen opgesteld. Na de ordening kunnen (potentiële) farmacotherapiegerelateerde problemen geïdentificeerd worden:

- a Onderbehandeling: worden alle aandoeningen of klachten behandeld?
- b Niet-effectieve farmacotherapie: hebben alle geneesmiddelen het beoogde effect?
- c Overbehandeling: zijn alle geneesmiddelen geïndiceerd?
- d (Potentiële) bijwerking: zijn er mogelijke bijwerkingen? Wordt de monitoring op bijwerkingen uitgevoerd?
- e Relevante contra-indicatie en interactie: zijn er potentiële klinisch relevante geneesmiddel interacties of contra-indicaties?
- f Onjuiste dosering: is de dosering veilig en juist? (met betrekking tot bijvoorbeeld indicatie of nierfunctie)
- g Probleem bij gebruik: gebruikt de patiënt de medicatie volgens voorschrift, kan het gebruik makkelijker (eenvoudiger doseerschema, eenvoudiger toedieningsvorm, hulpmiddelen, etc.)?

Stap 3: Overleg tussen arts en apotheker, waarbij het farmacotherapeutisch behandelplan wordt opgesteld. In nauwe samenwerking tussen arts en apotheker worden de behandeldoelen, de geïdentificeerde problemen en mogelijke interventies vastgelegd in het behandelplan.

Stap 4: Overleg met de patiënt. Het is belangrijk om de patiënt en of verzorgende te betrekken bij het farmacotherapeutische behandelplan door het voorstel dat uit het overleg tussen arts en apotheker naar voren komt te bespreken en indien van toepassing aan te passen aan de wensen en verwachtingen van de patiënt.

Stap 5: Follow-up en monitoring. Ten slotte is het van belang dat er direct een plan gemaakt wordt voor monitoring (zoals een natriumcontrole na de start van een SSRI) en de evaluatie van het behandelplan.

MEDICATIEOVERDRACHT

Na het uitvoeren en implementeren van de medicatiebeoordeling, is de volgende stap het aanpassen van het actuele medicatieoverzicht. Bij overdracht van de patiënt naar een andere zorgverlener geeft de richtlijn 'Overdracht van medicatiegegevens in de keten' aan hoe de medicatieoverdracht het beste kan geschieden.²⁰ Deze richtlijn stelt dat een medicatieoverdracht in ieder geval de volgende gegevens bevat:

- 1 Actueel voorgeschreven en gebruikte medicatie, met per geneesmiddel de sterkte, dosering, de toedieningsvorm en de gebruiksperiode, inclusief eventuele vermelding dat het gebruik van een geneesmiddel voortijdig is gestopt;
- 2 Indien bekend gebruik van alcohol en/of drugs (aard en duur);
- 3 De reden van starten/stoppen/wijzigen van medicatie en de initiator hiervan;
- 4 Eerste voorschrijver en actuele voorschrijver;
- 5 De apotheken die deze geneesmiddelen hebben verstrekt;
- 6 Basale patiëntkenmerken: Burger Service Nummer, naam, geboortedatum, geslacht, adres patiënt;
- 7 Relevante comorbiditeit;
- 8 Indien bekend geneesmiddelallergie/intolerantie en ernstige bijwerkingen;

Door de aanwijzingen van deze richtlijn te volgen, kunnen farmacotherapiegerelateerde problemen door fouten in de medicatieoverdracht gereduceerd worden.

CONCLUSIE

Polyfarmacie komt frequent voor bij ouderen en kan leiden tot multiële farmacotherapiegerelateerde problemen. Deze farmacotherapiegerelateerde problemen kunnen gebaseerd zijn op procesmatige fouten, zoals voorschrijf-, afgifte, toedienings- en overdrachtsfouten, maar ook op een suboptimaal farmacotherapiebeleid en kunnen zelfs tot ziekenhuisopname leiden. Ouderen zijn gevoeliger voor het ontstaan van deze problemen, onder andere door veranderingen in farmacokinetiek en farmacodynamiek en een onjuist medicatiegebruik door cognitieve of fysieke beperkingen. Een medicatiebeoordeling, uitgevoerd door arts en apotheker en in samenspraak met de patiënt, kan veel van deze problemen voorkomen of verhelpen. Het is van belang dat het resultaat van deze medicatiebeoordeling besproken wordt met de patiënt, overgedragen wordt naar andere betrokken zorgverleners en dat er een monitorings- en evaluatieplan opgesteld wordt om de continuïteit van de farmacotherapeutische zorg te waarborgen.

LITERATUUR

1. Duin v C, Garssen J. Bevolkingsprognose 2010-2060: sterkere vergrijzing, langere levensduur. *Statistisch Kwartaalblad Over De Demografie Van Nederland* 2011;CBS(59):16-24.
2. Dijk C, Verheij R, Schellevis F. Polyfarmacie bij ouderen. *Huisarts En Wetenschap* 2009;52(7):315-.
3. Mangoni AA, Jackson SH. Age-related changes in pharmacokinetics and pharmacodynamics: basic principles and practical applications. *Br J Clin Pharmacol* 2004; Jan;57(1):6-14.
4. KNMP. Verminderde nierfunctie - Doseringadviezen voor geneesmiddelen 2012.
5. 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; Mar 16;293(11):1348-58.
6. Cheung KC, Bouvy ML, De Smet PA. Medication errors: the importance of safe dispensing. *Br J Clin Pharmacol* 2009; Jun;67(6):676-80.
7. Bemt PM van den, Idzinga JC, Robertz H, Kormelink DG, Pels N. Medication administration errors in nursing homes using an automated medication dispensing system. *J Am Med Inform Assoc* 2009; Jul-Aug;16(4):486-92.
8. Drenth-van Maanen, Spee J, Hensbergen L van, Jansen PA, Egberts TC, Marum RJ van. Structured history taking of medication use reveals iatrogenic harm due to discrepancies in medication histories in hospital and pharmacy records. *J Am Geriatr Soc* 2011; 10;59(1532-5415; 0002-8614; 10):1976-7.
9. Kuijpers MA, Marum RJ van, Egberts AC, Jansen PA. Relationship between polypharmacy and underprescribing. *Br J Clin Pharmacol* 2008; 01;65(1365-2125; 1):130-3.
10. Heuvel PM van den, Los M, Marum RJ van, Jansen PA. Polypharmacy and underprescribing in older adults: rational underprescribing by general practitioners. *J Am Geriatr Soc* 2011; Sep;59(9):1750-2.
11. Steinman MA, Landefeld CS, Rosenthal GE, Berthenthal D, Sen S, Kaboli PJ. Polypharmacy and prescribing quality in older people. *J Am Geriatr Soc* 2006; Oct;54(10):1516-23.
12. Conn VS, Hafidahl 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; Aug;49(4):447-62.
13. Nguyen JK, Fouts MM, Kotabe SE, Lo E. Polypharmacy as a risk factor for adverse drug reactions in geriatric nursing home residents. *Am J Geriatr Pharmacother* 2006; Mar;4(1):36-41.

14. Bjorkman IK, Fastbom J, Schmidt IK, Bernsten CB, Pharmaceutical Care of the Elderly in Europe Research (PEER) Group. Drug-drug interactions in the elderly. *Ann Pharmacother* 2002; Nov;36(11):1675-81.
15. Dijk EA van, Drabbe NR, Kruijtbosch M, De Smet PA. Drug dosage adjustments according to renal function at hospital discharge. *Ann Pharmacother* 2006; 07;40(1060-0280; 1060-0280; 7-8):1254-60.
16. Yap C, Dunham D, Thompson J, Baker D. Medication dosing errors for patients with renal insufficiency in ambulatory care. *Jt Comm J Qual Patient Saf* 2005; 09;31(1553-7250; 9):514-21.
17. Leendertse AJ, Egberts AC, Stoker LJ, Bemt PM van den. Frequency of and risk factors for preventable medication-related hospital admissions in the Netherlands. *Arch Intern Med* 2008; 09/22;168(1538-3679; 1538-3679; 17):1890-6.
18. Leendertse AJ, Koning FH de, Goudswaard AN, Jonkhoff AR, Bogert SC van den, Gier HJ de, et al. 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; Jan 7;11:4.
19. Drenth-van Maanen, Marum RJ van, Knol W, Linden CM van der, 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(1170-229; 1170-229; 8):687-701.
20. ActiZ, Nederland G, KNMG, KNMP, LEVV, LHV. Dutch Guideline 'Transfer of medication data' 2008; 02/12;1.

Correspondentieadres
a.c.maanen@umcutrecht.nl

SAMENVATTING

Het optimaliseren van polyfarmacie is lastig doordat het gebruik van meerdere geneesmiddelen een grotere kans geeft op farmacotherapiegerelateerde problemen, zoals interacties, bijwerkingen en contra-indicaties, maar ook uitgifte-, toedienings- en overdrachtsfouten. Bij ouderen is dit extra lastig doordat zij anders kunnen reageren op geneesmiddelen door veranderingen in farmacokinetiek en -dynamiek, of door het verkeerd gebruik van geneesmiddelen door cognitieve problemen of fysieke beperkingen, zoals slikproblemen.

Een medicatiebeoordeling kan veel farmacotherapiegerelateerde problemen voorkomen of verhelpen. De multidisciplinaire richtlijn 'Polyfarmacie bij ouderen' adviseert bij welke patiënten en op welke wijze het beste een medicatiebeoordeling kan geschieden. Hierin is de STRIP-methode (Systematic Tool to Reduce Inappropriate Prescribing) opgenomen als leidraad voor het uitvoeren van een medicatiebeoordeling door arts en apotheker, in samenspraak met de patiënt. Vervolgens is een goede medicatieoverdracht naar de volgende zorgverlener belangrijk om farmacotherapiegerelateerde problemen in de toekomst zo veel mogelijk te voorkomen.

ABSTRACT

Optimization of prescribing in cases of polypharmacy is a challenging job for physicians due to an increased risk on adverse drug events, such as interactions, side effects, contra-indications, and dispensing and administration errors. Especially older patients are vulnerable to adverse drug events due to changes in pharmacokinetics and pharmacodynamics and erroneous use of medication based on cognitive impairment or physical disability (e.g. difficulty with swallowing).

Adverse drug events can be prevented by performing medication reviews. The recently developed guideline 'Polypharmacy in older patients' advises on which patients to select for a medication review. The Systematic Tool to Reduce Inappropriate Prescribing (STRIP) is part of the guideline and is a practical tool to perform a medication review. For further reduction of adverse drug events communication between health care providers and patients is essential, especially at times of patient transition between health care settings.

'Iets tegen een zere mond'

Jacobien Erbrink

Peter stuurde naar het briefje in zijn hand. De EVV-er had het in zijn postvakje gelegd met de vraag om hierover contact op te nemen met de dochter van mevrouw De Jonge. Het briefje, dat gericht was aan mevrouw De Jonge, luidde als volgt :

U hebt last van een branderige tong. Vaak komt dat door gebrek aan vitaminen en mineralen. Ik kan u daar heel goed mee helpen. U krijgt van mij drie korrels die u dagelijks tweemaal op een vast tijdstip dient in te nemen:

- een antischimmelmiddel
- een voor u samengestelde combinatie van vitaminen en mineralen
- een middel om de blaas tot rust te brengen.

Het briefje was ondertekend door ene Janet Klas, natuurtherapeut. Mevrouw De Jonge had inderdaad last van een glosodynie, dat kon hij niet ontkennen. Hij had alle mogelijke oorzaken, inclusief schimmels en vitaminegebrek, onderzocht en uitgesloten. Hij had mevrouw geadviseerd om meer te drinken, aangezien ze chronisch gehydrateerd leek. Ze weigerde categorisch, omdat ze dan te veel moest plassen. En nu had dochterlief, even strijdvaardig als moeder, dus geprobeerd de korrels van ene Janet bij de verzorging onder te brengen. De EVV-er had daar echter een stokje voor gestoken en ze meteen doorgesluisd naar Peter met de vraag om een en ander met de dochter te regelen.

Hij las het briefje opnieuw. De vaagheid van het voorschrift verbijsterde hem. Zelf werd hij iedere week wel een keer door de apotheek gebeld met een vraag ter verduidelijking van een recept - *als u schrijft dat paracetamol 4 maal daags 1000 milligram gegeven moet worden, bedoelt u dan in zetpillen?* – en deze Janet schreef rustig 'een antischimmelmiddel' voor samen met 'iets voor de blaas'. Zonder dat er een haan naar kraaide. Hij vond het buitengewoon oneerlijk.

Zijn oog viel op de kleine lettertjes. Een telefoonnummer! Voor hij zich kon bedenken had hij het al ingetoetst. Een trage stem nam op.

'Met Janet Klas, wat kan ik voor u doen?'

'Met Prins, specialist ouderengeneeskunde. U hebt mijn patiënt mevrouw De Jonge onlangs gezien, geboren nulddrienuvijftiendertig.'

'Nee, hoor, die heb ik niet gezien.'

'Ik heb hier anders wel een briefje van u dat aan haar gericht is met een voorschrift voor medicatie.'

'Dat kan. Ik doe een haaranalyse om de behandeling te bepalen. Oh, wacht eens even. De moeder van Dorine, bedoelt u. Met een zere mond.'

'En u gaat haar iets voorschrijven daarvoor. Wat is dat 'iets' precies?'



'Dat is een combinatie van middelen die helpen tegen een zere mond.'

Hij zuchtte geërgerd over deze cirkelredenering.

'En wat zit er dan precies in die combinatie?'

'Dat weet ik niet. Ik heb deze methode gekocht van iemand anders. Als u wilt weten wat er in zit, kunt u haar misschien beter even bellen?'

Hij dacht even dat hij het niet goed gehoord had.

'Bedoelt u dat u niet weet wat u uw klanten geeft? Als u niet weet wat u voorschrijft, hoe kan ik dan checken of het niet interfereert met de andere geneesmiddelen die mevrouw gebruikt?'

'Och, meneer Prins, dat kan geen kwaad, dat kan ik u zo vertellen. De combinaties die ik gebruik zijn zo verdund dat de werking op andere middelen verwaarloosbaar is.'

Hij moest zich bedwingen om niet op te hangen. Die vrouw was zo glad als een aal. Verder spreken leek hem eigenlijk zinloos, maar toch stelde hij nog één vraag.

'Wanneer kunnen we resultaat verwachten?'

Ze antwoordde argeloos.

'Als het na een paar weken nog niets heeft gedaan, dan doe ik gewoon een nieuwe haaranalyse en stel ik de combinatie bij. Geen punt, hoor.'

Het klonk alsof ze hem gerust wilde stellen. In verbijstering legde hij de hoorn op de haak en leunde achterover in zijn stoel. Dus als hij het goed begreep, had deze geheel ongecertificeerde Janet een methode, waarvan ze niet kon uitleggen hoe het werkte, waarmee ze personen, die ze nog nooit had gezien, korrels voorschreef met een totaal onbekende inhoud. Tegen betaling. Door de zorgverzekeraar.

Hij bestudeerde de korrels nog eens. Ze lagen bleek en glanzend van onschuld in hun potjes, zich niet bewust van hun impact. Toch wilde hij niets met ze te maken hebben. Zuchtend vouwde hij het briefje op en deed het in de envelop zodat de EVV-er het terug kon geven aan de dochter van mevrouw De Jonge. Als ze ze toch in wilde nemen, was het tegen zijn advies en op eigen risico en zonder hun medewerking. Hij vreesde haar toorn, maar zijn besluit stond vast.

Correspondentieadres
j.erbrink@vanneynsel.nl

Medicatiemanagement bij de oudere patiënt

De ontwikkeling van SCREEN

Drs. Kim P.G.M. Hurkens, Internist-ouderengeneeskunde i.o.¹

Hugo A.J.M. de Wit, MSc Ziekenhuisapotheker i.o.²

Carlota Mestres Gonzalvo, MSc Apotheker²

Dr. P. Hugo M. van der Kuy Ziekenhuisapotheker, klinisch farmacoloog²

Dr. Rob Janknegt, Ziekenhuisapotheker, klinisch farmacoloog²

Prof. dr. Frans Verhey, Hoogleraar neuropsychiatrie en ouderenpsychiatrie¹

Prof. dr. Jos M.G.A. Schols, Hoogleraar Ouderengeneeskunde¹

Dr. Wubbo Mulder, Internist-ouderengeneeskunde¹

¹ Maastricht Universitair Medisch Centrum+, Faculty of Health, Medicine and Life Sciences Maastricht

² Orbis Medisch Centrum Klinische farmacie, Sittard

INLEIDING

Het toenemend aantal ouderen met multimorbiditeit maakt polyfarmacie tot een steeds groter maatschappelijk probleem. Polyfarmacie gaat gepaard met vele negatieve gevolgen zoals een grotere kans op bijwerkingen, toename van de morbiditeit, ziekenhuis- en verpleeghuisopnames en zelfs overlijden. Het leidt daarmee tot een afname van de kwaliteit van leven van oudere patiënten en hogere zorggerelateerde kosten. In april 2011 is het door ZonMw gesubsidiëerd onderzoeksproject 'Supporting Clinical Rules in the Evaluation of Elderly with Neuropsychiatric disorders' (SCREEN) gestart. Dit project heeft als eerste doel de actuele stand van zaken rondom medicatiebeoordelingen bij verpleeghuisbewoners en thuiswonende ouderen in Nederland in kaart te brengen. Het tweede doel betreft de ontwikkeling van een computersysteem dat, onafhankelijk van de reeds gebruikte software, een continue medicatiesurveillance garandeert. Het systeem houdt daarbij rekening met de klinische informatie die bekend is van een patiënt zoals laboratoriumgegevens, medische voorgeschiedenis, interacties en de indicatie van het medicijn.

REIKWIJDTE VAN HET PROBLEEM

Nederland telt op dit moment 2,4 miljoen mensen van 65 jaar of ouder. In 2013 zal dit aantal toenemen tot 2,8 miljoen ouderen. Dit is 17% van de totale bevolking.¹ De verwachting voor 2020 is dat gemiddeld zelfs 19,2% van de totale bevolking ouder is dan 65 jaar. Veroudering is een complex proces dat gepaard kan gaan met functieverlies, verlies van autonomie, meer morbiditeit en toegenomen zorgbehoefte.² Het Nederlandse zorgstelsel zal door de vergrijzing steeds meer belast worden met een stijgende incidentie van het aantal chronische ziekten en chronisch

medicijngebruik. Bij ongeveer 60% van de ouderen is er sprake van multimorbiditeit.^{2,3} Met het ouder worden van onze bevolking zal daarom ook de kans op polyfarmacie en de complicaties hiervan toenemen. Meer dan 90% van de mensen ouder dan 65 jaar gebruikt ten minste één medicijn per week. Meer dan 40% gebruikt vijf of meer verschillende medicijnen per week en 12% gebruikt meer dan tien medicijnen per week.^{4,5}

POLYFARMACIE EN DE COMPLICATIES

Naast het lijden aan meerdere aandoeningen kan polyfarmacie veroorzaakt worden door de toenemende gespecialiseerde zorg door verschillende specialisten, het gebruik van richtlijnen die ontwikkeld zijn aan de hand van studies met vooral jongere patiënten en door de invloed van de farmaceutische industrie.⁶ Polyfarmacie kan zowel de oorzaak als het gevolg zijn van inadequaate voorschrijven. Het inadequaate voorschrijven van medicijnen behelst een aantal situaties. Een voorbeeld is het voorschrijven van een medicijn met een significant risico op bijwerkingen

Polyfarmacie kan zowel de oorzaak als het gevolg zijn van inadequaate voorschrijven

terwijl er bewezen effectievere en veiligere medicijnen voor dezelfde indicatie beschikbaar zijn. Andere situaties zijn overdosering, langer voorschrijven dan nodig en het gebruik van medicijnen met bekende interacties. Naast polyfarmacie is overigens ook het niet voorschrijven van geïndiceerde en bewezen effectieve medicijnen bij patiënten met een significante levensverwachting een onderschat probleem.^{7,8} Patiënten met psychiatrische en cognitieve stoornissen lopen hierop het meeste risico.^{7,9-11}

Polyfarmacie is de meest genoemde en sterkste predictor voor onbedoelde bijwerkingen.^{12,13} Deze bijwerkingen resulteren in een toegenomen morbiditeit, verminderde mobiliteit, een grotere kans op plaatsing in een verpleeghuis, ziekenhuisopname en zelfs overlijden. Een Nederlandse multicenter observationele studie, de Hospital Admissions Related to Medication (HARM), onderzocht de frequentie en de patiëntenuitkomst van medicatiegerelateerde ziekenhuisopnames. De onderzoekers keken daarbij gedurende 40 dagen naar alle ongeplande ziekenhuisopnames in 21 Nederlandse ziekenhuizen. De controlegroep bestond uit patiënten die opgenomen werden voor electieve chirurgie. Zij volgden de patiënten tot ontslag uit het ziekenhuis.

Een belangrijk probleem is het continueren van medicatie zonder indicatie

De resultaten lieten zien dat 5,6% van alle ziekenhuisopnames medicatiegerelateerd was.¹⁴ Dit is vergelijkbaar met het percentage van 4,9% dat gevonden is in een meta-analyse naar medicatiegerelateerde opnames en de 5,2% die werd gezien in een grote Engelse studie.^{15,16} De auteurs van de HARM-studie concluderen dat 46,5% van deze opnames mogelijk te voorkomen waren geweest. Verminderde cognitie, vier of meer aandoeningen, wonen in een verzorgings- of verpleeghuis, verminderde nierfunctie, non-compliance en polyfarmacie -gedefinieerd als het gebruik van vijf of meer medicijnen- blijken de belangrijkste determinanten van te voorkomen medicatiegerelateerde ziekenhuisopnames te zijn. De gemiddelde leeftijd van de opgenomen patiënten met een potentieel vermijdbare medicatiegerelateerde opname was significant hoger dan de gemiddelde leeftijd van alle ongeplande opnames, respectievelijk 68 en 60 jaar.¹⁴

VERPLEEGHUIS VS AMBULANTE ZORG

In het verpleeghuis is de multimorbiditeit van de patiënten veelal groter en het aantal medicijnen per patiënt hoger dan bij thuiswonende ouderen. Ongeveer tweederde van de verpleeghuispatiënten ouder dan 60 jaar gebruikt dagelijks ten minste vier medicijnen.¹⁷ Het is daarom waarschijnlijk dat het aantal bijwerkingen in deze populatie veel hoger ligt dan bij thuiswonende patiënten. Incidentiepercentages voor geneesmiddelenbijwerkingen variëren van 1.19 tot 7.26 per 100 patiënt-maanden. Barker e.a. toonden aan dat bijna één van de vijf geneesmiddelengiften in een doorsnee ziekenhuis en verpleeghuis onjuist is.¹⁸ 7% van deze medicatiefouten is mogelijk schadelijk voor de patiënt. Medicatie-evaluaties bij deze patiënten lieten tevens zien dat een grote groep patiënten een suboptimale behandeling krijgt.¹⁹ De belangrijkste problemen hierbij zijn het continueren van medicatie zonder indicatie, het voorschrijven van medicatie om bijwerkingen van andere medicatie tegen te gaan en onvoldoende medicatiebewaking. Nederland telt ongeveer 345 verpleeghuizen

met circa 60.000 bedden.²⁰ Het is van groot belang dat we de medicamenteuze therapie voor de kwetsbare patiënten in verpleeghuizen optimaliseren en ook de monitoring van de medicatie verbeteren.¹² Verbetering in het detecteren en onmiddellijk adresseren van bijwerkingen wanneer zij zich voordoen, speelt hierbij een belangrijke rol.

MEDICATIEBEWAKING

Volgens het rapport: 'medicatieveiligheid voor kwetsbare groepen in de langdurige zorg en zorg thuis onvoldoende' van de IGZ zou voor elke patiënt één keer per jaar een medicatiebeoordeling verricht moeten worden door arts, apotheker, verzorging en indien mogelijk de patiënt. Voor verpleeghuispatiënten zou een medicatiebeoordeling twee keer per jaar plaats moeten vinden.²¹ Echter, dit is zeer tijdrovend en vereist frequente bijeenkomsten van arts, apotheker, verzorging en patiënt waardoor er in de dagelijkse praktijk eigenlijk niet kan worden voldaan aan deze eis. Het is bovendien ook maar zeer de vraag of één tot twee controles per jaar wel voldoende is om effect te oogsten.

Medisch specialisten hebben meestal alleen ervaring met medicijnen die binnen hun eigen vakgebied worden voorgeschreven

Het is denkbaar dat ook andere processen het medicatiebewakingproces frustreren. Het blijkt bijvoorbeeld lastig te zijn om te bepalen welke arts nu 'probleemeigenaar' moet zijn. Oudere patiënten krijgen namelijk vaak veel verschillende medicijnen voorgeschreven door de toegenomen superspecialisatie in de zorg en als gevolg hiervan zijn veel verschillende artsen bij de behandeling betrokken. Deze specialisten hebben vaak alleen ervaring met de medicijnen die binnen hun vakgebied worden voorgeschreven en voelen zich dan ook niet verantwoordelijk voor de gehele medicatielijst. Zij zijn vaak niet bereid of achten zich onvoldoende bekwaam om medicatie voorgeschreven door een andere arts te reviseren. Ook heerst veelal de gemeenschappelijke gedachte dat een andere arts wel over de totale medicatie zal hebben nagedacht.

ONDERZOEK

Momenteel is een optimale manier om medicatie-evaluaties te verrichten niet voorhanden. Er zijn verschillende onderzoeken verricht in diverse settings in een poging het voorschrijfproces dan wel de medicatiebewaking te verbeteren. Hierbij is gekeken naar het verbeteren van de educatie van de professionals, het ontwikkelen van een gecomputeerd beslissysteem, klinische farmacie interventies, multidisciplinaire benaderingen en combinaties van bovenstaande interventies. Deze studies tonen wisselende resultaten, hetgeen alleen maar geleid heeft tot meer onduidelijkheid over welke methode nu het beste zou kunnen zijn.²²⁻²⁴ Hoewel theoretisch mogelijk, worden de genoemde technieken maar zelden gebruikt en zullen zij moeilijk te implementeren zijn

zonder structurele veranderingen van de dagelijkse praktijk. Daarom lijkt een nieuw systeem dat door verschillende artsen te gebruiken is in diverse klinische settings zeer wenselijk.

SCREEN

In april 2011 zijn het Orbis Medisch Centrum in Sittard en het Maastricht UMC+ gestart met de studie 'Supporting Clinical Rules in the Evaluation of Elderly with Neuropsychiatric disorders' (SCREEN). Zoals hierboven duidelijk naar voren komt, is de huidige manier van medicatiebewaking ontoereikend en het doel van deze studie is om een nieuwe en verbeterde wijze van medicatiesurveillance te introduceren middels de ontwikkeling van een uniek computersysteem dat continue medicatiebewaking waarborgt. Het systeem is bijzonder omdat het rekening houdt met klinische informatie van de patiënt, zoals laboratoriumuitslagen, medische voorgeschiedenis en geneesmiddelenindicatie. In SCREEN richten wij ons aanvankelijk primair op de neuropsychiatrische patiëntenpopulatie in verpleeghuizen, omdat er door de vergrijzing een stijgende incidentie van neuropsychiatrische aandoeningen zal optreden zoals dementie en morbus Parkinson.²⁵⁻²⁹ Daarnaast loopt deze patiëntencategorie een groot risico op inadequaat voorschrijven.

Een optimale manier om evaluaties te verrichten is nog niet voor handen

Het gehele onderzoeksproject is opgedeeld in een aantal fasen. Om een computersysteem te ontwikkelen dat de huidige bewakingssystemen kan vervangen, wordt allereerst geïnventariseerd hoe de huidige manier van voorschrijven en medicatiebewaking bij thuiswonende patiënten en patiënten in verpleeghuizen daadwerkelijk plaatsvindt. Dit onderzoeken wij door specialisten ouderengeneeskunde, huisartsen en apothekers een vragenlijst te sturen waarin hen om informatie wordt gevraagd over uiteenlopende aspecten van het voorschrijfproces.

Een volgende stap in het onderzoek is na te gaan welke variabelen van invloed zijn op de kwaliteit van een medicatiebeoordeling. Specialisten ouderengeneeskunde, huisartsen en apothekers worden gevraagd door middel van een vragenlijst een subjectieve waarde toe te kennen op een 10-punts Likertschaal aan variabelen die van belang kunnen zijn voor een goede medicatiebeoordeling. Deze lijst variabelen is samengesteld door een expertpanel bestaande uit twee ziekenhuisapothekers, een internist-ouderengeneeskunde, een specialist ouderengeneeskunde, een neuropsychiater en een statisticus. De groep is gekomen tot een lijst van dertien verscheidene variabelen die ieder afzonderlijk getoetst zullen worden.

Vervolgens krijgen de deelnemers reële patiëntencasuïstiek voorgelegd waarin zij met steeds meer kennis van variabelen een medicatiebeoordeling dienen te verrichten. De deelnemers hebben allereerst alleen beschikking over de medicatielijst, geboortedatum en geslacht van de patiënt. Tijdens de tweede periode beoordelen zij dezelfde casus met als extra informatie de laboratoriumgegevens van de betreffende patiënt. De laatste review verrichten zij met alle voorafgaande informatie, met daarbij ook de medische voorgeschiedenis. We willen hierbij nagaan of de kwaliteit van de medicatiebeoordeling verandert naarmate er meer informatie wordt toegevoegd. Tevens willen wij ook kijken of er een verschil is tussen artsen en apothekers met betrekking tot de kwaliteit van medicatiebeoordeling in de verschillende fases.

Er worden Clinical Rules ontwikkeld die medicatiebewaking koppelen aan klinisch-chemische parameters van de patiënt

De derde stap omvat de ontwikkeling van het elektronische medicatiebeoordelingssysteem. Een adequate medicatiebeoordeling zal afhankelijk zijn van relevante klinische patiënteninformatie. Dit kan middels papieren evaluatie of via elektronische koppeling met elektronische patiëntendossiers (EPD's). Deze koppeling is momenteel veelal nog niet voorhanden. SCREEN kent een zeer innovatief karakter omdat het uiteindelijk de koppeling beoogt van de klinische patiënteninformatie aan het medicatiesysteem. Hiervoor worden op dit moment Clinical Rules ontwikkeld die medicatiebewaking koppelen aan klinisch-chemische parameters van de patiënt. Clinical Rules zijn protocollen en richtlijnen die in stroomdiagrammen worden verwerkt en worden gekoppeld aan een softwareprogramma. Clinical Rules kunnen gemaakt worden vanuit het medicijn en vanuit een aandoening. Indien er een melding verschijnt, zal er tevens een link naar de literatuurreferentie van de betreffende richtlijn, protocol of standaard volgen die de voorschrijver meteen kan raadplegen.

In de vierde stap van het project zullen de patiëntveiligheid en kosteneffectiviteit van SCREEN vergeleken worden met de huidige manier van medicatiebeoordelingen. Hierbij vergelijken we het aantal medicatiefouten, medicatieveranderingen, medicatiegerelateerde ziekenhuisopnames, kwaliteit van levenscores en kosten tussen de groepen. Vergelijkbare verpleeghuispatiënten worden verdeeld in twee groepen. Eén groep patiënten wordt geëvalueerd volgens het huidige landelijke advies van de IGZ, dat wil zeggen twee maal per jaar een medicatiebeoordeling én indien de patiënt een nieuw medicijn krijgt voorgeschreven of indien hij ontslagen is uit het ziekenhuis.²¹ De andere groep zal automatisch geëvalueerd worden door het computerprogramma SCREEN.

CONCLUSIE

Door de toenemende vergrijzing, multimorbiditeit en polyfarmacie zullen medicatiegerelateerde gezondheidsproblemen steeds vaker voorkomen. Dit geldt voor verpleeghuispatiënten in het bijzonder, omdat zij door extra multimorbiditeit, medicijngebruik en neuropsychiatrische aandoeningen een grote kans hebben op medicatiegerelateerde problemen. Een optimale manier om deze gezondheidsproblemen te voorkomen is niet voorhanden. Het SCREEN-project beoogt inzicht te krijgen in de huidige manier van medicatiebewaking in Nederland en te onderzoeken welke informatie van belang is voor een gedegen medicatiebeoordeling. Op basis hiervan wordt het softwareprogramma SCREEN ontwikkeld dat, rekening houdend met klinische informatie van de patiënt, een continue manier van medicatiebewaking garandeert, zodat medicatiegerelateerde morbiditeit en mortaliteit kunnen afnemen.

LITERATUUR

1. Centraal Bureau voor Statistiek.
2. Olsson IN, Runnamo R, Engfeldt P. Medication quality and quality of life in the elderly, a cohort study. *Health Qual Life Outcomes* 2011;9:95.
3. Fortin M, Lapointe L, Hudon C, Vanasse A. Multimorbidity is common to family practice: is it commonly researched? *Can Fam Physician* 2005;51:244-5.
4. Gurwitz JH, Field TS, Harrold LR, Rothschild J, Debellis K, Seger AC, et al. Incidence and preventability of adverse drug events among older persons in the ambulatory setting. *Jama* 2003;289(9):1107-16.
5. Kaufman DW, Kelly JP, Rosenberg L, Anderson TE, Mitchell AA. Recent patterns of medication use in the ambulatory adult population of the United States: the Slone survey. *Jama* 2002;287(3):337-44.
6. Betteridge TM, Frampton CM, Jardine DL. Polypharmacy - we make it worse! A cross-sectional study from an acute admissions unit. *Intern Med J* 2012;42(2):208-11.
7. Barry PJ, Gallagher P, Ryan C, O'Mahony D. START (screening tool to alert doctors to the right treatment)-an evidence-based screening tool to detect prescribing omissions in elderly patients. *Age Ageing* 2007;36(6):632-8.
8. Rochon PA, Gurwitz JH. Prescribing for seniors: neither too much nor too little. *Jama* 1999;282(2):113-5.
9. Spinewine A, Schmader KE, Barber N, Hughes C, Lapane KL, Swine C, et al. Appropriate prescribing in elderly people: how well can it be measured and optimised? *Lancet* 2007;370(9582):173-84.
10. Mallet L, Spinewine A, Huang A. The challenge of managing drug interactions in elderly people. *Lancet* 2007;370(9582):185-91.
11. Lang PO, Hasso Y, Drame M, Vogt-Ferrier N, Prudent M, Gold G, et al. Potentially inappropriate prescribing including under-use amongst older patients with cognitive or psychiatric co-morbidities. *Age Ageing* 2010;39(3):373-81.
12. Mannesse CK, Derkx FH, Ridder MA de, Man in 't Veld AJ, Cammen TJ van der. Contribution of adverse drug reactions to hospital admission of older patients. *Age Ageing* 2000;29(1):35-9.
13. Onder G, Pedone C, Landi F, Cesari M, Della Vedova C, Bernabei R, et al. Adverse drug reactions as cause of hospital admissions: results from the Italian Group of Pharmacoepidemiology in the Elderly (GIFA). *J Am Geriatr Soc* 2002;50(12):1962-8.
14. Leendertse AJ, Egberts AC, Stoker LJ, Bemt PM van den. Frequency of and risk factors for preventable medication-related hospital admissions in the Netherlands. *Arch Intern Med* 2008;168(17):1890-6.
15. Beijer HJ, Blaey CJ de. Hospitalisations caused by adverse drug reactions (ADR): a meta-analysis of observational studies. *Pharm World Sci* 2002;24(2):46-54.
16. Pirmohamed M, James S, Meakin S, Green C, Scott AK, Walley TJ, et al. Adverse drug reactions as cause of admission to hospital: prospective analysis of 18 820 patients. *Bmj* 2004;329(7456):15-9.
17. Gurwitz JH, Field TS, Avorn J, McCormick D, Jain S, Eckler M, et al. Incidence and preventability of adverse drug events in nursing homes. *Am J Med* 2000;109(2):87-94.
18. Barker KN, Flynn EA, Pepper GA, Bates DW, Mikeal RL. Medication errors observed in 36 health care facilities. *Arch Intern Med* 2002;162(16):1897-903.
19. Sloane PD, Zimmerman S, Brown LC, Ives TJ, Walsh JF. Inappropriate medication prescribing in residential care/assisted living facilities. *J Am Geriatr Soc* 2002;50(6):1001-11.
20. Schols JM, Crebolder HF, Weel C van. Nursing home and nursing home physician: the Dutch experience. *J Am Med Dir Assoc* 2004;5(3):207-12.
21. Anoniem. Medicatieveiligheid voor kwetsbare groepen in de langdurige zorg en zorg thuis onvoldoende, rapport IGZ.
22. Bates DW, Gawande AA. Improving safety with information technology. *N Engl J Med* 2003;348(25):2526-34.
23. Kaboli PJ, Hoth AB, McClimon BJ, Schnipper JL. Clinical pharmacists and inpatient medical care: a systematic review. *Arch Intern Med* 2006;166(9):955-64.
24. Schnipper JL, Rothschild JM. Improving medication safety. *Lancet* 2012.
25. Thies W, Bleiler L. 2011 Alzheimer's disease facts and figures. *Alzheimers Dement*;7(2):208-44.
26. Riggs JE, Schochet SS, Jr. Rising mortality due to Parkinson's disease and amyotrophic lateral sclerosis: a manifestation of the competitive nature of human mortality. *J Clin Epidemiol* 1992;45(9):1007-12.
27. Moriwaka F, Tashiro K, Itoh K, Honma S, Okumura H, Kikuchi S, et al. Prevalence of Parkinson's disease in Hokkaido, the northernmost island of Japan. *Intern Med* 1996;35(4):276-9.
28. Kondo K. Rising prevalence of neurodegenerative diseases worldwide. *Intern Med* 1996;35(4):238.

29. Lau LM de, Giesbergen PC, Rijk MC de, Hofman A, Koudstaal PJ, Breteler MM. Incidence of parkinsonism and Parkinson disease in a general population: the Rotterdam Study. *Neurology* 2004;63(7):1240-4.

Correspondentieadres

k.hurkens@mumc.nl

SAMENVATTING

Vergrijzing, multimorbiditeit en de daarmee samenhangende polyfarmacie zorgen voor een toenemende incidentie van medicatiegerelateerde problemen. Recent is het onderzoeksproject SCREEN gestart met enerzijds als doel de actuele situatie rondom medicatiebewaking in Nederland in kaart te brengen en anderzijds een elektronisch medicatiebeoordelingssysteem te ontwikkelen dat, rekening houdend met klinische informatie over de patiënt, zorgt voor een continue medicatiebewaking. Hierdoor zal het aantal medicatiegerelateerde problemen naar verwachting afnemen, de kwaliteit van leven van de individuele patiënt worden vergroot en de zorggerelateerde kosten worden teruggedrongen.

Trefwoorden: polyfarmacie, medicatiebeoordeling, ouderen

SUMMARY

Aging, multimorbidity and related polypharmacy account for a high incidence of medication-related problems. Recently, the research project SCREEN has started, first to assess the current situation regarding medication reviews in the Netherlands and second, to develop an electronic medication surveying system that takes into account the patient's clinical information and enables a continuous medication evaluation. It is expected that this novel approach of medication surveillance will decrease medication related problems, improve the quality of life and mitigate care-related costs.

Bewaartermijnen van toedienlijsten

Is het pleit beslecht?

Dr. Maria G.T. Dolders, beleidsmedewerker Verenso

In januari 2012 hebben ActiZ, BTN, LOC en VenVN een advies uitgebracht over de bewaartermijn van toedienlijsten betreffende medicatie. De aanleiding bleek een advies te zijn van de Inspectie van de Gezondheidszorg (IGZ) in het rapport 'Medicatieveiligheid voor kwetsbare groepen in de langdurige zorg en zorg thuis'. Het advies betrof het opstellen van een veldnorm over de bewaartermijn van toedienlijsten in samenwerking met branche- en beroepsorganisaties. In het document van ActiZ, BTN, LOC en VenVN wordt vermeld dat de aanbeveling van de IGZ voortkomt uit onduidelijkheid in het veld over de juiste bewaartermijn van toedienlijsten.

De onduidelijkheid in het veld wordt veroorzaakt door het gehanteerde standpunt van de IGZ om de toedienlijsten onderdeel te laten zijn van het medisch dossier. Gevolg van dit standpunt is dat volgens de Wgbo de toedienlijsten 15 jaar bewaard dienen te worden.

De kernvraag is welke informatie in het medisch dossier moet staan. Informatie in het medisch dossier dient een zorgdoel te hebben. Het (medisch) dossier dient altijd de actuele stand van zaken inzake de medicatie te bevatten, het zogenoemde actuele medicatieoverzicht. In het dossier legt de behandelend arts vast dat aan verzorgenden of verpleegkundigen een opdracht verstrekt is voor het toedienen van medicatie x, dosis y, inclusief datum enzovoorts. Dit dossier dient in elk geval bewaard te worden; op deze gegevens zijn de bewaartermijnen van 15 jaar van de Wgbo van toepassing.

In de Wgbo is geen expliciete bepaling opgenomen die specifiek vermeldt dat toedienlijsten bewaard dienen te worden. Toedienlijsten voor verzorging hebben binnen instellingen doorgaans twee hoofddoelen:

- de lijsten zijn allereerst bedoeld als controlemiddel (achteraf) om te kunnen toetsen of de opdracht (van de arts) is uitgevoerd zoals deze is verstrekt;
- de lijsten zijn bedoeld om de overdracht naar in tijd opvolgende verzorgenden mogelijk te maken.

Beide doelen zijn praktische doelen en geen zorgdoelen. Daarmee wordt aangegeven dat de toedienlijsten geen onderdeel van het medisch dossier zijn en dus niet onder de bewaartermijn van 15 jaar vallen.

Het advies van Verenso aan haar leden is dat het wel verstandig is om deze lijsten in elk geval één tot drie maanden te bewaren, zodat een behandelaar kan controleren of de opdracht is uitgevoerd; als checklist of controlemiddel. Daarnaast adviseert Verenso hiervan een korte aantekening op te nemen in het dossier. Dit laatste is overigens geen verplichting, maar

kan zeker helpen om eventuele toekomstige misverstanden of onduidelijkheden te voorkomen.

De kernvraag met argumentatie is door Verenso voorgelegd aan de juridisch medewerkers van de KNMG. Deze hebben in hun overleg besloten dat de toedienlijsten zoals hierboven vermeld een praktisch doel dienen en daarom geen onderdeel van het medisch dossier zijn, dat informatie bevat met een zorgdoel. Tevens gaven zij aan dat zolang de toedienlijsten een doel dienen deze bewaard dienen te blijven. In de praktijk zal de bewaartermijn volgens de KNMG dan ook beperkt zijn.

Hieruit volgt dat Verenso haar leden adviseert te handelen overeenkomstig het hierboven uiteengezette standpunt en de eindverantwoordelijken binnen de organisatie hierover te informeren. De IGZ heeft aangegeven om het bovengenoemde advies van ActiZ, BTN, LOC en VenVN over de bewaartermijn van de toedienlijsten te gaan volgen bij het toezicht in de VVT.

Verenso kan zich niet vinden in deze opstelling en wel om de volgende redenen:

In de Task Force Medicatieveiligheid Care zijn met de deelnemende partijen duidelijke afspraken gemaakt. De aanbeveling van de IGZ in het rapport 'Medicatieveiligheid voor kwetsbare groepen in de langdurige zorg en zorg thuis' (september 2010) om in overleg met andere branche- en beroepsorganisaties voor 2012 een **veldnorm** op te stellen betreffende de bewaartermijn van medicatieoverzichten en toedienlijsten is helaas niet gelukt. Er ligt dus **geen veldnorm** die door de deelnemende partijen wordt ondersteund en die vervolgens door de IGZ kan worden gehanteerd bij het toezicht. Iedere organisatie brengt haar eigen advies uit naar de achterban. In de praktijk betekent dit dat adviezen zeer verschillend zijn (en blijven). De beroepsorganisatie adviseert een bewaartermijn van één tot hooguit drie maanden en adviseert haar leden zich aan dit advies te houden.

Doordat de IGZ op basis van een advies gaat toetsen, verheft zij een advies tot veldnorm en daar heeft Verenso, middels een brief aan de IGZ, bezwaar tegen gemaakt. Het is wachten op een reactie of hiermee het pleit is beslecht.

Correspondentieadres
mdolders@verenso.nl

Voorschrijven van antipsychotica

Wat staat er in Kompas en productinformatie?

Drs. Erna Beers, arts, klinisch farmacoloog i.o.¹

Prof. dr. A. (Toine) C.G. Egberts, ziekenhuisapotheker, farmaco-epidemioloog^{2,3}

Prof. dr. Hubert G.M. Leufkens, apotheker, farmaco-epidemioloog, voorzitter College ter Beoordeling van Geneesmiddelen^{2,4}

Dr. Paul A.F. Jansen, klinisch geriater, klinisch farmacoloog^{1,4}

¹ Afdeling geriatrie en Expertisecentrum Pharmacotherapie bij Ouderen (Ephor), Universitair Medisch Centrum Utrecht, Utrecht

² Afdeling farmaco-epidemiologie en klinische farmacologie, Utrecht Institute for Pharmaceutical Sciences (UIPS), Universiteit Utrecht, Utrecht

³ Afdeling klinische farmacie, Universitair Medisch Centrum Utrecht, Utrecht

⁴ College ter Beoordeling van Geneesmiddelen, 's-Gravenhage

INLEIDING

Oudere patiënten worden vaak uit klinische geneesmiddelenstudies geëxcludeerd vanwege praktische, ethische en methodologische redenen.¹⁻⁶ De gegevens over de effectiviteit en de veiligheid van een geneesmiddel komen daardoor vooral voort uit een jongere populatie. Omdat deze onderzoeksgegevens niet altijd kunnen worden geëxtrapoleerd naar ouderen, kan de balans tussen effectiviteit en veiligheid voor de behandeling bij ouderen anders zijn.²⁻⁷ Vooral voor de kwetsbare ouderen kan dit problemen opleveren en leiden tot ziekenhuisopnames ten gevolge van bijwerkingen of zelfs tot een verhoogde mortaliteit.⁸⁻¹⁰

Gegevens over effectiviteit en veiligheid van een geneesmiddel komen vooral van een jongere populatie

Deze problemen zijn al sinds de jaren '80 een aandachtspunt van de registratieautoriteiten van Amerika (FDA) en Europa (European Medicines Agency, EMA).² In 1994 is de *International Conference on Harmonisation* (ICH)-richtlijn voor ouderen (E7) van kracht geworden, met als doel meer kennis over de effectiviteit en veiligheid van geneesmiddelen bij ouderen te verkrijgen voordat een geneesmiddel op de markt komt.¹¹ Deze richtlijn beschrijft welke studies verricht moeten worden en welke informatie beschikbaar moet zijn voordat het geneesmiddel geregistreerd kan worden. Hoewel het een richtlijn is, moet een farmaceutisch bedrijf sterke argumenten hebben om niet aan de aanbevelingen te voldoen. In de dagelijkse praktijk kijken artsen vooral in het Farmacotherapeutisch Kompas als zij informatie zoeken over een geneesmiddel. De informatie uit het Farmacotherapeutisch Kompas komt uit de samenvatting van de productkenmerken (summaries of product characteristics, SmPCs). De SmPC bevat de officiële basisinformatie voor het veilig en effectief voorschrijven van geneesmiddelen en bevat onder

meer informatie over de indicatie, de dosering, waarschuwingen en contra-indicaties.¹² De fabrikant is verantwoordelijk voor de inhoud van de SmPC, die wordt goedgekeurd door de registratieautoriteit. In Europa is dit de European Medicines Agency (EMA). Ten slotte is er de European public assessment report (EPAR), dat een verslag is van de registratieautoriteit over de bevindingen tijdens het beoordelingsproces van het geneesmiddel. De SmPC en de EPAR zijn gebaseerd op het registratiedossier.

DOEL

In een nog niet gepubliceerde studie¹³ werd gevonden dat ongeveer 50% van de informatie die volgens de ICH-E7-richtlijn beschikbaar moet zijn daadwerkelijk vermeld was in de SmPCs. Om te onderzoeken hoe de informatievoorziening voor het veilig en effectief voorschrijven voor ouderen in het Farmacotherapeutisch Kompas is, worden in deze studie de antipsychotica onderzocht. We kozen voor antipsychotica, omdat deze geneesmiddelen regelmatig worden voorgeschreven aan kwetsbare ouderen, ook in het verpleeghuis.

METHODEN

Inclusie- en exclusiecriteria

De antipsychotica die in 2010 in Nederland vaker dan 1000 keer werden voorgeschreven op basis van prescriptiecijfers (GIPeilingen) in leeftijdscategorie >65 jaar en aripiprazol als relatief nieuw antipsychoticum.

Dataverzameling

De ICH-E7-richtlijn werd als basis gebruikt om te oordelen of de informatie die deze richtlijn vraagt ook daadwerkelijk aanwezig was. Voor dit onderzoek werd de ICH-E7-richtlijn in 19 items samengevat. Onderwerpen die in de ICH-E7-richtlijn worden genoemd, zijn de kenmerken van de studiepopulatie, de klinische ervaring met ouderen, farmacokinetische studies, farmacodynamische/dosis-responsstudies en geneesmiddelinteractiestudies. De 19 items werden zo

Kenmerken van de studiepopulatie
Is duidelijk of deelnemers > 65 jaar zijn geïnccludeerd?
Is duidelijk of deelnemers > 75 jaar zijn geïnccludeerd?
Is duidelijk of er is geëxcludeerd op basis van leeftijd?
Is duidelijk of er is geëxcludeerd op basis van op oudere leeftijd vaak voorkomende comorbiditeit?
Klinische ervaring bij ouderen
Is er informatie over het aantal deelnemers > 65 jaar?
Is er een evaluatie van leeftijdsafhankelijke verschillen in effectiviteit?
Is er een evaluatie van leeftijdsafhankelijke verschillen in dosis?
Is er een evaluatie van leeftijdsafhankelijke verschillen in bijwerkingen?
Farmacokinetische kenmerken
Is duidelijk of het geneesmiddel een normaal of speciaal PK profiel heeft?
Is er informatie over wat voor soort PK studie is gedaan in oudere personen?
Is er een evaluatie van demografische factoren?
Is er een evaluatie van fysiologische factoren?
Is er informatie over de mate van renale klaring van actieve component(en)?
Is er informatie over de mate van hepatische klaring van actieve component(en)?
Is er informatie over patiënten met nierfunctiestoornissen?
Is er informatie over patiënten met leverfunctiestoornissen?
Geneesmiddelinteracties
Is er informatie over de therapeutische breedte?
Is er informatie over de aan- of afwezigheid van een relevant CYP450**-metabolisme?

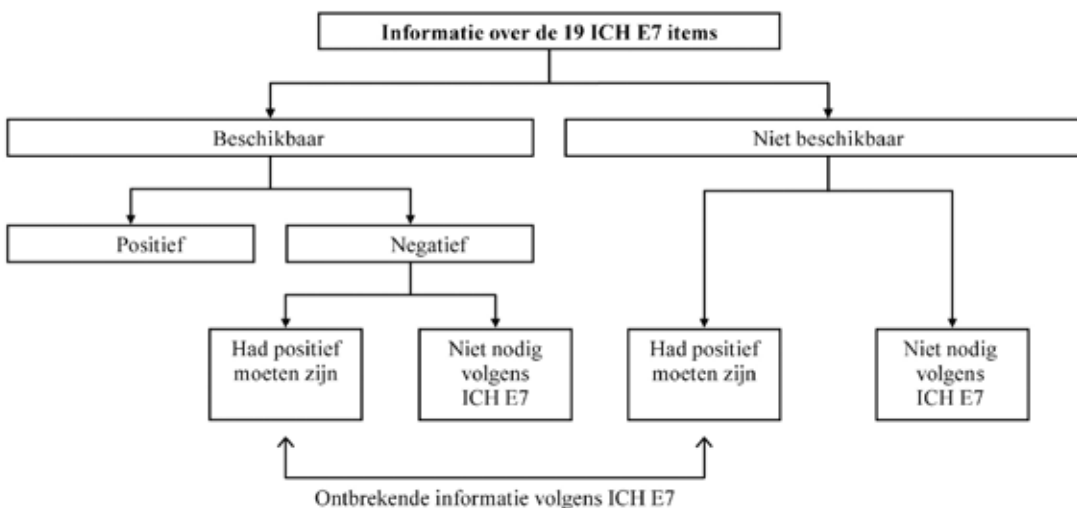
Tabel 1. De 19 items uit de ICH-E7-richtlijn.^{11, 16}

* PK: farmacokinetisch ** CYP450: cytochroom P450 enzym systeem

nodig anders geformuleerd om antwoord te kunnen geven op de vraag of informatie over ouderen beschikbaar was in het Farmacotherapeutisch Kompas en de SmPCs van de geïnccludeerde geneesmiddelen (tabel 1).

De antwoorden op de vragen werden onderverdeeld in aanwezige en ontbrekende informatie (figuur 1). De aanwezige informatie werd vervolgens verdeeld in positieve en negatieve informatie. Dit hield in dat bijvoorbeeld een beschrijving dat ouderen boven 75 jaar geëxcludeerd waren van een studie weliswaar aanwezige, maar negatieve informatie was. De negatieve informatie en de ontbrekende informatie

werden verdeeld in informatie die aanwezig en positief had moeten zijn en niet-noodzakelijke informatie, afhankelijk van de kenmerken van het geneesmiddel volgens de ICH-E7-richtlijn.¹¹ Als bijvoorbeeld in een SmPC stond dat geneesmiddelinteracties niet waren bestudeerd, dan werd dit beoordeeld als aanwezige, negatieve informatie. Voor een geneesmiddel met een systemische werking dat gemetaboliseerd wordt door leverenzymen, geeft de ICH-E7-richtlijn aan dat interactiestudies moeten worden uitgevoerd. In een dergelijk geval werd de informatie beoordeeld als informatie die beschikbaar en positief had moeten zijn. Dit in tegenstelling tot een lokaal werkend geneesmiddel, waarbij deze informatie niet noodzakelijk is.



Figuur 1. Verdeling van aanwezige en ontbrekende informatie

RESULTATEN

De geïncludeerde geneesmiddelen waren haloperidol, pimperon, risperidon, olanzapine, quetiapine, zuclopentixol, clozapine, pimozide en aripiprazol. Figuur 2a toont de beschikbare, positieve informatie in het Farmacotherapeutisch Kompas en de SmPC aan, figuur 2b de volgens de ICH-E7-richtlijn ontbrekende informatie. In totaal was 26% van de informatie over de items uit de ICH E7 positief in het Farmacotherapeutisch Kompas (SmPC 53%). Van de relevante informatie over ouderen ontbrak 70% in het Farmacotherapeutisch Kompas en 44% in de SmPC.

In het Farmacotherapeutisch Kompas staat niet beschreven of ouderen zijn onderzocht

De kenmerken van de studiepopulatie worden in het Farmacotherapeutisch Kompas helemaal niet genoemd, terwijl deze informatie in 14% van de SmPCs aanwezig is. Het staat in het Farmacotherapeutisch Kompas dus niet beschreven of ouderen zijn onderzocht en of er in de klinische studies werd geëxcludeerd op basis van leeftijd en comorbiditeit. De klinische ervaring met ouderen wordt in de helft van de onderzochte antipsychotica beschreven, zowel in het Farmacotherapeutisch Kompas als in de SmPC. Dit betreffen opmerkingen over dosisaanpassingen voor ouderen en beschrijvingen welke bijwerkingen bij ouderen optreden. In geval van de antipsychotica is dat de verhoogde kans op cerebrovasculaire aandoeningen en mortaliteit bij ouderen met dementie. 14% van de aanbevolen farmacokinetische kenmerken werden beschreven in het Farmacotherapeutisch Kompas (SmPC 61%). De mate van renale en hepatische klaring werd in 33% respectievelijk 67% van de antipsychotica in het Farmacotherapeutisch Kompas beschreven. Informatie over dosisaanpassingen bij nier- en leverinsufficiëntie werd wel genoemd, maar in de meeste gevallen niet bij welke mate van insufficiëntie. Informatie over de therapeutische breedte van een geneesmiddel wordt niet beschreven in het Farmacotherapeutisch Kompas; in 56% van de onderzochte SmPCs was dit wel het geval. Als een geneesmiddel wordt

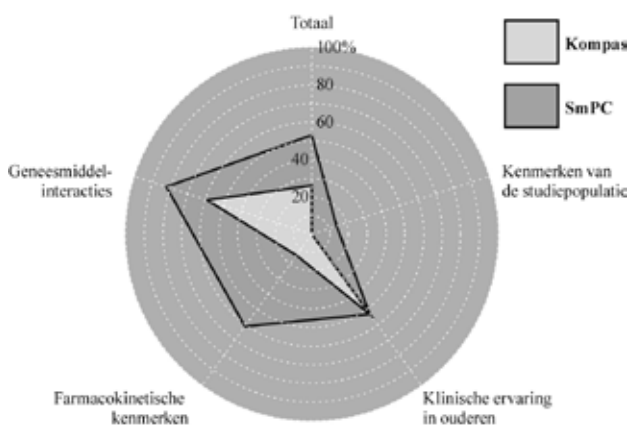
gemetaboliseerd door een CYP450-enzym, wordt dit in het Farmacotherapeutisch Kompas meestal wel vermeld, maar niet in alle gevallen. De geneesmiddelinteracties stonden in alle gevallen vermeld in het Farmacotherapeutisch Kompas. Of deze informatie uit gerichte studies, uit in vitro-studies of uit ervaringen met gerelateerde geneesmiddelen was verkregen, was niet duidelijk.

DISCUSSIE

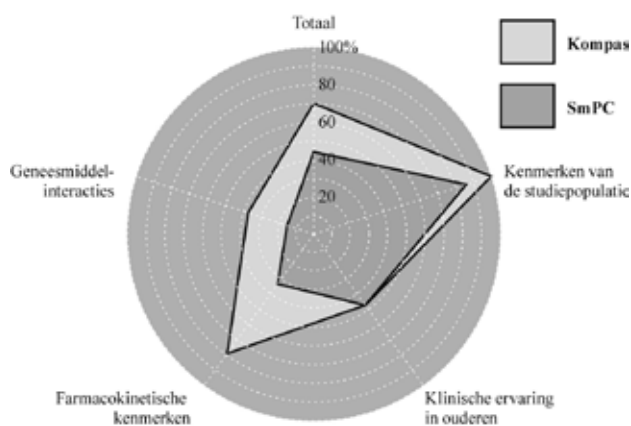
Uit deze studie blijkt dat informatie over ouderen met betrekking tot veel gebruikte antipsychotica in beperkte mate te vinden is in het Farmacotherapeutisch Kompas (26%) en iets beter in de SmPCs (53%). Zowel in het Farmacotherapeutisch Kompas als in de SmPC wordt bij de helft van de onderzochte antipsychotica de klinische ervaring met ouderen beschreven. Vooral informatie over de farmacokinetische kenmerken van een geneesmiddel staan beter beschreven in de SmPC dan in het Farmacotherapeutisch Kompas. Informatie over welke ouderen zijn geïncludeerd in de klinische studies waren in het Farmacotherapeutisch Kompas in geen van de teksten te vinden. Deze informatie ontbrak bij 86% van de SmPCs. Voorschrijvers kunnen dus uit geen van beide bronnen een beeld halen van de verschillen of overeenkomsten tussen de studiepopulatie en de (kwetsbare) oudere patiënt in de dagelijkse praktijk.

In een nog niet gepubliceerde studie naar 53 recent geregistreerde geneesmiddelen die geïndiceerd zijn voor ouderen³, kwamen vergelijkbare percentages naar voren. Ook bij nieuwe geneesmiddelen is het dus moeilijk een beeld te vormen of de kwetsbare oudere patiënt is onderzocht in de klinische studies. Veel informatie (70% van de ICH-E7 items) bleek wel aanwezig te zijn in de European public assessment reports (EPARs). Een deel van de informatie uit het registratiedossier staat in de EPAR. Zodoende kon geconcludeerd worden dat veel van de items uit de ICH-E7-richtlijn wel zijn onderzocht, maar dat de informatie niet in de SmPC wordt beschreven.

Een manier om een beeld te krijgen van welke patiënten zijn onderzocht en hoe sterk de evidence is voor de effectiviteit en de veiligheid van geneesmiddelen bij oudere



Figuur 2a. Aanwezige, positieve informatie



Figuur 2b. Ontbrekende informatie, die positief had moeten zijn volgens de ICH E7 richtlijn

patiënten, is de tekst van de evidence-based geneesmiddelenrapporten voor kwetsbare ouderen (www.ephor.nl).

Ook bij nieuwe geneesmiddelen is het moeilijk een beeld te vormen of de kwetsbare oudere patiënt is onderzocht

De eerste rapporten zijn in 2008 uitgebracht, omdat 'in het huidige Farmacotherapeutisch Kompas op dit moment onvoldoende handvatten aanwezig zijn voor het maken van verantwoorde geneesmiddelenkeuzes bij kwetsbare oudere patiënten. Door de Commissie Farmaceutische Hulp (CFH) van het College voor zorgverzekeringen (CVZ) en de redactie van het Farmacotherapeutisch Kompas is aangegeven dat het wenselijk is een formularium geriatricie op te stellen.' Voor alle geneesmiddelgroepen worden beoordelingen geschreven op basis van de aanwezige literatuur, met als conclusie een overzicht welke geneesmiddelen per groep de voorkeur hebben bij de kwetsbare oudere patiënt^{14, 15} (zie ook www.ephor.nl). Ook voor de antipsychotica is een dergelijke beoordeling gemaakt. Daaruit blijkt dat voor haloperidol, olanzapine en risperidon de meeste evidence bestaat voor een effect in de behandeling van een delier en voor gedragsproblemen bij dementie (BPSD). Wel wordt

bij haloperidol en risperidon gewaarschuwd voor extrapyramidale bijwerkingen en bij olanzapine voor anticholinerge effecten (tabel 2). Clozapine neemt een aparte positie in, omdat het alleen is geïndiceerd voor de behandeling van delier en BPSD bij de ziekte van Parkinson of Lewy-body-dementie. Gezien de potentieel ernstige bijwerking granulocytopenie, waarvoor frequente bloedbeeldcontrole noodzakelijk is, en het sterke anticholinerge effect van het middel, is het beter om het niet voor andere indicaties aan oudere patiënten voor te schrijven. Overigens wordt het geneesmiddelenrapport van de antipsychotica, dat stamt uit 2008, momenteel gereviseerd.¹⁵ Binnenkort zal de nieuwe versie te vinden zijn op www.ephor.nl.

CONCLUSIE

In het Farmacotherapeutisch Kompas is de informatie voor het veilig en effectief voorschrijven aan de oudere patiënt zeer beperkt aanwezig. In de SmPC is deze in grotere mate aanwezig. Echter, uit beide bronnen komt geen compleet beeld naar voren wat de evidence is voor de oudere patiënt. In de evidence-based geneesmiddelenrapporten voor kwetsbare ouderen van Epor staat deze evidence-based informatie wel, samen met een gericht advies dat voor dagelijks gebruik ingezet kan worden.

Geneesmiddel	Advies delirium	Advies BPSD	Verantwoording/opmerkingen
Aripiprazol	Wit	Wit	Evidence voor effectiviteit, echter weinig ervaring
Clozapine	Groen/Oranje	Groen/Oranje	Alleen geïndiceerd voor behandeling van delier en BPSD bij M. Parkinson of Lewy body dementie (groen). Frequentie bloedbeeldcontrole noodzakelijk, sterke anticholinerge werking (oranje voor overige populatie)
Haloperidol	Groen	Groen	Evidence voor effectiviteit, NB extrapyramidale verschijnselen
Olanzapine	Groen	Groen	Evidence voor effectiviteit, NB sterk anticholinerg effect
Paliperidon	Wit	Wit	Onvoldoende evidence bij ouderen
Pimozide	Wit	Wit	NB QT-tijd verlenging
Pipamperon	Wit	Wit	Beperkte evidence voor effectiviteit, NB EPS
Quetiapine	Wit	Wit	Beperkte evidence voor effectiviteit
Risperidon	Groen	Groen	Evidence voor effectiviteit, NB extrapyramidale verschijnselen
Zuclopentixol	Wit	Wit	

Tabel 2. Overzicht advies antipsychotica evidence-based geneesmiddelenrapporten voor kwetsbare ouderen.¹⁵

Groen: Het geneesmiddel heeft positieve overwegingen ten opzichte van de andere geneesmiddelen binnen de groep voor toepassing bij de kwetsbare oudere patiënt.

Wit: Het geneesmiddel heeft geen duidelijke voor- of nadelen ten opzichte van de meeste andere geneesmiddelen binnen de groep, waardoor dit geneesmiddel met voorzichtigheid moet worden toegepast bij de kwetsbare oudere patiënt.

Oranje: Het geneesmiddel heeft sterk negatieve overwegingen ten opzichte van andere geneesmiddelen binnen de groep, waardoor niet geadviseerd voor toepassing bij de kwetsbare oudere patiënt.

LITERATUUR

1. Bartlett C, Davey P, Dieppe P, Doyal L, Ebrahim S, Egger M. Women, older persons, and ethnic minorities: factors associated with their inclusion in randomised trials of statins 1990 to 2001. *Heart* 2003; Mar;89(3):327-8.
2. Cherubini A, Del Signore S, Ouslander J, Semla T, Michel JP. Fighting against age discrimination in clinical trials. *J Am Geriatr Soc* 2010; 09;58(9):1791-6.
3. Dodd KS, Saczynski JS, Zhao Y, Goldberg RJ, Gurwitz JH. Exclusion of older adults and women from recent trials of acute coronary syndromes. *J Am Geriatr Soc* 2011; Mar;59(3):506-11.
4. McMurdo ME, Witham MD, Gillespie ND. Including older people in clinical research. *BMJ* 2005; Nov 5;331(7524):1036-7.
5. McMurdo ME, Roberts H, Parker S, Wyatt N, May H, Goodman C, et al. Improving recruitment of older people to research through good practice. *Age Ageing* 2011; Nov;40(6):659-65.
6. Witham MD, McMurdo ME. How to get older people included in clinical studies. *Drugs Aging* 2007;24(3):187-96.
7. Limb M. Excluding older patients from trials is "bad science," conference hears. *BMJ* 2011; Sep 29;343:d6305.
8. Leendertse AJ, Egberts AC, Stoker LJ, Bemt PM van den, HARM Study Group. Frequency of and risk factors for preventable medication-related hospital admissions in the Netherlands. *Arch Intern Med* 2008; 09/22;168(17):1890-6.
9. Pirmohamed M, James S, Meakin S, Green C, Scott AK, Walley TJ, et al. Adverse drug reactions as cause of admission to hospital: prospective analysis of 18 820 patients. *BMJ* 2004; Jul 3;329(7456):15-9.
10. Carrasco-Garrido P, Andres LA de, Barrera VH, Miguel GA de, Jimenez-Garcia R. Trends of adverse drug reactions related-hospitalizations in Spain (2001-2006). *BMC Health Serv Res* 2010; Oct 13;10:287.
11. International conference on harmonization of technical requirements for registration of pharmaceuticals for human use (ICH) topic E7 - Note for guidance on studies in support of special populations: geriatrics (CPMP/ICH/379/95). Available at: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2009/09/WC50002875.pdf. Accessed 04/13, 2012.
12. A guideline on summary of product characteristics. Available at: http://ec.europa.eu/health/files/eudralex/vol-2/c/smpc_guideline_rev2_en.pdf. Accessed 04/13, 2012.
13. Beers E, Egberts ACG, Leufkens HGM, Jansen PAF. Information about appropriate prescribing for older people in the product information of recently approved medicines Submitted;
14. Huisman-Baron M, Veen L van der, Jansen PA, Roon EN van, Brouwers JR, Marum RJ van. Criteria for drug selection in frail elderly persons. *Drugs Aging* 2011; 05/01;28(1170-229; 1170-229; 5):391-402.
15. Veen L van der, Huisman-Baron M, Marum RJ van, Roon EN van, Jansen PAF, Brouwers JRB. Ontwikkeling Formularium Geriatrie - ['Geneesmiddelbeoordeling voor de kwetsbare oudere patiënt in het Farmacotherapeutisch Kompas']. ; 2008.
16. Adequacy of guidance on the elderly regarding medicinal products for human use. Available at: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2010/01/WC500049541.pdf. Accessed 04/13, 2012.

Correspondentieadres
e.beers@umcutrecht.nl

SAMENVATTING

Deze studie richt zich op de beschikbaarheid van informatie over de veiligheid en effectiviteit van antipsychotica bij ouderen in het Farmacotherapeutisch Kompas (FK), in vergelijking met de officiële productinformatie (SmPC). De geïncludeerde antipsychotica werden in 2010 vaker dan 1000 keer voorgeschreven aan oudere patiënten (haloperidol, pipamperon, risperidon, olanzapine, quetiapine, zuclopentixol, clozapine, pimozide); ook het relatief nieuwe aripiprazol werd geïncludeerd. De benodigde informatie over ouderen kwam uit de internationale ICH E7-richtlijn voor studies bij geriatrische patiënten.

Het Farmacotherapeutisch Kompas vermeldde 26% van deze benodigde informatie (SmPC 53%). Van de relevante informatie over ouderen ontbrak 70% in het Farmacotherapeutisch Kompas (SmPC 44%). In het Farmacotherapeutisch Kompas stond in geen van de gevallen beschreven of ouderen waren onderzocht. Uit het Farmacotherapeutisch Kompas en de SmPC komt niet duidelijk naar voren wat de evidence is bij de oudere patiënt. Om dit gemis op te vullen, voegt Ephor evidence-based informatie toe aan het Kompas.

SUMMARY

This study investigated the availability of information about safety and efficacy of antipsychotic drugs (APDs) in older people in the Farmacotherapeutisch Kompas, compared to the official product information (SmPC). The included APDs had been prescribed more than 1000 times to older persons in 2010 (haloperidol, pipamperon, risperidon, olanzapine, quetiapine, zuclopentixol, clozapine, pimozide); the relatively new APD aripiprazole was included as well. The required information about older people was extracted from the ICH E7 guideline for studies in support of the geriatric population.

The Farmacotherapeutisch Kompas described 26% of the required information (SmPC 53%). Relevant information about older patients was lacking in 70% in the Farmacotherapeutisch Kompas (SmPC 44%). The Farmacotherapeutisch Kompas did not describe whether older people had been investigated. The Farmacotherapeutisch Kompas and the SmPC do not give a clear view on the evidence in older people. To fill the gap, Ephor adds evidence-based information to the Farmacotherapeutisch Kompas.

Leergang Ouderengeneeskunde

6 september	Arts en Recht (Boerhaave Nascholing)
13 september	Ethiek en Spiritualiteit (PAO Heyendael)
20 september	Vorderingen specialisme ouderengeneeskunde (Boerhaave Nascholing)
27 september	Cicero symposium: Zorg om vrijheid (Gerion)
1 november	KNO en Oogheelkunde (Boerhaave Nascholing)
19 - 23 november	Basiscursus Palliatieve Zorg specialisten ouderengeneeskunde (Leerhuizen Palliatieve Zorg) <i>Palliatieve zorg is de zorg die het lijden probeert te verlichten van patiënten, hun naasten en van de betrokken hulpverleners. Zorg die nodig is opdat ruimte ontstaat voor dat wat essentieel is: het leven op een eigen wijze afronden en afscheid nemen van dat wat belangrijk is. Er wordt ingegaan op de verlichting van symptomen en op de randvoorwaarden die nodig zijn om deze zorg goed te organiseren. Ethiek, communicatie en aandacht voor tijdig anticiperen, duidelijke coördinatie en continuïteit van de (vaak intensieve) zorg zijn hierbij kernaspecten.</i>
14 december 2012	'We kunnen nog zeker iets voor u doen!' Mogelijkheden in de palliatieve zorg bij de oudere patiënt met kanker (PAO Heyendael) <i>Wanneer ouderen kanker hebben of krijgen is de huisarts of specialist ouderengeneeskunde geneigd om de patiënt door te sturen. Deze cursus geeft u handvatten in de begeleiding van deze groeiende patiëntengroep. Zo zijn er, ook al zijn het palliatieve ingrepen, meer mogelijkheden dan vaak wordt verondersteld. Samen met oncologen gaat u aan de hand van casuïstiek met elkaar in gesprek: Wat kan wel nog, en wat niet meer?</i>
14 maart 2013	Farmacotherapie in het verpleeghuis* (PAO Heyendael) <i>Eendaagse cursus die u helpt bij het toedienen, op- en afbouwen van geneesmiddelen bij oudere patiënten. Hoe kunt u geneesmiddelen afbouwen, wat zijn de bijwerkingen van vaak voorkomende geneesmiddelen en hoe werken ze op elkaar in? Aan de hand van Evidence Based modellen gaat u aan de slag met real-life casuïstiek en krijgt u o.a. door internisten en apothekers inleidingen over effectief en efficiënt geneesmiddelenbeleid. De cursus is bedoeld voor specialisten ouderengeneeskunde, huisartsen, geriateren en apothekers.</i>

*De titel van deze cursus is nog onder voorbehoud.



Rationeel voorschrijven bij ouderen

Innovatie in farmacotherapieonderwijs

Drs. Carolina J.P.W. Keijsers, klinisch geriater i.o., klinisch farmacoloog i.o.^{1,2}

Dr. Paul A.F. Jansen, klinisch geriater, klinisch farmacoloog^{1,2}

Prof. dr. Dick J. de Wildt, hoogleraar medische farmacologie³

Prof. dr. Jacobus R.B.J. Brouwers, hoogleraar farmacotherapie en klinische farmacie, klinisch farmacoloog²

¹ Universitair Medisch Centrum Utrecht, afdeling Klinische Geriatrie

² Expertisecentrum Pharmacotherapie bij Ouderen (Ephor)

³ Universitair Medisch Centrum Utrecht, afdeling Neurowetenschappen en Farmacologie

INLEIDING

Gedegen kennis van de farmacotherapie is nodig om therapie op maat te leveren. Gebrekkige kennis van farmacotherapie bij voorschrijvers wordt als een belangrijke oorzaak van vermijdbare medicatiefouten gezien.¹ Foutieve voorschriften kunnen ook veroorzaakt worden door een onrustige werksomgeving of onduidelijke overdracht van medicatiegegevens.² Met name net afgestudeerde dokters maken relatief veel voorschrijffouten.³ Het voorschrijven aan ouderen is een complexe taak.³ Oude patiënten lopen het meeste risico in het voorschrijfproces mede door onvoldoende kennis van de gerontofarmacologie.²

Een factor die dit probleem mogelijk heeft versterkt, is de ontwikkeling binnen het geneeskundeonderwijs. In de laatste decennia is het geneeskundeonderwijs sterk gewijzigd, van een basisvak georiënteerd curriculum met veelal colleges naar een probleem- of casusgestuurd onderwijs met veelal onderwijs in werkgroepen.^{1,4} Hierdoor zijn basisvakken zoals farmacologie volledig geïntegreerd geraakt of als apart vak uit het curriculum verdwenen.^{1,2,5} Als gevolg hiervan is de basis-kennis bij geneeskundestudenten afgenomen.⁶

Farmacotherapie bij ouderen kan worden verbeterd door beter onderwijs

Wereldwijd is het probleem van het gebrek aan kennis bij voorschrijvers onderstreept en in toenemende mate ontplooiën zich initiatieven voor het verbeteren van het farmacologie- en farmacotherapieonderwijs. De nadruk ligt hierbij op 'evidence-based' onderwijs. Onderwijs moet aantoonbare kwaliteit hebben en toetsbaar zijn op het niveau van kennis van de artsen, maar ook op de kwaliteit van de geleverde patiëntenzorg.⁷ In welke mate er al 'evidence-based' onderwijs beschikbaar is of ontwikkeld wordt, wordt in dit artikel besproken.

HUIDIGE STAND VAN ZAKEN

Ondanks het feit dat 'evidence-based' onderwijs in opkomst is, is de invloed hiervan nog niet zichtbaar op het farmacologieonderwijs voor de geriatrische patiënt. Dit is in contrast met algemeen farmacologieonderwijs, dat in toenemende mate onderzocht wordt en ook in medische curricula zichtbaar is.^{8,9} Een recente review toont dat geriatrisch farmacologisch onderwijs nog weinig plaats heeft in medische curricula en dat weinig onderwijsmethoden evidence-based zijn.⁹ Een duidelijke 'best practice' voor geriatrisch farmacologisch onderwijs is in de literatuur nog niet beschreven, ondanks de noodzaak voor beter farmacologie- en farmacotherapieonderwijs betreffende de oudere patiënt. Een pasklare oplossing hoe u uzelf en anderen farmacotherapie bij ouderen kan aanleren is er dus niet. Desondanks zijn er wel een aantal beproefde farmacologie(onderwijs)methoden die farmacologische en farmacotherapeutische vaardigheden kunnen verbeteren. Hieronder volgt een uiteenzetting.

NIEUWE ONTWIKKELINGEN

Rationeel voorschrijven: de 6-step-methode

Eén van de onderwijsmethoden voor farmacotherapieonderwijs is de 6-step, afgeleid van de 'WHO-guide for good prescribing'.¹⁰ Deze methode wordt gezien als een evidence-based onderwijsmethode^{8,11} en wordt tegenwoordig onderwezen aan een groot deel van Nederlandse en Vlaamse studenten geneeskunde/medische wetenschappen. Zowel coassistenten als net afgestudeerde artsen zullen deze methoden dus aangeleerd hebben om een recept te schrijven. In zes stappen worden de belangrijke gedachten rondom het voorschrijven expliciet gemaakt (figuur 1).¹⁰

Pscribe

De 6-step-methode is ook de basis van het e-learningprogramma Pscribe (www.pscribe.nl). Pscribe is ontwikkeld op de afdeling klinische farmacologie UMC Groningen (A. van Doorn) en is inmiddels geïntegreerd in bijna alle medische curricula en curricula van farmaciestudenten in Nederland

<i>Stap 1 probleemstelling:</i>	Stel hierbij de werkdiagnose vast in termen van ernst, oorzaak en mogelijke gevolgen. Evalueer daarnaast de bestaande therapieën voor het probleem.
<i>Stap 2 behandelgoal:</i>	Hierbij wordt het doel van de behandeling gekozen: curatief, symptomatisch, preventief of palliatief.
<i>Stap 3 behandelopties:</i>	Er wordt een keuze gemaakt voor de niet-medicamenteuze en medicamenteuze behandelopties. Bij medicamenteuze opties wordt gekozen op basis van Evidence Based Medicine, standaarden, etc. Er wordt gekozen voor één groep medicijnen waarvan het werkingsmechanisme wordt nagegaan. Uit deze groep wordt een geregistreerd middel geselecteerd en wordt Number Needed to Treat (NNT), eventueel Number Needed to Harm (NNH), Time Until Benefit en farmacokinetiek nagegaan.
<i>Stap 4 controleer of keuze geschikt is voor specifieke patiënt:</i>	Bij deze stap gaat men na of het middel geschikt is voor uw specifieke patiënt (contra-indicaties, interacties met voedsel/andere geneesmiddelen, bijwerkingen, waarschuwingen, special populations) en wordt een keuze gemaakt voor de juiste toedieningsvorm en -weg, dosering.
<i>Stap 5 recept en patiënteninformatie:</i>	Er wordt een recept geschreven welke ten minste de volgende informatie bevat: naam patiënt en geboortedatum, naam arts en paraaf, datum, R/naam medicijn, hoeveelheid af te leveren geneesmiddel en informatie voor op het etiket. De patiënt wordt geïnformeerd over niet-medicamenteuze en medicamenteuze therapie (gewenste werking, mogelijke bijwerkingen, inname-instructie).
<i>Stap 6 follow-up:</i>	Er wordt een plan voor follow-up gemaakt waarbij werking, bijwerking en therapietrouw worden gecontroleerd op een afgesproken tijdstip. Ook moet worden aangegeven welke (fysiologische, biochemische) parameters moeten worden gemeten om deze controle te kunnen effectueren.
Door deze zes stappen te doorlopen kan een rationele medicatiekeuze tot stand komen.	

Figuur 1. De 6-step-methode voor rationeel voorschrijven.

en Vlaanderen. In dit programma komen de studenten stap voor stap tot een rationele medicatiekeuze. Per stap of achteraf krijgen de studenten feedback op hun gemaakte keuzes.

Onderwijs over farmacotherapie bij ouderen

Vanzelfsprekend kan ook bij ouderen de 6-step, als basis voor rationeel voorschrijven, per medicijn worden toegepast. Ondanks dat er geen evidence-based onderwijs is voor farmacotherapie bij ouderen, zijn er wel een aantal bruikbare methoden beschreven voor het verbeteren van farmacotherapie welke in een onderwijssetting kunnen worden ingezet.

Er is een Nederlandse methode voor het verbeteren van polyfarmacie, de STRIP (Systematic Tool to Reduce Inappropriate Prescribing), welke ook is opgenomen in de multidisciplinaire richtlijn 'Polyfarmacie bij ouderen' die recent is verschenen. Deze is gebaseerd op de POM (Polyfarmacie Optimalisatie Methode, Drenth-van Maanen et al)¹² en GIVE-methode (Gebruik-Indicatie-Veiligheid-Effectiviteit, Leendertse et al)¹³ en wordt in het artikel van Drenth-van Maanen et al. elders in dit tijdschrift beschreven. In het e-learningprogramma Pscribe wordt een polyfarmaciemodule toegevoegd gebaseerd op de POM-methode. Zie voor informatie de website van Ephor (www.ephor.nl). Er is een aantal aanbevelingen te maken waaraan nieuw te ontwikkelen onderwijs over voor-

schrijven bij ouderen zou moeten voldoen. Onderwerpen kunnen het beste gekozen worden door ze te relateren aan de bekende risicofactoren voor onjuiste medicatie bij ouderen namelijk: polyfarmacie, aanpassingen bij nierfunctie-

De invloed van evidence-based onderwijs is nog niet zichtbaar in het onderwijs in de gerontofarmacologie

stoornissen en het voorkomen van oneigenlijk gebruik van psychofarmaca.⁹ Daarnaast lijkt onderwijs dat wordt aangeboden met herhaling, geïntegreerd in andere disciplines en met een klinische relevantie bijvoorbeeld in de vorm van casuïstiek, de meeste kans van slagen te hebben.⁹

INSTRUMENTEN ONDERWIJSPRAKTIJK

In de dagelijkse praktijk zijn er veel specialisten ouderengeneeskunde die a(n)ios of coassistenten begeleiden. De 6-step en STRIP zijn twee methoden die relatief makkelijk te onderwijzen zijn. Een aantal praktische downloads van de hierboven beschreven (onderwijs)methoden is vrij verkrijgbaar op de website van het Expertisecentrum voor Pharmacotherapie bij Ouderen: www.ephor.nl.

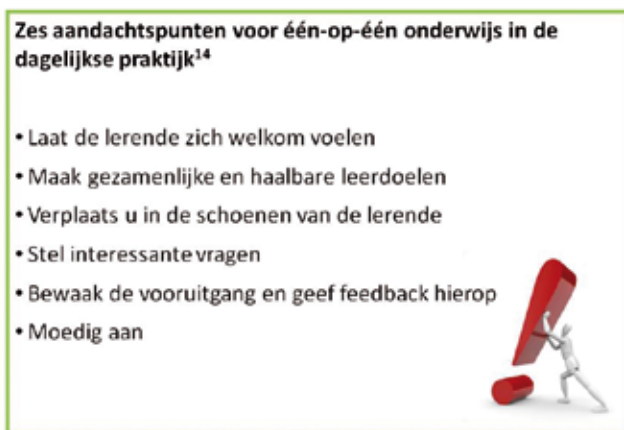
Onderwijs is echter meer dan een onderwijsmethode alleen, het succes hangt af van vele contextuele factoren zoals bijvoorbeeld de sociale context van het leren.⁸ Voor onderwijs geldt vaak: het is de toon die de muziek maakt. De vorm is

De 6-step is een veel gebruikte methode in het farmacotherapieonderwijs

daarbij minstens zo belangrijk als de inhoud. Belangrijk is dus ook om algemene onderwijsprincipes toe te passen, zoals die van één-op-één-onderwijs, ook bij farmacotherapieonderwijs. Zes aandachtspunten voor één-op-één-onderwijs zijn: zorg dat degene zich welkom voelt, maak gezamenlijke en haalbare leerdoelen, verplaats u in de schoenen van de lerende, stel interessante vragen, bewaak de vooruitgang en geef feedback hierop en tot slot, moedig aan.¹⁴ (figuur 2)

TOEKOMST

In de komende jaren zal hard gewerkt worden aan het verbeteren van het farmacologie- en farmacotherapieonderwijs betreffende geriatrische patiënten. Het Expertisecentrum Pharmacotherapie bij Ouderen (Ephor) heeft als één van de doelen om dit onderwijs te ontwikkelen en te onderzoeken. Binnen het Utrechtse geneeskunde curriculum worden de effecten van de 6-step onderzocht waarbij een deel van de studenten dit via de Pscribe-omgeving aangeboden krijgt.



Figuur 2. Aandachtspunten voor één-op-één-onderwijs in de dagelijkse praktijk.

De effectiviteit van de polyfarmaciemodule binnen Pscribe wordt onderzocht. Er wordt gewerkt aan nascholingsmodules voor artsen, apothekers en verpleegkundigen. Naar verwachting zal er dus zeker evidence-based onderwijs komen over farmacotherapie bij de oudere patiënt.

Specialisten ouderengeneeskunde en klinisch gerieters moeten daarnaast de handen ineen slaan om het onderwijs aan studenten geneeskunde op het gebied van de ouderengeneeskunde te verbeteren. In elk medisch curriculum moet naar een verplicht coassistentenschap ouderengeneeskunde worden gestreefd, waarin de aspecten van de veran-

derde farmacologie en farmacotherapie bij ouderen ruim aan bod dienen te komen.

CONCLUSIE

Er is een duidelijke noodzaak voor verbetering van het onderwijs aan studenten geneeskunde en farmacie in de farmacologie en farmacotherapie in het algemeen en zeker bij ouderen. Evidence-based onderwijs is schaars maar beproefde methoden zijn de 6-step voor het voorschrijven in het algemeen en de STRIP specifiek voor de geriatrische patiënt. Beide methoden kunnen behulpzaam zijn bij het voorschrijven in de dagelijkse praktijk en studenten geneeskunde zijn al getraind in de 6-step methode. Via e-learning kan met behulp van Pscribe het rationeel voorschrijven worden geoe-

Met Pscribe kan het rationeel voorschrijven worden geoefend

fenf en er zal dit jaar een module polyfarmacie beschikbaar komen. Beide zullen nog worden getoetst op effectiviteit. In de nabije toekomst zal worden gewerkt aan evidence-based nascholingsmodules op het gebied van farmacologie en farmacotherapie bij ouderen voor specialisten, apothekers en verpleegkundigen en verzorgenden. Het uiteindelijke doel moet zijn om de farmacotherapeutische zorg van de oudere patiënt te optimaliseren door het verbeteren van het onderwijs over farmacotherapie bij ouderen.

LITERATUUR

1. Likić R, Maxwell SR. Prevention of medication errors: Teaching and training. *Br J Clin Pharmacol.* 2009;67(6):656-661.
2. Agrawal A, Aronson JK, Britten N, Ferner RE, Smet PA de, Fialova D, Fitzgerald RJ et al. Members of EMERGE, Erice Medication Errors Research Group, Medication errors: Problems and recommendations from a consensus meeting. *Br J Clin Pharmacol.* 2009;67(6):592-598.
3. Aronson JK, Henderson G, Webb DJ, Rawlins MD. A prescription for better prescribing. *BMJ.* 2006;333(7566):459-460.
4. Wood DF. Problem based learning. *BMJ.* 2003;326(7384):328-330.
5. Maxwell S, Walley T, BPS Clinical Section Committee. Teaching safe and effective prescribing in UK medical schools: A core curriculum for tomorrow's doctors. *Br J Clin Pharmacol.* 2003;55(6):496-503.
6. Keijsers CJ, Custers EJ, Cate OT ten. A new, problem oriented medicine curriculum in utrecht: Less basic science knowledge. *Ned Tijdschr Geneesk.* 2009;153:B400.
7. Harden RM, Grant J, Buckley G, Hart IR. Best evidence medical education. *Adv Health Sci Educ Theory Pract.* 2000;5(1):71-90.
8. McLellan L, Tully MP, Dornan T. How could undergraduate education prepare new graduates to be safer prescribers? *Br J Clin Pharmacol.* 2012.

9. Keijsers CJ, Hensbergen L van, Jacobs L, Brouwers JR, Wildt DJ de, Cate OT ten, Jansen PA. Geriatric pharmacology and pharmacotherapy education for health professionals and students: A systematic review. *Br J Clin Pharmacol.* 2012. Mar 15. doi: 10.1111/j.1365-2125.2012.04268.x.
10. Vries TPGM de, Henning RH, Hogerzeil HV, Fresle DA. Guide to good prescribing. A practical manual. <http://apps.who.int/medicinedocs/pdf/whozip23e/whozip23e.pdf>
11. Ross S, Loke YK. Do educational interventions improve prescribing by medical students and junior doctors? A systematic review. *Br J Clin Pharmacol.* 2009;67(6):662-670.
12. Drenth-van Maanen AC, Marum RJ van, Knol W, Linden CM van der, 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(8):687-701.
13. Leendertse AJ, Koning FH de, Goudswaard AN, Jonkhoff AR, Bogert SC van den, Gier HJ de, Egberts TC, et al. 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.
14. Gordon J. ABC of learning and teaching in medicine: One to one teaching and feedback. *BMJ.* 2003;326(7388):543-545.

Correspondentieadres

c.j.p.w.keijsers-2@umcutrecht.nl

SAMENVATTING**Inleiding**

De noodzaak voor het verbeteren van onderwijs over farmacotherapie bij ouderen wordt wereldwijd onderstreept. Evidence-based onderwijs over farmacologie en farmacotherapie bij ouderen ontbreekt echter nog.

Onderwijsmethoden

De WHO 6-step-methode is een bewezen onderwijsmethode voor rationele farmacotherapie in het algemeen en is ook geschikt voor ouderen. E-learningprogramma Pscribe is daarop gebaseerd en is onderdeel van de meeste medische en farmacie curricula. De STRIP-methode voor het optimaliseren van polyfarmacie is effectief gebleken in de praktijk en kan ook onderwezen worden. Een coschap ouderengeneeskunde zou de kennis van de gerontofarmacologie van basisartsen kunnen verbeteren. In het geval van één-op-één-leersituaties gelden een aantal specifieke aandachtspunten. Onderzoek naar effectiviteit van onderwijs over gerontofarmacologie is gaande.

Conclusie

Er is een aantal bruikbare methoden voor de dagelijkse onderwijspraktijk over farmacotherapie bij ouderen. Door het onderzoeken en verbeteren van het onderwijs kan uiteindelijk de farmacotherapeutische zorg van de oudere patiënt geoptimaliseerd worden.

SUMMARY**Introduction**

The need to improve education on pharmacology and pharmacotherapy for elderly is a worldwide issue. However, evidence-based education on the topic is lacking.

Educational methods

The WHO 6-step is a evidence-based method for pharmacotherapy in general and can also be used for older patients. E-learning program Pscribe is based on it and is implemented in most medical and pharmacy curricula. The STRIP, a method to review polypharmacy, is proven to be effective in practice and can be used for education. A clerkship on geriatrics can help to improve junior doctors' knowledge. With education in a one-on-one setting some focus points should be concerned. The effectiveness of several educational methods will be studied in the near future.

Conclusion

Some useful methods for education on geriatric pharmacotherapy in daily practice are available. In the end, by studying and improving the education the pharmacotherapeutic care of older patients can be improved.

Ouderengeneeskunde 2.0

Lonneke Schuurmans

In deze rubriek nieuws en wetenswaardigheden uit de wereld van internet, apps en sociale media. Tips voor deze rubriek? Mail of tweet!

WEBSITES

www.medicijngebruik.nl



De website van het IVM (*Instituut voor Verantwoord Medicijngebruik*) biedt veel informatie rondom het thema verantwoord medicijngebruik. Instellingen kunnen het IVM inhuren om bepaalde processen in de medicatieteketen onder de loep te nemen en te verbeteren. Vakgroepen kunnen het IVM inschakelen om bijvoorbeeld het FTO naar een hoger niveau te brengen. In dat laatste kader biedt de website van het IVM FTO-voorbereidingsmaterialen aan, die gratis door iedereen kunnen worden gedownload. Het IVM is ook actief op twitter, volg hen via @MedicijnGebruik.

www.knmp.nl

De Koninklijke Nederlandse Maatschappij der bevordering der Pharmacie heeft een uitgebreide website, met daarop informatie rondom verschillende thema's, zoals *Medicijnen & Zorgverlening*, *Organisatie & Regelgeving* en *Samenwerken & Kennis Delen*. Een belangrijk speerpunt voor 2012 is Medicatieveiligheid. Rondom dit thema gaat men in op belangrijke items als het medicatiedossier, medicatieoverdracht en medicatiebewaking. Al met al is de website een bezoekje meer dan waard, ook voor niet-apothekers. De KNMP is ook te volgen via twitter (@knmp) en LinkedIn.

APPS

Passend bij het thema van dit tijdschrift hieronder een overzicht van een aantal farmacologische apps.

Farmacotherapeutisch kompas



De informatie wordt volgens het CVZ iedere drie maanden vernieuwd. De app is al langer beschikbaar voor iPhone en iPad, maar sinds 27 april 2012 ook voor Android-toestellen te downloaden via Google Play.

VGZ Medicijnen

VGZ Medicijnen helpt mensen om hun medicijnen op de juiste tijd en de juiste manier in te nemen. De app is ontwikkeld door zorgverzekeraar VGZ, maar ook te gebruiken door mensen die niet bij VGZ verzekerd zijn. De gratis app is beschikbaar voor zowel iPhone als Android toestellen.



De app bevat ook een medicijnatlas met informatie over werking en mogelijke bijwerkingen van de medicatie. Patiënten kunnen tevens gegevens over hun gezondheid registreren, om als een soort logboek bij te houden hoe zij het gebruik van de medicatie ervaren. Alle gegevens worden alleen lokaal op de telefoon opgeslagen.

Een soortgelijke app is MedAlert, ontwikkeld door Stichting GGZ Friesland, eveneens gratis en beschikbaar voor Android en iPhone.

Start & Stop

Start & Stop is gericht op mensen die willen starten of stoppen met antidepressiva en is ontwikkeld in opdracht van het Instituut voor Verantwoord Medicijngebruik. Start & Stop is gebaseerd op de multidisciplinaire richtlijn 'Depressie bij Volwassenen' uit 2009 en werkt met een zogenaamde MoodMeter, een gevalideerde stemmingsvragenlijst. De resultaten kunnen worden weergegeven in een grafiek en naar de behandelend arts worden gemaïld als onderlegger voor het vaststellen van vervolgebeld. Start & Stop is gratis beschikbaar voor de iPhone.

Drug Trials

Drug Trials bevat informatie over nieuwe medicijnen die op dit moment bij mensen worden getest. De database omvat 80.000 klinische trials die op dit moment zijn geregistreerd (in Amerika) en geeft per trial informatie over het doel van de trial, toelatingscriteria, locatie en contactgegevens. Drug Trials is gratis beschikbaar en draait alleen op het iPhone-platform.

Zelfzorg

Scan de barcode van een medicijn en krijg meteen de bijsluiter in beeld. De Zelfzorg-app is ontwikkeld in opdracht van de website zelfzorg.nl en alleen te gebruiken bij medicijnen die zonder recept verkrijgbaar zijn. De database bevat bijsluiters van ruim 700 A-merken en deze zijn ook als PDF te downloaden.

Correspondentieadres

lonneke.schuurmans@zorgboog.nl

Twitter: @ouderengnk

Facebook: ouderengeneeskunde

De neiging om pillen voor te schrijven

Bert Keizer, specialist ouderengeneeskunde en schrijver

Laatst werd mij verzocht mee te denken over de vraag in hoeverre het Farmacotherapeutisch Kompas bijdraagt aan de zinvolle toepassing van geneesmiddelen? In deze vraag ligt een visie besloten waarin ervan wordt uitgegaan dat artsen medicijnen voorschrijven op basis van min of meer naspeurbare overwegingen, waarvan je in het Kompas de neerslag aantreft. Ik denk dat dit een naïef uitgangspunt is en ik denk tevens dat er aan deze naïviteit geen ontkomen is. Ik zou het Kompas willen vergelijken met de bijbelboeken die wij het Nieuwe Testament noemen en de medische praktijk met de daaruit ontstane Rooms Katholieke kerk. Ik geloof niet dat zelfs de meest aandachtige lezer van de Evangelien en brieven uit dat deel van de Bijbel ooit een structuur als die van het huidige Vaticaan zou kunnen zien ontstaan als het begrijpelijke en min of meer te voorziene gevolg van die teksten. En toch zal een priester, als u er nog eentje kunt vinden, zijn doen en laten aan juist deze teksten willen koppelen. En evenzo zal een gewetensvolle arts zijn farmaceutische manoeuvres graag op het Kompas willen funderen, hoewel een dergelijk fundament in talloze situaties nauwelijks valt aan te wijzen.

Ik zou het Kompas willen vergelijken met de bijbelboeken die wij het Nieuwe Testament noemen

Ik heb dat in mijn eigen werkkring ervaren toen ik eens een aantal collega's vroeg waarom zij (het Kompas even terzijde) antibiotica voorschrijven. We hebben het over de verpleeghuissituatie. De antwoorden waren:

- op aandringen van de verpleging.
- uit angst het verwijt te krijgen dat je niks gedaan hebt.
- om tijd te winnen zodat de familie kon wennen
- aan het onontkoombaar naderende einde.
- onder druk van de schoonzoon die internist is.

Eén grapjas zei: omdat ik dacht dat de betrokken bacteriën er gevoelig voor waren. Maar dat geloofde niemand. Wij stuiten hier op het onontkoombare feit dat er in farmacotherapie heel wat meer over de tafel gaat dan biochemie, een omstandigheid die William Osler al in 1890 constateerde in zijn onvergetelijke uitspraak: *the difference between men and animals is the desire to take pills*.

Ik zou daar niet zonder meer aan durven toevoegen dat het verschil tussen artsen en normale mensen de neiging is om pillen voor te schrijven, maar ik vind wel dat de hedendaagse medische praktijk erg pilgericht is, veel sterker

dan gerechtvaardigd. Wij weten niet of zieken als eersten begonnen om pillen te vragen of dat artsen de boel in gang hebben gezet door te beginnen met pillen aan te bieden. Wat we wel weten is dat we nooit meer loskomen uit deze merkwaardige verstrengeling waar gijzelhouder en gijzelaar onontwarbaar doorheen lopen. De zieke vindt de dokter een held omdat hij zegt iets te kunnen doen tegen de ellende. De arts voelt zich daar uitstekend bij, wie wil geen held zijn, en laat voor de zekerheid een tamme kastanje achter, die in ieder geval geen kwaad kan. Zo zal het ongeveer begonnen zijn. Maar zo is het natuurlijk niet meer.

Diabetes, hypertensie, pijn, vele infecties, hartfalen, reuma, sommige psychische stoornissen, sommige vormen van kanker zijn redelijk tot goed te behandelen met geneesmiddelen. Daarnaast zijn er heel wat ziektes waartegen we nog altijd niks hebben, behalve dan zo'n tamme kastanje. Dementie, longemfyseem, vele vormen van kanker, het CVA, multipole sclerose, de ziekte van Parkinson, atherosclerose, ALS, de lijst van onoplosbare problemen is aanzienlijk. En hij zal aanzienlijk blijven, tenzij we het sterven weten op te heffen, wat overigens niemand wil die daar goed over nadent.

Maar terug naar het Kompas: wij treffen hier een grondtekst waarvan we zullen moeten toegeven dat we er dikwijls een geestelijke knieval voor maken terwijl we er in ons dagelijks werk op een merkwaardig losse wijze mee omgaan. Het belang van die geestelijke knieval moeten we niet onderschatten, want hier wordt met ontzag gekeken naar de wetenschappelijke analyse van de gebeurtenissen in ons lichaam.

Het is deze vorm van geestelijke eerbied die resulteert in de apotheek als een verkooppunt van geneesmiddelen. Een eerbied die we uitdrukkelijk niet voelen voor de drogisterij. Dokter Vogel en Dokter Kneipp beschouwen we au fond als schertsfiguren waarvan we aannemen dat ze weinig of geen kwaads uitrichten.

William Osler constateerde al in 1890: the difference between men and animals is the desire to take pills

Rationele farmacotherapie is te beschouwen als een psychologische kustlijn die we in het oog houden terwijl we rondobberen op een zee van magische gebaren. Zonder die kustlijn zou ons vak terugzinken in de mosterdpleisters en het bij volle maan bestrijken van wratten. Wij zouden daarmee afbreuk doen aan de reeds 24 eeuwen bestaande poging

om de rug recht te houden in het zicht van ziekte en dood. Overigens is het ondanks die rechte rug niet mogelijk gebleken om Kneipp en Vogel helemaal te weren uit het Kompas. Ik heb net als ieder andere arts slechts zicht op een beperkte selectie uit alle mogelijke casuïstiek. Ik kan dan ook slechts twee voorbeelden noemen van middelen die toch echt bij Kneipp thuishoren maar die keurig in het Kompas worden behandeld. Ik doel op de antidepressiva en de dementieremmers.

De hedendaagse medische praktijk is erg pilgericht, veel sterker dan gerechtvaardigd

Wat de dementieremmers betreft, het Kompas wijst op een 'bescheiden effect', een uitdrukking die de doorgewinterde Kompas-lezer onmiddellijk herkent als eufemistisch voor: het spul doet niks. Dementie begint Kanker opzij te dringen als angstaanjagende mogelijkheid. Babyboomers schuiven onhoudbaar op in de richting van die akelige nevel waarin zij hun ouders al zagen verdwijnen. En zo ergens dan is hier *the desire to take pills* een welhaast onbedwingbare impuls die alle rationele overwegingen opzij lijkt te schuiven. Want wie, die het proces van dementie kent, zou de neiging hebben om dat te willen vertragen? Gelukkig valt het ook niet echt te vertragen ondanks de cholinesterase-remmers die daarvoor geschikt zouden zijn.

Rond de antidepressiva woedt hype na hype. Het zijn anti-ellende pillen waarvan niemand heeft kunnen aantonen dat ze het beoogde effect hebben. Marcia Angell, ooit zelf hoofdredacteur van *The New England Journal* beschrijft de verwording van het DSM, ooit begonnen als een klein handzaam overzichtje in 1952 en nu uitgegroeid tot zo'n 953 pagina's informatie:

You might think that the DSM represents the authoritative distillation of a large body of scientific evidence. However, unpublished records from the archives of the American Psychiatric Association and interviews with the principals show that it is instead the product of a complex of academic politics, personal ambition, ideology, and, perhaps most important, the influence of the pharmaceutical industry. What the DSM lacks is evidence.

Evidence of niet, men is er wereldwijd van overtuigd dat miljoenen mensen depressief zijn. In Nederland slikken zo'n 975.000 mensen antidepressiva, waarvan er vele zijn gebaseerd op het vermeende serotoninetekort, een farmaco-therapeutisch sprookje dat miljarden oplevert. Voordat u hier somber van wordt, is het de moeite waard om eens aandachtig te lezen wat het Kompas te melden heeft over antidepressiva. Vrijwel alle feiten worden daar correct weergegeven, met name het effect, gemeten met scoringslijsten, het onbekende werkingsmechanisme, de vergelijking met placebo, enzovoorts enzovoorts en toch gaat men in de praktijk op welhaast bizarre wijze om met deze pillen die volgens het Kompas eigenlijk niet zo veel voorstellen.

Wat ik probeer te zeggen is dat medicijngebruik veel ingewikkelder is dan men bladerend in het Kompas zou vermoeden. Het Kompas biedt moleculen en hoewel wij in zeker opzicht volstrekt moleculair zijn, is dat beslist niet in alle opzichten het geval. Een gewetensvolle arts mag de moleculen nooit veronachtzamen, maar hij zal ze ook niet de boventoon mogen laten voeren. Deze inschatting werd fraai bevestigd door een klein onderzoekje dat ik eens deed in 2009. Ik heb toen enkele kenners van medicijnen, artsen, een vraag voorgelegd die ik heb gestolen van het Engelse radioprogramma *Desert Island Discs*, waarin een bekende Engelsman wordt gevraagd wat voor muziek hij of zij zou meenemen naar het bekende onbewoonde eiland. Ik vroeg aan een aantal collega's wat voor medicamenten zij uit het Kompas zouden willen meenemen naar zo'n eiland. Zo ontstond een aardige verzameling medicamenteuze Rorschachs die ik graag met u wil delen.

De meesten zonden spontaan een lijstje. Anderen wilden eerst meer van dat eiland weten. Een ondernemende internist vroeg: hoe staat het met de SOA's onder de inheemse bevolking? Het is natuurlijk maar een gedachte-experiment en ik heb de inheemsen als microbiologisch naïef bestempeld. De verdere invulling van de eilandomstandigheden heb ik aan de verbeelding van de geënquêteerden overgelaten. Zo gingen zij er allemaal van uit dat het eiland niet onbewoond was.

Een schuchtere huisarts was tevreden met alleen maar paracetamol. Een neuroloog eiste flammazinezalf, NSAIDs en veel morfine. Een oogarts maakte zich zorgen of zij ampullen wel heel door de branding heen zou kunnen slepen, maar indien dat wel het geval was, wilde ze antibiotica mee hebben en veel morfine. Een chirurg mikte op medicinale cannabis, voor de handel, legde hij uit. Kennelijk had hij plannen met de inheemse bevolking. Een specialist ouderengeneeskunde wilde euthanatica mee, voor als de inheemse bevolking tegenviel. Specialist ouderengeneeskunde-2 wilde corticosteroïdenzalf tegen muggenbeet, een breed spectrum antibioticum en morfine. Een geriater opteerde voor tramadol wegens de leuke hallucinaties die het oplevert. Huisarts-2 wilde alleen maar ascal 80mg voor de rest van zijn leven daar. De oogarts meldde zich na enkele dagen opnieuw: ze was vergeten naast de ampullen ook spuiten en naalden te noemen. Leek me niet het ideale type om schipbreuk mee te gaan lijden. Specialist ouderengeneeskunde-3 wilde alleen maar benzodiazepines en hoopte dat die lekker combineren met de plaatselijke wijn. Chirurg-2 ging er van uit dat de eilanders zelf genoeg geestverruimends in huis hebben en koos voor antibiotica. Oh en ook morfine, dan kan je nog eens een amputatie doen of zo.

Specialist ouderengeneeskunde-4 wilde anticonceptie - alcohol 70% - antibiotica en ook voor haar morfine. Specialist ouderengeneeskunde-5 wilde iets tegen heimwee en eenzaamheid, maar vond niks in het Kompas. Ook tegen de depressie die hij NU al op voelde komen zetten, vond hij

niks in het Kompas. 'Doe dan in godsnaam maar morfine en antibiotica'. Huisarts-3 koos voor een antidepressivum en paracetamol. Specialist ouderengeneeskunde-6 wilde nauwelijks medicatie maar wel een voor iedereen passend kunstgebit. Specialist ouderengeneeskunde-7 wilde een katheter mee, zodat je daarna in alle rust je secobarbital kunt innemen. Een gynaecoloog die 6 jaar in de tropen werkte, kwam met een lijst van 57 geneesmiddelen die ik u zal besparen. Er was één specificatie van kwantiteit bij: genoeg morfine voor 100 jaar.

Medicijngebruik is veel ingewikkelder dan men bladerend in het Kompas zou vermoeden

Specialist ouderengeneeskunde-8 wilde alleen ibuprofen tegen de maandelijkse feesten. De neurochirurg wilde per se een handboor mee EN dormicum EN lidocaine aambeienzalf. Verder dexamethason voor wat hij noemt *comfortable numbness* en morfine voor *really very comfortable numbness*. En vooral geen ascal wegens subduralen bij vallende kokosnoten. Huisarts-4, ook ex-tropenarts, koos voor dapsone omdat daar geen verloopdatum op zit. De internist wilde

ranitidine, loperamide, furosemide, antibiotica, pufjes, insuline en morfine. De uroloog hoopte dat er ook wat vaten wijn aan zouden spoelen, op eiken gerijpt, verder wilde hij telfast tegen hooikoorts en secobarbital voor als de wijn op is. Specialist ouderengeneeskunde-9 wilde LSD met de zelfhulp-gids van Bastiaanse en morfine EN het bekende 9 grams secobarb-drankje. Hij voegde daar nog thyroxine aan toe, 'voor als ik lethargisch word'.

U ziet dat de nadruk ligt op het vermijden van pijn, het bestrijden van bacteriële infecties, het verbeteren van de stemming en een medicamenteuze zelfbeëindiging als dat allemaal niet lukt. Wij hebben nu wat om het Kompas heen gefladderd maar ik zou ter afsluiting opnieuw willen benadrukken dat het Kompas één van de meest handzame middelen is waarmee een arts zijn of haar geweten op het punt van gefundeerde farmacotherapie rein kan houden. Dat er niet altijd naar gehandeld wordt, past geheel bij de aard van een gewetensfunctie.

Correspondentieadres
keizer47@gmail.com

Acute boekje

Martin van Leen



Aantal pag: 332
Uitgeverij: van Zuiden communicatie
ISBN: 978-90-8523-197-4
Prijs: € 33,50
Aantal sterren: 4

Artsen hebben behoefte aan praktische tips bij acute problemen waarbij snel besloten moet worden tot handelen of juist het tegenovergestelde. In dit boekje op zakformaat is het door een keur van deskundige artsen gelukt om in een simpele structuur van oorzaak, anamnese, eventueel labonderzoek, aanvullend onderzoek, beleid/behandeling en referentie dwars door interne geneeskunde heen korte praktische beschrijvingen te geven.

Na zeven hoofdstukken over pathologie waarin men à la minute moet reageren (reanimatie, opvang instabiele patiënt, shock, acute pijn op de borst, acute dyspneu, bewustzijnsdaling/coma en acute buikpijn) wordt in 16 hoofdstukken de minder acute geneeskunde beschreven. Het boekje wordt afgesloten met een hoofdstuk gewijd aan juridische aspecten waarbij alle relevante aspecten van de WGBO en Big-wet de revue passeren.

Tot slot is er nog een tweetal registers (trefwoorden en figuren/tabellen) opgenomen waarmee het boekje besluit. Voor degenen die behoefte hebben aan een praktisch hulpmiddel is de aanschaf van dit boekje zeker aan te bevelen. Ook voor een Farmacotherapeutisch Overleg (FTO) kan het goed worden ingezet.

Correspondentieadres
m.vanleen@avoord.nl

Criteria voor geneesmiddelkeuze

kwetsbare ouderen en antidepressiva

Drs. Annette L. van Ojik, projectapotheker^{1,2}

Drs. Marieke Huisman-Baron, klinisch geriater i.o.^{3,4}

Drs. Lucia van der Veen, ziekenhuisapotheker i.o.⁵

Dr. Paul A.F. Jansen, klinisch geriater klinisch farmacoloog³

Prof. dr. Jacobus R.B.J. Brouwers, ziekenhuisapotheker klinisch farmacoloog¹

Dr. Rob J. van Marum, klinisch geriater klinisch farmacoloog^{1,4}

Dr. Eric N. van Roon, ziekenhuisapotheker klinisch farmacoloog^{1,2}

¹ Expertisecentrum Pharmacotherapie bij Ouderen (Ephor), UMC Utrecht

² Afdeling Ziekenhuisfarmacie, Medisch Centrum Leeuwarden

³ Afdeling Geriatrie, UMC Utrecht

⁴ Afdeling Geriatrie, Jeroen Bosch Ziekenhuis

⁵ Afdeling Ziekenhuisfarmacie, Martini Ziekenhuis

INLEIDING

Het voorschrijven van geneesmiddelen aan kwetsbare ouderen is complex en vereist maatwerk. Kwetsbare ouderen met comorbiditeit en polyfarmacie hebben een verhoogd risico op geneesmiddelinteracties en bijwerkingen.^{1,2} Daarnaast kunnen fysiologische veranderingen tijdens het ouder worden, zoals afname van nierfunctie en levermetabolisme, de farmacokinetische en farmacodynamische eigenschappen van geneesmiddelen beïnvloeden.^{3,4} Door de beschikbaarheid van verschillende geneesmiddelen binnen een geneesmiddelgroep en de mogelijkheid tot verschillende behandelstrategieën is de keuze voor de beste behandeling van een kwetsbare oude patiënt een moeilijk proces. Om de keuze voor de beste behandelstrategie te vergemakkelijken en te begeleiden zijn in de afgelopen jaren diverse methoden waaronder de Beers-lijst, de Medication Appropriateness Index (MAI) en de Polypharmacy Optimization Method (POM) ontwikkeld.^{5,7} Een beoordelingsmethode waarmee onderscheid kan worden gemaakt tussen de individuele geneesmiddelen binnen een geneesmiddelgroep ontbreekt echter nog.

De effectiviteit van TCA's bij ouderen met dementie is niet aangetoond

In deze studie, geïnitieerd door het Expertisecentrum Pharmacotherapie bij Ouderen (Ephor), is een gevalideerd beoordelingsmodel ontwikkeld waarmee de geschiktheid van de individuele geneesmiddelen binnen een geneesmiddelgroep kan worden beoordeeld voor toepassing bij de kwetsbare oude patiënt.⁸ Aan de hand van het beoordelingsmodel wordt op gestructureerde wijze per geneesmiddel een compleet overzicht van de relevante evidence over effectiviteit, veiligheid, ervaring en gebruiksgemak verkregen. Op basis van de voor- en nadelen van de individuele geneesmiddelen, worden evidence-based adviezen voor de voorschrijvers geformuleerd. Inmiddels zijn evidence-based adviezen geformuleerd voor de geneesmiddelgroepen antipsychotica, NSAIDs, ACE-remmers, opioïden, hypnotica, anxiolytica, TCA's en tweede generatie antidepressiva. In dit artikel wordt als voorbeeld een samenvatting van de beoordelingsrapporten van de tricyclische antidepressiva (TCA's) en tweede generatie antidepressiva gegeven. De volledige rapporten en de verkorte versies van de rapporten zijn beschikbaar op de geneesmiddeleninformatiebank respectievelijk patiëntenzorgpagina van Ephor via www.ephor.nl.

teit, veiligheid, ervaring en gebruiksgemak verkregen. Op basis van de voor- en nadelen van de individuele geneesmiddelen, worden evidence-based adviezen voor de voorschrijvers geformuleerd. Inmiddels zijn evidence-based adviezen geformuleerd voor de geneesmiddelgroepen antipsychotica, NSAIDs, ACE-remmers, opioïden, hypnotica, anxiolytica, TCA's en tweede generatie antidepressiva. In dit artikel wordt als voorbeeld een samenvatting van de beoordelingsrapporten van de tricyclische antidepressiva (TCA's) en tweede generatie antidepressiva gegeven. De volledige rapporten en de verkorte versies van de rapporten zijn beschikbaar op de geneesmiddeleninformatiebank respectievelijk patiëntenzorgpagina van Ephor via www.ephor.nl.

METHODE

Literatuuronderzoek

In verschillende databases (MEDLINE, EMBASE, Cochrane) werd naar relevante beoordelingscriteria gezocht. Een relevant beoordelingscriterium werd gedefinieerd als een geneesmiddeleigenschap waarmee de toepasbaarheid van een geneesmiddel bij kwetsbare ouderen (arbitraire leeftijdsgrens ≥ 65 jaar) kan worden vastgesteld. Voor de gebruikte zoekstrategie wordt verwezen naar het artikel van Huisman-Baron et al.⁸ Studies werden geïncludeerd wanneer beoordelingsmethoden, geneesmiddeleigenschappen en risicofactoren, die belangrijk zijn voor de toepasbaarheid van geneesmiddelen bij kwetsbare ouderen, werden beschreven. Tevens werden de referenties van belangrijke artikelen beoordeeld.

Ontwikkeling beoordelingsmodel

Aan de hand van het beschreven literatuuronderzoek werden beoordelingscriteria geïdentificeerd. Een overzicht van

deze beoordelingscriteria werd in de vorm van een scorelijst aan 58 experts (twaalf geriateren, vijf specialisten ouderengeneeskunde, zeven huisartsen, vijf ouderenspsychiaters, drie internisten, dertien openbare apothekers en dertien ziekenhuisapothekers) voorgelegd.

De experts scoorden de beoordelingscriteria op een schaal van één tot tien op relevantie in de dagelijkse klinische praktijk (1 = klinisch niet relevant en 10 = klinisch zeer relevant). Het overzicht kon worden aangevuld met belangrijke ontbrekende beoordelingscriteria. De hoogst scorende (75%) beoordelingscriteria werden voor het beoordelingsmodel geselecteerd. De aanvullende en laagst scorende (25%) beoordelingscriteria werden in de onderzoeksgroep bediscussieerd en, indien klinisch relevant bevonden, geselecteerd.

Validatie beoordelingsmodel

De toepasbaarheid van het beoordelingsmodel werd vervolgens aan de hand van een geneesmiddelgroep geëvalueerd. De belangrijkste indicatie voor kwetsbare ouderen en het referentiegeneesmiddel werden vastgesteld op basis van nationale en internationale richtlijnen. Alle individuele geneesmiddelen werden vergeleken met dit referentiegeneesmiddel. Per individueel geneesmiddel werd in farmacologische handboeken en middels literatuuronderzoek (MEDLINE, EMBASE, Cochrane) naar informatie over de beoordelingscriteria gezocht. Voor de gebruikte zoekstrategie wordt verwezen naar het artikel van Huisman-Baron et al.⁸ Alleen originele studies en meta-analyses bij patiënten ouder dan 65 jaar en beschreven in het Nederlands, Engels of Duits werden geïncorporeerd. Alle verkregen informatie werd in het beoordelingsrapport beschreven en beoordeeld door de onderzoeksgroep. Op basis van de voor- en nadelen van de individuele geneesmiddelen in vergelijking met het referentiegeneesmiddel formuleerde de onderzoeksgroep evidence-based adviezen. De adviezen werden gevisualiseerd door aan de individuele geneesmiddelen een kleur toe te kennen.

Groen:

het geneesmiddel heeft hoofdzakelijk positieve overwegingen in vergelijking met het referentiegeneesmiddel.

Wit:

het geneesmiddel heeft geen duidelijke positieve- of negatieve overwegingen in vergelijking met het referentiegeneesmiddel.

Oranje:

het geneesmiddel heeft hoofdzakelijk negatieve overwegingen in vergelijking met het referentiegeneesmiddel.

RESULTATEN

Ontwikkeling beoordelingsmodel

In totaal werden met behulp van het literatuuronderzoek 31 beoordelingscriteria geselecteerd en aan de 58 experts voorgelegd. De beoordelingscriteria plasma-eiwitbinding, hydrofliciteit, lipofliciteit, metabolisme door polymorfe CYP

enzymen, toename bloeddruk, incontinentie en obstipatie werden door de experts het laagst gescoord en niet voor het beoordelingsmodel geselecteerd. De experts vulden de scorelijst aan met de criteria cardiovasculaire bijwerkingen en invloed op voedselinname. Deze twee criteria werden door de onderzoeksgroep als klinisch relevant bij kwetsbare ouderen beoordeeld en toegevoegd aan het beoordelingsmodel. De beoordelingscriteria bewegingsstoornissen en effect op mobiliteit en risico op vallen werden samengevoegd tot één criterium. De drie criteria geneesmiddelinteracties, inductie van CYP-enzymen en inhibitie van CYP-enzymen werden samengevoegd tot het criterium interactiepotentieel. In totaal werden 23 beoordelingscriteria aan het definitieve beoordelingsmodel toegevoegd. Deze criteria werden onderverdeeld in de categorieën effectiviteit, veiligheid, ervaring en gebruiksgemak (tabel 1).

Van alle TCA's heeft nortriptyline het meest gunstige bijwerkingenprofiel

De toepasbaarheid van het beoordelingsmodel werd in de klinische praktijk geëvalueerd en geëvalueerd aan de hand van de geneesmiddelgroep antipsychotica. Een groep van acht experts (twee geriateren, één specialist ouderengeneeskunde, één huisarts, twee openbaar apothekers, één ziekenhuisapotheker en één ouderenspsychiater) bereikte consensus over de geschiktheid van de individuele antipsychotica en de daarbij behorende evidence-based adviezen.

ANTIDEPRESSIVA

De geneesmiddelgroep TCA's bestaat uit de geneesmiddelen amitriptyline, clomipramine, dosulepine, doxepine, imipramine, maprotiline en nortriptyline. Tot de geneesmiddelgroep tweede generatie antidepressiva worden de serotonine heropname remmers (SSRI's) citalopram, duloxetine, escitalopram, fluoxetine, fluvoxamine, paroxetine, sertraline, venlafaxine en de overige antidepressiva trazodon en mirtazapine gerekend. De belangrijkste geregistreerde indicatie voor het gebruik van antidepressiva is een depressieve stoornis.

TRICYCLISCHE ANTIDEPRESSIVA

Keuze referentiegeneesmiddel

Het referentiegeneesmiddel is gekozen op basis van nationale richtlijnen en prescriptiecijfers. In het addendum ouderen van de multidisciplinaire richtlijn 'Depressie' wordt nortriptyline als eerstekeusgeneesmiddel genoemd. In de NHG-standaard 'depressieve stoornis' wordt de voorkeur gegeven aan amitriptyline, imipramine en nortriptyline omdat met deze middelen de meeste ervaring is opgedaan. Bij een tevens aanwezige angststoornis heeft clomipramine de voorkeur. Bij ouderen verdient volgens de NHG-standaard nortriptyline de voorkeur boven amitriptyline. Amitriptyline wordt in Nederland bij patiënten ouder dan 65 jaar het meest

Werkzaamheid/effectiviteit

Wat is de mate van evidence voor effectiviteit op harde eindpunten voor de gekozen indicatie bij de kwetsbare oude patiënt?

Wat is de mate van evidence voor effectiviteit op harde eindpunten voor de gekozen indicatie in de algemene populatie?

Wat is de number needed to treat bij toepassing bij de kwetsbare oude patiënt?

Wat is de time until benefit bij toepassing bij de kwetsbare oude patiënt?

(alleen van toepassing bij geneesmiddelen die ter preventie worden voorgeschreven)

Veiligheid

Wat zijn de belangrijkste relevante bijwerkingen bij kwetsbare ouderen? Waar mogelijk worden deze vertaald naar incidentiecijfer of number needed to harm.

Welke belangrijke geneesmiddelinteracties zijn te verwachten die bij kwetsbare ouderen extra risico's opleveren?

(o.a. is het geneesmiddel een inductor, remmer of substraat van CYP-enzymen)

Zijn er belangrijke contra-indicaties?

Farmacokinetische beoordeling

Geeft een eventuele aanwezige lange halfwaardetijd aanleiding tot cumulatie?

Is de eliminatie van het geneesmiddel afhankelijk van de nierfunctie?

Heeft het geneesmiddel een smalle therapeutische breedte?

Farmacodynamische beoordeling

Heeft het geneesmiddel anticholinerge effecten? (binding aan muscarinereceptor)

Heeft het geneesmiddel sedatieve effecten? (o.a. binding aan histaminereceptor)

Heeft het geneesmiddel orthostatische effecten? (o.a. binding aan alpha-adrenerge-receptor)

Heeft het geneesmiddel invloed op de valneiging en/of motorische functies?

(o.a. binding aan D2-receptor; achteruitgang mobiliteit, valrisico en fractuurincidentie)

Heeft het geneesmiddel cardiovasculaire bijwerkingen?

Heeft het geneesmiddel invloed op de hemostase? (bloedingsrisico)

Heeft het geneesmiddel invloed op de cognitie?

Heeft het geneesmiddel invloed op de voedselinname? (remming hongergevoel, smaakverandering, maagbezwaren)

Ervaring

Is het geneesmiddel geregistreerd voor de gekozen hoofdindicatie?

Welk advies voor toepassing bij kwetsbare oude patiënten wordt binnen professionele behandelrichtlijnen gegeven?

Wat is de ervaring met het geneesmiddel bij kwetsbare oude patiënten?

Gebruiksgemak

Doseringsfrequentie

Toedieningsvorm

Tabel 1. Definitieve set van beoordelingscriteria.

frequent voorgeschreven. Toch is nortriptyline als referentie-geneesmiddel gekozen omdat dit geneesmiddel volgens de verschillende richtlijnen bij ouderen de voorkeur geniet.

Werkzaamheid/effectiviteit

Bij kwetsbare ouderen zijn geen vergelijkende studies gepubliceerd tussen nortriptyline en de overige TCA's. Vanwege een tekort aan effectiviteitsstudies bij kwetsbare ouderen kan geen belangrijk verschil in effectiviteit tussen de TCA's onderling worden aangetoond. Diverse reviews laten zien dat TCA's effectief zijn bij de behandeling van depressieve ouderen.⁹⁻¹²

In de meeste studies zijn echter weinig ouderen boven de 75 jaar geïncludeerd. De effectiviteit van TCA's bij ouderen met dementie is niet aangetoond.^{13,14}

Veiligheid

Van alle TCA's hebben amitriptyline, dosulepine en doxepine het meest ongunstige en nortriptyline het meest gunstige bijwerkingenprofiel. Nortriptyline veroorzaakt in vergelijking met de overige TCA's milde anticholinerge effecten, matige sedatie en minder orthostatische hypotensie. Op basis van het interactiepotentieel en de voor TCA's geldende contra-indicaties kan geen onderscheid tussen de verschillende TCA's worden gemaakt.

Farmacokinetiek

Op basis van de farmacokinetische eigenschappen kan tussen de verschillende TCA's geen onderscheid worden gemaakt. Echter, vanwege een grote interindividuele variabiliteit in de benodigde dosering hebben middelen waarbij, in geval van bijwerkingen of gebrek aan effectiviteit, de dosering verder kan worden bepaald op geleide van de plasmaconcentratie (amitriptyline, clomipramine, imipramine en nortriptyline) de voorkeur.

Farmacodynamiek

Alle TCA's kunnen anticholinerge effecten, sedatie en orthostatische effecten veroorzaken. De mate waarin de individuele TCA's deze effecten veroorzaken, wordt weergegeven in tabel 2. Vanwege cardiale bijwerkingen zijn TCA's relatief gecontraïndiceerd bij patiënten met cardiovasculaire aandoeningen. Het risico op maagdarmbloedingen is bij het gebruik van TCA's verhoogd. Dit is voornamelijk het geval bij TCA's die relatief sterk de heropname van serotonine remmen (clomipramine), ouderen vanaf 80 jaar en bij een anamnese van een maagdarmbloeding.

Ervaring

TCA's zijn sinds de jaren 60 van de vorige eeuw op de markt. Geconcludeerd kan worden dat voldoende ervaring is opgedaan met het gebruik van TCA's.

Gebruiksgemak

Bij de medicamenteuze behandeling van een depressieve stoornis gaat vanwege het gebruiksgemak de voorkeur uit naar een orale toedieningsvorm die eenmaal daags gedoseerd kan worden. Alle TCA's kunnen eenmaal daags gedoseerd worden. Op basis van het gebruiksgemak kan daarom geen onderscheid tussen de verschillende TCA's worden gemaakt.

TWEDE GENERATIE ANTIDEPRESSIVA

Keuze referentiegeneesmiddel

In de NHG-standaard 'depressieve stoornis' wordt de voorkeur gegeven aan fluvoxamine, paroxetine en sertraline omdat met deze middelen de meeste ervaring is opgedaan. In het addendum ouderen van de multidisciplinaire richtlijn 'Depressie' wordt geen voorkeur uitgesproken, maar worden sertraline en citalopram genoemd als middelen met weinig interacties. Paroxetine wordt in Nederland bij patiënten ouder dan 65 jaar het meest frequent voorgeschreven. Om laatstgenoemde redenen is paroxetine als referentiegeneesmiddel gekozen.

Werkzaamheid/effectiviteit

Vanwege een tekort aan effectiviteitstudies bij kwetsbare ouderen kan geen belangrijk verschil in effectiviteit tussen de tweede generatie antidepressiva onderling worden aangetoond. Diverse reviews laten zien dat tweede generatie antidepressiva effectief zijn bij de behandeling van depres-

Geneesmiddel	Advies*	Verantwoording/ opmerking
Amitriptyline	Oranje	Anticholinerg (+++), sedatie (+++), orthostatische hypotensie (++) Doseran op geleide van de plasmaconcentratie is mogelijk
Clomipramine	Oranje	Anticholinerg (++) , sedatie (++) , orthostatische hypotensie (+) Serotonineheropnameremmer waardoor het risico op maagdarmbloedingen bij kwetsbare ouderen is verhoogd Doseran op geleide van de plasmaconcentratie is mogelijk
Dosulepine	Oranje	Anticholinerg (+++), sedatie (+++), orthostatische hypotensie (+)
Doxepine	Oranje	Anticholinerg (++) , sedatie (+++), orthostatische hypotensie (++)
Imipramine	Oranje	Anticholinerg (++) , sedatie (++) , orthostatische hypotensie (++) Groot interactiepotentieel Doseran op geleide van de plasmaconcentratie is mogelijk
Maprotiline	Oranje	Relatief gunstig bijwerkingenprofiel Anticholinerg (±), sedatie (++) , orthostatische hypotensie (+) Geen evidence voor effectiviteit bij ouderen
Nortriptyline	Wit	Relatief gunstig bijwerkingenprofiel Anticholinerg (+), sedatie (+), orthostatische hypotensie (±) Doseran op geleide van de plasmaconcentratie is mogelijk

Tabel 2. Prescriptieadvies tricyclische antidepressiva (TCA's).

Groen: het geneesmiddel heeft positieve overwegingen in vergelijking met het referentiegeneesmiddel.

Wit: het geneesmiddel heeft geen duidelijke positieve- of negatieve overwegingen in vergelijking met het referentiegeneesmiddel.

Oranje: het geneesmiddel heeft sterk negatieve overwegingen ten opzichte van het referentiegeneesmiddel

sieve ouderen.⁹⁻¹² In de meeste studies zijn echter weinig ouderen boven de 75 jaar geïncludeerd. De effectiviteit van tweede generatie antidepressiva bij ouderen met dementie is niet aangetoond.^{13,14}

Veiligheid

In een cohortstudie worden venlafaxine, trazodon en mirtazapine in vergelijking met de overige antidepressiva geassocieerd met hogere risico's op mortaliteit door alle oorzaken en een aantal potentieel levensbedreigende gebeurtenissen, zoals tentamen suïcide/zelfbeschadiging, beroerte en TIA's.¹⁵ Mirtazapine heeft in vergelijking met de overige tweede generatie antidepressiva het laagste interactiepotentieel, gevolgd door duloxetine en trazodon. Fluoxetine, fluvoxamine en paroxetine hebben, voornamelijk vanwege remming van enzymen van het cytochroom P450-systeem, het grootste interactiepotentieel. Duloxetine heeft in vergelijking de overige tweede generatie antidepressiva de minste contra-indicaties. De contra-indicatie prostaathyperplasie geldt alleen voor trazodon en mirtazapine.

Farmacokinetiek

Fluoxetine heeft in vergelijking met de overige tweede generatie antidepressiva een significant langere eliminatiehalfwaardetijd. Dit is van belang wanneer een patiënt naar een ander antidepressivum wordt omgezet. Venlafaxine is het enige tweede generatie antidepressivum waarvoor bij een verminderde nierfunctie dosisaanpassing is vereist. Voor citalopram, fluoxetine, fluvoxamine en venlafaxine zijn gegevens bekend over verlengde eliminatiehalfwaardetijden en/of verhoogde plasmaconcentraties bij ouderen in vergelijking met jongeren. De klinische relevantie van de veranderde farmacokinetiek is voornamelijk onduidelijk.

Farmacodynamiek

Op basis van de farmacodynamische eigenschappen kan geen onderscheid tussen de tweede generatie antidepressiva worden gemaakt. Alle tweede generatie antidepressiva hebben een zwak anticholinerge werking en kunnen sedatie, orthostatische effecten en cardiovasculaire bijwerkingen veroorzaken. Bij het gebruik van tweede generatie antidepressiva is het risico op maagdarmbloedingen verhoogd.

Ervaring

Tweede generatie antidepressiva zijn sinds de jaren 70 van de vorige eeuw op de markt. Duloxetine en escitalopram zijn beide pas sinds 2004 internationaal op de markt. Geconcludeerd kan worden dat met duloxetine en escitalopram beperkte en met de overige tweede generatie antidepressiva voldoende ervaring is opgedaan.

Gebruiksgemak

Alle tweede generatie antidepressiva, uitgezonderd trazodon, kunnen eenmaal daags gedoseerd worden. Trazodon wordt, vanwege een korte eliminatiehalfwaardetijd, twee- tot driemaal daags gedoseerd en is hierdoor het minst gebruiksvriendelijk.

AANWIJZINGEN GEBRUIK ANTIDEPRESSIVA

Tricyclische antidepressiva

Indien voor de behandeling van een depressie bij kwetsbare oude patiënten wordt gekozen voor een TCA gaat de voorkeur uit naar nortriptyline. Bij kwetsbare ouderen is extra voorzichtigheid vereist omdat deze groep bijzonder gevoelig is voor de anticholinerge en cardiovasculaire bijwerkingen van TCA's. Vanwege een verhoogd risico op bijwerkingen wordt geadviseerd om met de helft van de voor jong volwassenen normale aanvangsdosering te starten. TCA's zijn waarschijnlijk niet effectief bij de behandeling van depressieve dementerende ouderen. De evidence-based adviezen zijn weergegeven in tabel 2.

Farmacotherapie bij kwetsbare ouderen vereist maatwerk

Tweede generatie antidepressiva

Indien voor de behandeling van een depressie bij kwetsbare oude patiënten wordt gekozen voor een tweede generatie antidepressivum gaat de voorkeur uit naar citalopram of sertraline. Tweede generatie antidepressiva zijn waarschijnlijk niet effectief bij de behandeling van depressieve dementerende ouderen. Geadviseerd wordt om bij ouderen de dosering van citalopram, escitalopram, fluoxetine en paroxetine aan te passen. De evidence-based adviezen zijn weergegeven in tabel 3.

TOT SLOT

Farmacotherapie bij kwetsbare ouderen vereist maatwerk. Het is daarom van belang om bij ouderen therapeutische keuzes zorgvuldig af te wegen. In deze studie is een gevalideerd beoordelingsmodel ontwikkeld waarmee de geschiktheid van een individueel geneesmiddel binnen een geneesmiddelgroep kan worden beoordeeld voor toepassing bij de kwetsbare oude patiënt. Aan de hand van het beoordelingsmodel wordt op gestructureerde wijze per geneesmiddel een compleet overzicht van de relevante evidence over effectiviteit, veiligheid, ervaring en gebruiksgemak verkregen. Doordat een directe vergelijking tussen individuele geneesmiddelen kan worden gemaakt, is het beoordelingsmodel voornamelijk geschikt voor de ontwikkeling van een geneesmiddelformularium. Daarnaast kan het beoordelingsmodel worden gebruikt om de geschiktheid van een geneesmiddel vast te stellen voor de individuele patiënt. Om voorschrijvers een handvat te bieden bij het voorschrijven van geneesmiddelen aan kwetsbare ouderen zijn inmiddels voor verschillende geneesmiddelgroepen evidence-based adviezen geformuleerd.

Geneesmiddel	Advies*	Verantwoording/ opmerking
Citalopram	Groen	Geen relevante CYP450 interacties Pas op voor QT-verlenging. Maximale dosis 20 mg
Duloxetine	Oranje	Beperkte ervaring, waardoor het bijwerkingenprofiel nog niet geheel bekend is. Vooral nog kan duloxetine beter niet bij ouderen worden toegepast.
Escitalopram	Wit	Beperkte ervaring Pas op voor QT-verlenging. Maximale dosis 10 mg
Fluoxetine	Oranje	Groot interactiepotentieel (relevante CYP450 interacties) Lange eliminatiehalfwaardetijd. Maximale dosis 60 mg.
Fluvoxamine	Wit	Groot interactiepotentieel (relevante CYP450 interacties)
Mirtazapine	Wit	Gecontraïndiceerd bij prostaathyperplasie Wordt geassocieerd met hogere risico's op mortaliteit door alle oorzaken en aantal andere potentieel levensbedreigende gebeurtenissen.
Paroxetine	Wit	Groot interactiepotentieel (relevante CYP450 interacties) Maximale dosis 40 mg
Sertraline	Groen	Geen relevante CYP450 interacties
Trazodon	Oranje	Doseringsfrequentie: 2-3 maal daags Gecontraïndiceerd bij prostaathyperplasie Wordt geassocieerd met hogere risico's op mortaliteit door alle oorzaken en aantal andere potentieel levensbedreigende gebeurtenissen.
Venlafaxine	Wit	Dosisaanpassing bij eGFR < 30 ml/min is vereist Geen relevante CYP450 interacties Pas op voor QT-verlenging Wordt geassocieerd met hogere risico's op mortaliteit door alle oorzaken en aantal andere potentieel levensbedreigende gebeurtenissen.

Tabel 3. Prescriptieadvies tweede generatie antidepressiva.

Groen: het geneesmiddel heeft positieve overwegingen in vergelijking met het referentiegeneesmiddel.

Wit: het geneesmiddel heeft geen duidelijke positieve- of negatieve overwegingen in vergelijking met het referentiegeneesmiddel.

Oranje: het geneesmiddel heeft sterk negatieve overwegingen ten opzichte van het referentiegeneesmiddel

LITERATUUR

- Turner N, Scarpace PJ, Lowenthal DT. Geriatric pharmacology: basic and clinical considerations. *Ann Rev Pharmacol Toxicol* 1992; 32:271-302.
- Turnheim K. Drug therapy in the elderly. *Exp Gerontol* 2004; 39:1731-1738.
- Bowie MW, Slattum PW. Pharmacodynamics in Older Adults: A Review. *Am J Geriatr Pharmacother* 2007; 5(3): 263-303.
- Hämmerlein A, Dernerdorf H, Lowenthal DT. Pharmacokinetic and pharmacodynamic Changes in the Elderly, Clinical Implications. *Clin Pharmacokin* 1998; 34(1): 49-64.
- Hanlon JT, Schmader KE, Samsa GP, Weinberger M, Uttech KM, Lewis IK, Cohen HJ, et al. A method for assessing drug therapy appropriateness. *J Clin Epidemiol* 1992; 45(10): 1045-1051.
- Beers MH, Ouslander JG, Rollingher I, Reuben DB, Brooks J, Beck JC. Explicit criteria for determining inappropriate medication use in nursing home residents. *UCLA Division of Geriatric Medicine. Arch Intern Med* 1991; 151(9): 1825-1832.
- Drenth-van Maanen AC, Marum RJ van, Knol W, Linden CM van der, Jansen PAF. Prescribing optimization method for improving prescribing in elderly patients receiving polypharmacy. *Drugs Aging* 2009; 26(8): 687-701.
- Huisman-Baron M, Veen L van der, Jansen PAF, Roon EN van, Brouwers JRB, Marum RJ van. Criteria for Drug Selection in Frail Elderly Persons. *Drug Aging* 2011; 28(5):391-402.
- Kok RM, Heeren TJ, Nolen WA. Continuing Treatment of Depression in the Elderly: A systematic Review and Meta-analysis of Double-Blinded Randomized Controlled Trials With Antidepressants. *Am J Geriatr Psychiatry* 2011; 19(3):249-255.
- Mottram PG, Wilson K, Strobl JJ. Antidepressants for depressed elderly (review). *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2006, issue 1. Art. No.: CD003491.
- Wilson K, Mottram PG, Sivananthan A, Nightingale A. Antidepressants versus placebo for the depressed elderly (review). *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2001, Issue 1. Art.No. CD000561.

12. Mittmann N, Herrmann N, Einarson TR, Busto UE, Lanctôt KL, Liu BA, Shulman KI, et al. The efficacy, safety and tolerability of antidepressants in late life depression: a meta-analysis. *J Affect Disord* 1997; 46; 191-217.
13. Bains J, Birks J, Denning T. Antidepressants for treating depression in dementia (review). *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2009, issue 1. Art.No.: CD003944.
14. Nelson JC, Devanand DP. A Systematic Review and Meta-Analysis of Placebo-Controlled Antidepressants Studies in People with Depression and Dementia. *JAGS* 2011; 59:577-585.
15. Coupland C, Dhiman P, Morriss R, Arthur A, Barton G, Hippisley-Cox J. Antidepressant use and risk of adverse outcomes in older people: population based cohort study. *BMJ* 2011; 343: d4551.

Correspondentieadres
annette.van.ojik@znb.nl

SAMENVATTING

Farmacotherapie bij ouderen is complex en vereist maatwerk. In deze studie, geïnitieerd door het Expertisecentrum Pharmacotherapie bij Ouderen (Ephor), is een gevalideerd beoordelingsmodel ontwikkeld waarmee onderscheid kan worden gemaakt tussen de individuele geneesmiddelen binnen een geneesmiddelgroep voor toepassing bij de kwetsbare oude patiënt. Het beoordelingsmodel bestaat uit 23 voor kwetsbare ouderen relevante beoordelingscriteria die worden onderverdeeld in de categorieën effectiviteit, veiligheid, ervaring en gebruiksgemak. Op basis van literatuuronderzoek en aan de hand van het gevalideerde beoordelingsmodel wordt op gestructureerde wijze voor elk individueel geneesmiddel een compleet overzicht van de relevante evidence verkregen. Vervolgens kan voor elk individueel geneesmiddel binnen een geneesmiddelgroep een evidence-based advies worden geformuleerd. Ephor heeft inmiddels evidence-based adviezen geformuleerd voor de geneesmiddelgroepen antipsychotica, NSAIDs, ACE-remmers, opioïden, hypnotica, anxiolytica, tricyclische antidepressiva en tweede generatie antidepressiva. De volledige rapporten en de verkorte versies van de rapporten zijn beschikbaar op www.ephor.nl. Als voorbeeld wordt in dit artikel een samenvatting van de beoordelingsrapporten van de tricyclische antidepressiva en tweede generatie antidepressiva gegeven.

SUMMARY

Pharmacotherapy in frail elderly is complicated and driven by multiple issues. As a result, physicians are faced with a complex task when prescribing to frail elderly patients. In this study, initiated by the Expertise Centre Pharmacotherapy for Older Persons (Ephor), a validated set of 23 criteria concerning effectiveness, safety, experience and convenience was developed to assist in the selection of the most appropriate drug within a drug class for the treatment of frail elderly patients. This method, using the 23 criteria, provides a complete overview of the relevant evidence for each individual drug. Evidence-based recommendations can be formulated for each individual drug within a drug class based on the pros and cons for frail elderly patients. Meanwhile, Ephor has formulated evidence-based recommendations for the antipsychotics, NSAIDs, ACE-inhibitors, opioids, hypnotics, anxiolytics, tricyclic antidepressants and second generation antidepressants. The complete reports are available at www.ephor.eu. As an example, a summary of the reports of the tricyclic antidepressants and second generation antidepressants is given.

Bijwerkingen van antipsychotica

Een samenvatting van twee proefschriften*

Dr. Wilma Knol, klinisch geriater, klinisch farmacoloog, Tergooiziekenhuis, locatie Blaricum, Blaricum

Dr. Bart C. Kleijer, specialist ouderengeneeskunde

Prof. dr. Eibert R. Heerdink, universitair hoofddocent

Prof. dr. Alfred F.A.M. Schobben, hoogleraar klinische farmacotherapie

Dr. Toine C.G. Egberts, hoogleraar klinische farmacologie

Dr. Rob J. van Marum, klinisch geriater, klinisch farmacoloog

Dr. Paul A.F. Jansen, klinisch geriater, klinisch farmacoloog

* Dit is een bewerkte versie van studies beschreven in de proefschriften 'Balancing the benefits and risk of antipsychotic use in elderly patients' van dr. BC Kleijer en 'Antipsychotic induced parkinsonism in the elderly: assessment, causes and consequences' van dr. W. Knol.²

INLEIDING

Antipsychotica worden op grote schaal voorgeschreven aan ouderen voor de behandeling van psychotische symptomen of gedragsproblemen bij dementie. De prevalentie van het gebruik van antipsychotica in de Nederlandse verpleeghuizen wordt geraamd op ongeveer 35%.^{3,4} Deze hoge prevalentie heeft geleid tot bezorgdheid, gezien het hoge risico op bijwerkingen en de beperkte werkzaamheid van deze geneesmiddelen bij de behandeling van gedragsproblemen bij dementie.^{5,6} Door antipsychotica geïnduceerd parkinsonisme is een van de bekendste bijwerkingen van klassieke antipsychotica. Ouderen zijn niet alleen gevoeliger voor deze bijwerking, in de klinische praktijk wordt ook een opmerkelijke interindividuele variatie waargenomen in het optreden hiervan. Het is echter onvoldoende begrepen welke factoren van invloed zijn op deze variatie.

De ernst van de bijwerkingen van antipsychotica varieert, maar kan irreversibel zijn. Het gebruik van antipsychotica bij oudere patiënten met dementie heeft geleid tot een ongeveer 1,6 maal hogere mortaliteit: dit risico geldt zowel voor klassieke als atypische antipsychotica.^{7,8} Hoewel er nog veel onduidelijk is over het verhoogde sterfterisico, lijken de meeste oorzaken cardiovasculair (hartfalen, plotseling overlijden door aritmie) of pulmonaal van aard.

In dit artikel wordt een samenvatting gegeven van recent Nederlands onderzoek naar cardiovasculaire (cerebrovasculair accident, veneuze trombose en acuut coronair syndroom) en infectieuze (pneumonie) risico's van antipsychotica en door haloperidol geïnduceerd parkinsonisme bij oudere patiënten.

RISICO'S VAN ANTIPSYCHOTICA

Met gebruik van de Nederlands PHARMO-database werden mogelijke cardiovasculaire (CVA, veneuze trombose en longembolie en acuut coronair syndroom) en infectieuze (pneumonie) risico's van antipsychoticagebruik bij ouderen onder-

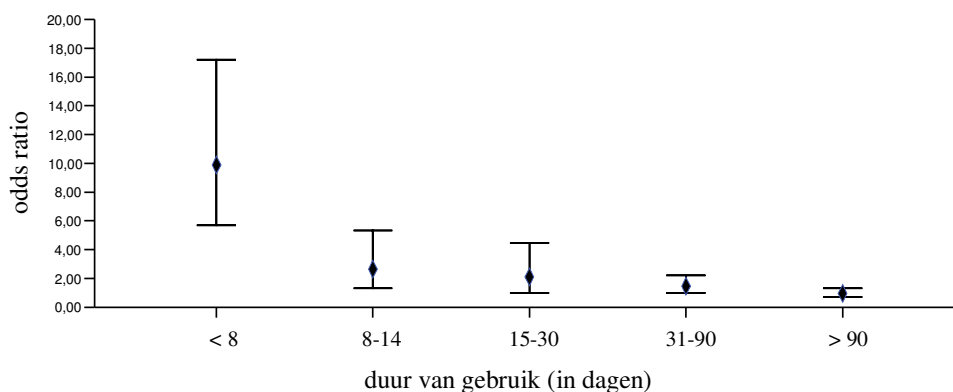
zocht. De PHARMO-database bevat gegevens van openbare apotheken van ongeveer 950.000 inwoners in 25 gedefinieerde gebieden in Nederland vanaf 1985 welke onder andere zijn gekoppeld aan ontslaggegevens uit het ziekenhuis.

ANTIPSYCHOTICA EN CVA'S BIJ OUDEREN

Schneider et al. bestudeerden vijftien gerandomiseerde trials van antipsychotica en vonden een verdubbeling van het risico op CVA's van 1,9% vergeleken met 0,9% bij placebogebruikers.^{9,10} In een aantal epidemiologische studies werd dit verhoogde risico echter niet gevonden^{11,12} en het blijft onduidelijk of het risico van cerebrovasculaire gebeurtenissen verhoogd blijft tijdens langetermijnbehandeling. In de huidige studie werd het risico op CVA onderzocht onder oudere gebruikers van antipsychotica, met speciale nadruk op de tijdsrelatie tussen het gebruik en het optreden van CVA's. De associatie werd onderzocht in een case-control studieopzet binnen

De prevalentie van het gebruik van antipsychotica in de Nederlandse verpleeghuizen wordt geraamd op ongeveer 35%

een cohort van patiënten van 50 jaar of ouder die ten minste eenmaal een antipsychoticum hebben gebruikt. Uit deze groep personen zijn cases geselecteerd die voor het eerst in het ziekenhuis waren opgenomen wegens ischemische of hemorrhagische beroerte of een TIA. Voor elke case werden vier controles willekeurig geselecteerd uit het cohort. Binnen het cohort oudere antipsychoticagebruikers werden 518 patiënten geïdentificeerd die werden opgenomen met een CVA: 54% ischemisch, 15% hemorrhagisch en 31% niet gespecificeerd. De sterfte onder patiënten tijdens ziekenhuisopname bedroeg 18%. Huidige en recente blootstelling aan antipsychotica gingen gepaard met een verhoogd risico op cerebrovasculaire bijwerkingen in vergelijking met niet-gebruikers (oddsratio [OR] 1,7, 95% betrouwbaarheidsinterval (BI) 1,4-2,2). Een nieuwe



Figuur 1. Risico voor CVA (oddsratio) uitgezet tegen de tijd voor huidige gebruikers van antipsychotica.

bevinding was dat er een sterke tijdsrelatie bestaat tussen de duur van de therapie en het risico. De OR voor een gebruik korter dan een week is 9,9 (BI 5,7 -17,2). Het risico neemt af in de tijd (figuur 1) en is na drie maanden van gebruik vergelijkbaar met dat van niet-gebruikers (OR 1,0, BI 0,7-1,3).

Gebruik van een klassiek antipsychoticum toonde een verhoogd risico in vergelijking met gebruik van een atypisch antipsychoticum (OR 1,6, BI 1,0-2,5). Cumulatieve blootstelling werd niet geassocieerd met een toename van risico. Deze bevinding is bevestigd in een later uitgevoerde studie.¹³

Beïnvloeding van bloedplaatjesactivering door serotonine (HT)-2A-receptorremming, orthostatische hypotensie door alfa-1-adrenerge-receptorremming wat bij gevoelige patiënten kan leiden tot waterscheidingsinfarcten of ventriculaire aritmieën, zijn veronderstelde onderliggende mechanismen. Bij gebruik van sterke 5-HT(2A)-antagonisten werd in deze studie een relatief beschermend effect gevonden. Dat zou een verklaring kunnen zijn van het lagere risico bij atypische antipsychotica gebruikers, want de meeste atypische antipsychotica in deze studie waren sterke 5-HT-2A-antagonisten.

In dit onderzoek wordt een bijdrage geleverd aan het bestaande bewijs dat antipsychoticagebruik bij ouderen het risico op CVA verhoogt. Voor de klinische praktijk suggereren deze resultaten dat het starten van een antipsychoticum het risico op CVA alleen in de eerste weken van de behandeling verhoogt.

VENEUZE TROMBOSE EN LONGEMBOLIE

De toename van het risico op veneuze trombose en daaruit voortvloeiende longembolie is controversieel.^{14,15,16} Het is gesuggereerd dat massale longembolie een niet onderkende oorzaak van de verhoogde sterfte bij antipsychoticagebruikers is. Het mechanisme van verhoogde trombose is echter onverklaard. In dit onderzoek werd het risico op veneuze trombose

en longembolie onder thuis- en in het verzorgingshuis wonende ouderen van 60 jaar en ouder onderzocht. Uit een cohort met patiënten die ten minste eenmaal een antipsychoticum hebben gebruikt, konden 1032 gevallen van veneuze trombose worden geselecteerd: 367 patiënten die wegens diep

Het gebruik van antipsychotica bij oudere patiënten met dementie heeft geleid tot een ongeveer 1,6 maal hogere mortaliteit

veneuze trombose en 342 patiënten die wegens een longembolie voor het eerst in een ziekenhuis waren opgenomen en 232 patiënten die poliklinisch behandeling voor diepveneuze trombose kregen (een laagmoleculair gewicht heparine in combinatie met een vitamine K-antagonist). De huidige blootstelling aan antipsychotica werd niet geassocieerd met een verhoogd risico op veneuze trombo-embolie, in vergelijking met niet-gebruikers (gecorrigeerde OR 0,9, BI 0,7-1,1). Er werd geen relatie gevonden tussen de dosering, de duur van gebruik, of het type antipsychoticum en het risico op veneuze trombo-embolie. In dit onderzoek wordt een bijdrage geleverd aan het bestaande bewijs dat veneuze trombo-embolie niet geassocieerd is met antipsychoticagebruik bij ouderen.

ACUUT CORONAIR SYNDROOM

Gebruik van antipsychotica wordt geassocieerd met een verhoogd risico op het ontwikkelen van een metabool syndroom, diabetes en hyperlipidemie. Daarom wordt antipsychotica geassocieerd met een verhoogd risico op hart- en vaatziekten bij ouderen, waarbij een verhoogde kans op een acuut coronair syndroom (ACS) mede zou kunnen bijdragen aan de verhoogde mortaliteit. De beschikbare literatuur over dit onderwerp is echter schaars en de resultaten zijn tegenstrijdig.^{12,17,18} In de huidige studie werd risico op acuut coronair syndroom onder antipsychoticagebruikers van 60 jaar en ouder onderzocht.

Uit een cohort met patiënten die ten minste eenmaal een antipsychoticum hebben gebruikt, konden 2803 ziekenhuis opnames voor een coronair syndroom worden geïdentificeerd, 1555 en 1248 gevallen voor respectievelijk acuut coronair en intermediair coronair syndroom. 11024 controles werden ge-

Atypische antipsychotica zijn niet veiliger dan klassieke antipsychotica

matcht naar leeftijd en geslacht. De huidige blootstelling aan antipsychotica was geassocieerd met een verminderd risico op ziekenhuisopname voor ACS in vergelijking met niet-gebruikers (gecorrigeerde OR 0,5, BI 0,5-0,6). Cumulatief gebruik tot 100 Defined Daily Doses (DDD) was ook geassocieerd met een verminderd risico op ziekenhuisopname (OR 0,7 BI 0,6-0,8). Er werden geen verschillen in risico gevonden tussen klassieke en atypische antipsychotica, hoogte van dosering, of mate van serotonerge, histaminerge of adrenerge affiniteit. Veronderstelde mechanismen voor beschermend effect van antipsychotica zijn onder andere afname van emotionele stress als uitlokkende factor voor ACS en afname van bloedplaatjes activering door serotonine-2A-receptorremming.¹⁹ Verder onderzoek is nodig om te bepalen of er sprake is van een cardioprotectief effect of dat de resultaten kunnen samenhangen met een laag verwijscijfer onder oudere antipsychoticagebruikers met een acuut hartinfarct.

ANTIPSYCHOTICA EN PNEUMONIE

In eerdere studies wordt gesuggereerd dat het risico op sterfte naast cardiovasculaire oorzaken mogelijk een infectieuze oorzaak heeft.⁸ De relatie tussen longontsteking en gebruik van antipsychotica is echter onduidelijk. De huidige studie was de eerste waarin de associatie tussen antipsychoticagebruik en longontsteking onderzocht werd. Dit vond plaats in een case-control studieopzet waarbij de cases en de controls werden gerekruteerd uit een cohort van 22944 ouderen van 65 jaar en ouder die ten minste eenmaal een antipsychoticum gebruikten. 543 patiënten werden voor het eerst in het ziekenhuis opgenomen vanwege een pneumonie, voor elke case werden vier controles willekeurig geselecteerd uit hetzelfde cohort. Na

correctie voor versturende variabelen was gebruik van een antipsychoticum significant geassocieerd met een verhoogd risico op longontsteking (gecorrigeerde OR 1,6, BI 1,3 – 2,1). Het risico was het hoogst in de eerste week van gebruik (figuur 2).

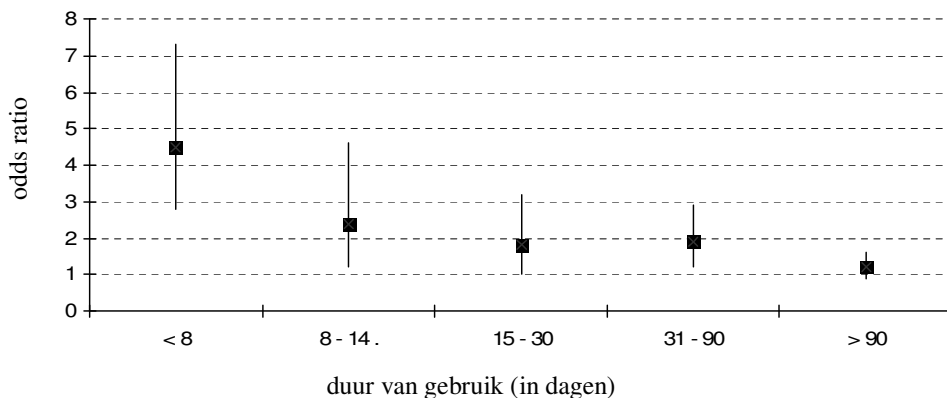
Atypische antipsychotica bleken niet veiliger te zijn dan klassieke antipsychotica. Hoe antipsychotica een longontsteking veroorzaken is nog niet opgehelderd. Verstoring van verplaatsing van gekauwd voedsel door een droge mond en/of keel

Voor aanvang van de behandeling dient het cardiovasculaire risico van de patiënt te worden geïnventariseerd

(=anticholinerg effect), overmatige sufheid (=antihistaminerg effect) of verandering van spierspanning van mond en keel (= extrapiramidaal effect) resulterend in aspiratie, zijn mogelijke onderliggende mechanismen. Aangezien atypische antipsychotica een hoger risico geven op longontsteking dan klassieke antipsychotica lijkt de laatste hypothese minder waarschijnlijk. Op basis van de bevindingen in deze studie is bij oude patiënten nauwlettende observatie van slikproblemen en sufheid aan te bevelen, vooral in de eerste week na voorschrijven van een antipsychoticum.

ANTIPSYCHOTICA EN PARKINSONISME

Door antipsychotica geïnduceerd parkinsonisme (AIP) is de meest bekende en een bijzonder hinderlijke bijwerking van antipsychotica. Ouderen zijn niet alleen gevoeliger voor het ontwikkelen van deze bijwerking, in de klinische praktijk wordt bij ouderen ook een opmerkelijke interindividuele variatie waargenomen in het optreden van AIP. In de huidige cross-sectionele studie werden factoren onderzocht die mogelijk van invloed zijn op de individuele gevoeligheid. Twee hypothesen werden onderzocht: leidt een bepaalde dosis tot een hogere concentratie in het bloedplasma dan verwacht (perifeer farmacokinetiek) en bestaat er een verhoogde gevoeligheid op het niveau van de receptoren (centrale farmacodynamiek)? In een zeer oude studiepopulatie, met gemiddelde leeftijd van 83 jaar, werd geconstateerd dat er bij 46% van de ouderen sprake is van parkinsonisme bij het gebruik van haloperidol. Aangetoond wordt dat aanwezigheid van par-



Figuur 2. Risico voor pneumonie (oddsratio) uitgezet tegen de tijd voor huidige gebruikers van antipsychotica.

kinsonisme bij haloperidol gebruik de kwaliteit van leven nadelig beïnvloedt. De dosis van haloperidol was matig, maar significant geassocieerd met de plasma concentratie van haloperidol (gewogen $r^2 = 0,32$; $p < 0,001$). Er was geen associatie tussen haloperidol geïnduceerd parkinsonisme en voorgeschreven dosis (0,3-5 mg/dag) of plasmaconcentratie. Alhoewel niet statistisch significant, was er een trend waar te nemen in toename van risico op haloperidol geïnduceerd parkinsonisme bij een langere gebruiksduur.

Tevens werd de relatie tussen verschillende genetische polymorfismen en haloperidol geïnduceerd parkinsonisme bestudeerd. De selectie van genen (DRD2, ANKK1, DRD3, HTR2A, HTR2C, RGS2, COMT and BDNF) vond plaats op basis van eerder bestudeerde genen in relatie met antipsychotica geïnduceerd parkinsonisme. Er werd een afname van risico op door haloperidol geïnduceerd parkinsonisme geconstateerd bij vrouwelijke dragers van het -759T-allel (OR 0,31, BI 0,11-0,85). Het lagere risico onder dragers van het COMT 158A-allel bleek niet statistisch significant te zijn. Er werd geen associatie tussen de overige polymorfismen en door haloperidol geïnduceerd parkinsonisme gevonden.

Uit deze twee studies is te concluderen dat de perifere farmacokinetische hypothese geen belangrijke rol speelt in het verklaren van de interindividuele variatie in optreden van door haloperidol geïnduceerd parkinsonisme bij ouderen. Ook wordt in deze kleine studie geen overtuigend bewijs gevonden dat de bestudeerde genetische variaties (welke onderdeel uitmaken van de centrale farmacodynamische hypothese) in belangrijke mate deze variatie kunnen verklaren. Het lijkt waarschijnlijk dat de centrale farmacokinetische hypothese een belangrijker rol speelt; toekomstige studies zijn nodig om deze veronderstelling te bevestigen.

OBSERVATIONEEL ONDERZOEK

Een probleem bij het beoordelen van het risico van antipsychotica bij ouderen is dat veel resultaten zijn gebaseerd op niet-experimentele gegevens zoals in de boven beschreven observationele studies. Dit type onderzoek is bijzonder kwetsbaar voor verschillende soorten bias. Hoewel een 'nested case-control design' binnen een cohort van ouderen die allemaal ten minste eenmaal een antipsychoticum hadden gebruik selectiebias vermindert, omdat cases en controles uit hetzelfde cohort komen, moet rekening gehouden worden met de mogelijkheid dat ongemeten of onbekende bias en confounding de gevonden associatie kan hebben beïnvloed. De onderliggende diagnose waarvoor antipsychotica werd gebruikt, comorbiditeit als delier of dementie en bepaalde risicofactoren als roken, obesitas en immobiliteit, waren in beschreven database studies niet bekend. Uit observationeel onderzoek kunnen geen conclusies getrokken worden over de pathofysiologie van risico op CVA, veneuze trombose, acuut coronair syndroom en pneumonie. Dat er een verhoogd risico op CVA en geen verhoogd risico op veneuze trombose en ACS wordt gevonden, hoeft

niet tegenstrijdig te zijn, aangezien de pathofysiologie van deze effecten grotendeels onbekend is en bij deze aandoeningen verschillende uitlokkende factoren een rol kunnen spelen.

AANBEVELING

Vanwege het verhoogde risico op bijwerkingen waaronder CVA, pneumonie en parkinsonisme zouden behandelaars terughoudend moeten zijn met het voorschrijven van zowel klassieke als atypische antipsychotica aan ouderen. Voor aanvang van de behandeling dient het cardiovasculaire risico van de patiënt te worden geïnventariseerd en gelijktijdig gebruik van andere psychofarmaca met sederend effect wordt vermeden of beperkt tot kortdurend gebruik. De aanwezigheid van parkinsonisme dient voorafgaand en tijdens gebruik van antipsychotica te worden beoordeeld en adequaat te worden vastgelegd. Het negatieve effect van parkinsonisme op kwaliteit van leven bij ouderen is hiervoor een belangrijk argument.

LITERATUUR

1. Kleijer BC. *Balancing the benefits and risks of antipsychotic use in elderly patients [dissertation]*. Utrecht: Utrecht University, 2011.
2. Knol W. *Antipsychotic induced parkinsonism in the elderly: assessment, causes and consequences [dissertation]*. Utrecht: Utrecht University, 2011.
3. Dijk KN van, Vries CS de, Berg PB van den, Brouwers JR, Jong-van den Berg LT de. *Drug utilisation in Dutch nursing homes*. *Eur J Clin Pharmacol* 2000;55:765-71
4. Zuidema SU, Derksen E, Verhey FR, Koopmans, RT. *Prevalence of neuropsychiatric symptoms in a large sample of Dutch nursing home patients with dementia*. *Int J Geriatr Psychiatry* 2007;22:632-8
5. Carson S, McDonagh MS, Peterson K. *A systematic review of the efficacy and safety of atypical antipsychotics in patients with psychological and behavioral symptoms of dementia*. *J Am Geriatr Soc* 2006;54:354-361
6. Kleijer BC, Marum RJ van, Egberts ACG, Jansen PAF, Frijters DHM, Heerdink ER, Ribbe MW. *The course of behavioral problems in elderly nursing home patients with dementia when treated with antipsychotics*. *Int Psychogeriatr* 2009; 21(5):931-40.
7. Kuehn BM. *FDA warns antipsychotic drugs may be risky for elderly*. *J Am Med Dir Assoc* 2005;293:2462
8. Wang PS, Schneeweiss S, Avorn J, Fischer MA, Mogun H, Solomon DH, Brookhart MA. *Risk of death in elderly users of conventional vs atypical antipsychotic medication*. *N Eng J Med* 2005; 353(22): 2335-2341
9. Schneider LS, Dagerman KS, Insel P. *Risk of death with atypical antipsychotic drug treatment for dementia: meta-analysis of randomized placebo-controlled trials*. *JAMA* 2005;294:1934-43

10. Schneider LS, Dagerman KS, Insel P. Efficacy and adverse effects of atypical antipsychotics of dementia: meta-analysis of randomized, placebo-controlled trials. *Am J Geriatr Psychiatry* 2006;14:191-210
11. Liperoti R, Gambassi G, Lapane KL, Chiang C, Pedone C, Mor V, Bernabei R. Cerebrovascular events among elderly nursing home patients pretreated with conventional or atypical antipsychotics. *J Clin Psych* 2005;66:1090-1096
12. Raivio MM, Laurila JV, Strandberg TE, Tilvis RS, Pitkala KH. Neither atypical nor conventional antipsychotics increase mortality of hospital admissions among elderly patients with dementia: a two-year prospective study. *Am J Geriatr Psychiatry* 2007;15:416-424
13. Sacchetti E, Turrina C, Cesana B, Mazzaglia G. Timing of stroke in elderly people exposed to typical and atypical antipsychotics: a replication cohort study after the paper of Kleijer, et al. *J Psychopharmacol* 2010;24(7): 1131-1132
14. Zornberg GL, Jick H. Antipsychotic drug use and risk of first-time idiopathic venous thromboembolism: a case-control study. *Lancet* 2000; 356:1219-1223
15. Liperoti R, Pedone C, Lapane KL, Mor V, Bernabei R, Gambassi G. Venous thromboembolism among elderly patients treated with atypical and conventional antipsychotic agents. *Arch Intern Med* 2005; 165:2677-2682
16. Ray JG, Mamdani MM, Yeo EL. Antipsychotic and antidepressant drug use in the elderly and the risk of venous thromboembolism. *Thromb Haemost* 2002; 88:205-209.
17. Osborn DP, Levy G, Nazareth I, Petersen I, Islam A, King MB. Relative risk of cardiovascular and cancer mortality in people with severe mental illness from the United Kingdom's General Practice Research Database. *Arch Gen Psychiatry* 2007; 64(2):242-249
18. Huybrechts KF, Rothman KJ, Silliman RA, Brookhart MA, Schneeweiss S. Risk of death and hospital admission for major medical events after initiation of psychotropic medications in older adults admitted to nursing homes. *CMAJ* 2011;183(7):E411-9.
19. Blasco-Fontecilla H, Baca-Garcia E, Leon J de. Do atypical antipsychotic drug reduce the risk of ischemic heart disease and mortality? Possible role of 5-HT_{2A} receptor blockade. *Schizophr Res* 2010; 119(1-3):160-163.

Correspondentieadres
wknol@tergooziekenhuizen.nl

SAMENVATTING

In dit artikel wordt een samenvatting gegeven van vijf Nederlandse studies die bijdragen aan de kennisvergroting over bijwerkingen van antipsychoticagebruik bij ouderen. Het betreft vier patiëntcontrole studies naar cardiovasculaire risico's en het risico op pneumonie bij antipsychotica gebruik bij ouderen en een cross-sectionele studie waarin gezocht wordt naar factoren die van invloed zijn op de inter-individuele variatie in het optreden van door antipsychotica geïnduceerd parkinsonisme. Gebruik van antipsychotica bleek geassocieerd te zijn met een verhoogd risico op cerebrovasculair incident (CVA) en pneumonie, waarbij het risico in het begin van de behandeling het hoogst bleek te zijn. Er werd geen associatie gevonden tussen gebruik van antipsychotica en veneuze trombo-embolie. Gebruik van antipsychotica was geassocieerd met een verminderd risico op ziekenhuisopname voor acuut coronair syndroom in vergelijking met niet-gebruikers. Bij 46% van de ouderen in de cross-sectionele studie werd parkinsonisme geconstateerd bij het gebruik van haloperidol. Een afname van risico op haloperidol geïnduceerd parkinsonisme werd gevonden bij dragers van het -759T-allel van het HTR_{2C}-gen. Er werd geen associatie gevonden met voorgeschreven dosis of plasmaconcentratie van haloperidol.

SUMMARY

This article provides an overview of five Dutch studies that contribute to extension of knowledge about side effects of antipsychotics in the elderly. Four studies were conducted using the PHARMO database and examined possible cardiovascular and infectious (pneumonia) complications. A cross-sectional study examined factors that possibly influence the variation in occurrence of haloperidol induced parkinsonism. Use of antipsychotics in the elderly increases the risk of pneumonia and cerebrovascular adverse events, especially during the first week of treatment. No evidence was found of an increased risk of venous thromboembolism in elderly patients using antipsychotics. A decreased risk of hospitalisation for acute coronary syndrome in elderly patients using antipsychotics was found. During use of haloperidol a prevalence of parkinsonism of 46% was found in a very old population, with mean age of 83 years. A decrease in risk of haloperidol induced parkinsonism was found in carriers of the -759T allele of the HTR_{2C} gene. No association was found between parkinsonism and the prescribed dose nor plasma concentration of haloperidol.

Kwaliteitsniveau kan beter!

Farmacotherapieoverleg in verpleeghuizen

Drs. Paul J.E.M. Geels, specialist ouderengeneeskunde - Instituut voor Verantwoord Medicijngebruik, Utrecht

Ir. Mariëtta Eimers - Instituut voor Verantwoord Medicijngebruik, Utrecht

Drs. Rob T.G.M. Essink, apotheker, MPH - Instituut voor Verantwoord Medicijngebruik, Utrecht

Dr. Martin Smalbrugge, specialist ouderengeneeskunde - afdeling verpleeghuisgeneeskunde, EMGO+ instituut voor onderzoek naar gezondheid en zorg, VU Medisch Centrum, Amsterdam

INLEIDING

Het farmacotherapieoverleg (FTO) is een overlegstructuur waarin artsen en apotheker(s) gezamenlijk afspraken maken over het voorschrijven en afleveren van geneesmiddelen binnen een bepaalde regio of instelling. Het doel daarbij is te komen tot een optimaal voorschrijfbeleid.¹ Het niveau van FTO-groepen kan variëren van een niet-gestructureerd overleg (niveau 1) tot een overlegstructuur met een gestructureerde werkwijze die bindende afspraken maakt over prescriptie en deze evalueert (niveau 4). In het laatste geval doorlopen de deelnemers alle stappen van de kwaliteitscirkel (plan, do, check, act).²

Uit onderzoek blijkt dat verschillende elementen van een FTO als audit, feedback, reflectie op richtlijnen en prescriptieterugkoppeling in peergroups bijdragen aan verbetering van voorschrijfgedrag. Ook wordt er meer conform richtlijnadviezen voorgeschreven als de kwaliteit van het FTO toeneemt.^{3,4,5,6,7} Door de overheid, beroepsverenigingen van huisartsen en apothekers en door een aantal zorgverzekeraars is daarom veel geïnvesteerd in verbetering van de kwaliteit van het FTO in de eerste lijn. Met effect, zoals blijkt uit jaarlijkse FTO-peilingen van het Instituut voor Verantwoord Medicijngebruik (IVM) tussen 2002 en 2007. Het aantal FTO-groepen in de eerste lijn dat functioneert op niveau 4 is gestegen van 8% naar 39%.⁸

Een FTO is een algemeen geaccepteerd overlegstructuur

Ook in verpleeghuizen zijn FTO-groepen. Anders dan in de eerste lijn heeft stimuleren van FTO's in verpleeghuizen echter niet plaatsgevonden en ontbreekt effectonderzoek. Ook over hun niveau van functioneren is weinig bekend. De eisen gesteld aan accreditatie van FTO als vorm van na- en bijscholing door Verenso, vereniging van specialisten ouderengeneeskunde en sociaal geriaters, vormen het belangrijkste kwaliteitskader.⁹ In 2009 voldeden 110 groepen aan deze eisen (schriftelijke mededeling, Verenso 2011). Elementen als prescriptieterugkoppeling, het maken van (bindende) afspraken en toetsing van de resultaten

ontbreken echter in het genoemde kwaliteitskader. Ze zijn niet alleen onderdeel van de kwaliteitscirkel, maar sluiten ook aan bij theorieën over het bereiken van gedragsverandering.¹⁰⁻¹² Als zodanig vormen ze logische onderdelen van een effectieve interventie voor het bereiken van verandering van voorschrijfgedrag. Daarnaast liet De Vries zien hoe het gebruik van prescriptiegegevens aansluit bij de verschillende stadia van een model voor gedragsverandering.¹³

Er wordt meer conform richtlijnadviezen voorgeschreven als de kwaliteit van het FTO toeneemt

De hoge prevalentie van polyfarmacie onder verpleeghuisbewoners en de bijzondere kwetsbaarheid van deze bewoners vraagt om extra aandacht voor de kwaliteit van medicatieprescriptie aan deze patiënten. Een FTO dat op een hoog niveau functioneert, kan daaraan een goede bijdrage leveren.

Deze studie beschrijft een inventarisatie van het functioneren van FTO-groepen in Nederlandse verpleeghuizen. De vraagstellingen van de studie zijn:

1. Wat zijn de kenmerken van FTO-groepen in verpleeghuizen?
2. Wat is het niveau van functioneren van FTO-groepen in verpleeghuizen?
3. Hoe is dit niveau vergeleken met de resultaten van de FTO-peiling in de eerste lijn?

METHODEN

Studieopzet en studiepopulatie

In november - december 2009 zijn 94 opleiders verbonden aan de opleidingsinstituten voor het specialisme ouderengeneeskunde van het VUmc en het UMC St Radboud benaderd met een schriftelijke vragenlijst over het FTO. De opleiders van het VUmc ontvingen de vragenlijst via de post, de opleiders van het UMC St Radboud kregen de vragenlijst uitgereikt tijdens een opleidersbijeenkomst op het UMC St Radboud.

Indicator	FTO-niveau*			
	Niveau 1	Niveau 2	Niveau 3	Niveau 4
Aantal bijeenkomsten/jaar	≥ 1	≥ 4	≥ 4	≥ 5
Vorbereiding van bijeenkomst door:		arts of apotheker	arts en apotheker	arts en apotheker
Duur bijeenkomst			≥ 1,5 uur	≥ 1,5 uur
Werken met individuele prescriptiecijfers ≥ 1 bijeenkomst/jaar			ja	ja
Vastleggen afspraken over ≥ 2 onderwerpen/jaar			ja	ja
Toetsen afspraken over ≥ 1 onderwerp/jaar				ja

Tabel 1. Indicatoren niveau-indeling FTO volgens IVM-indeling.

* Per niveau is de minimale waarde van de indicator(en) weergegeven.

Meetinstrument

De verkorte versie van de enquête die het IVM bij de FTO-peiling in de eerste lijn gebruikte, vormde de basis voor de vragenlijst van dit onderzoek.⁸ Gevraagd is onder andere naar de aard, omvang, werkwijze en sfeer van het FTO. De zes indicatoren op basis waarvan het niveau van functioneren van het FTO bepaald wordt (zie tabel 1), zijn eveneens in de vragenlijst opgenomen. Per niveau wordt aangegeven welke waardering elk van de indicatoren minimaal moet hebben.

De gestelde eisen door de beroepsvereniging vormen het belangrijkste kwaliteitskader

Enkele vragen van de oorspronkelijke vragenlijst zijn aangepast aan de specifieke situatie in verpleeghuizen. De deelnemers is gevraagd antwoord te geven op basis van de werkwijze zoals gehanteerd gedurende het FTO in het jaar 2008.

Data-analyse

Voor data-analyse is gebruik gemaakt van SPSS (versie 17.0) en Excel. Frequenties van de verschillende kenmerken van de FTO-groepen zijn berekend, evenals de scores op de verschillende indicatoren. Het niveau van functioneren van het FTO is bepaald op basis van de scoring op de indicatoren (zie tabel 1).

De significantie van gevonden verschillen op de zes niveau-indicatoren tussen respondenten uit VUmc en UMC St Radboud is berekend met de Chi-kwadraattoets.

RESULTATEN

Van de 94 opleiders (Amsterdam: 61, Nijmegen: 33) vulden 44 (Amsterdam 24, Nijmegen: 20) de vragenlijst in: een respons van 47%. Procentueel was de respons vanuit Nijmegen hoger dan vanuit Amsterdam: 60,6% versus 39,3%. Van deze 44 respondenten gaven er twee aan niet

te participeren in een FTO (Amsterdam: 1, Nijmegen: 1). Deze twee zijn niet meegenomen in de verdere analyse. Een respondent beantwoordde twee vragen niet.

Kenmerken FTO-groepen

Tabel 2 vat de algemene kenmerken van de FTO-groepen samen. Gemiddeld nemen 10,6 artsen deel aan een FTO-groep. Het gemiddelde opkomstpercentage is 76%. Voor de meeste kenmerken zijn er geen grote verschillen aanwezig tussen respondenten uit VUmc en UMC St Radboud. Wel duidelijke verschillen zijn er voor wat betreft het aantal apothekers betrokken bij het FTO en het type apotheker betrokken bij het FTO. Zo is bij ruim een kwart van de FTO-groepen van de Amsterdamse respondenten zowel een ziekenhuisapotheker als een openbare apotheker betrokken.

Indicatoren voor niveau van FTO

Ten aanzien van de indicatoren die het niveau van functioneren bepalen, zijn de verschillen tussen de Nijmeegse en Amsterdamse respondenten klein (zie tabel 3). Bijna alle FTO-groepen (98%) houden vijf of meer bijeenkomsten per jaar. Bij minder dan de helft van de FTO-groepen (48%) bereiden de apotheker en een specialist ouderengeneeskunde het FTO gezamenlijk voor. Bij de FTO-groepen van de Amsterdamse respondenten gebeurt dit opvallend vaker dan bij de Nijmeegse respondenten, 61% versus 32%. Ruim tweederde van de FTO-groepen houdt bijeenkomsten die minimaal 1,5 uur duren.

Het werken met individuele prescriptiecijfers gebeurt slechts in een minderheid van de FTO-groepen. 38% van de FTO-groepen geeft aan te werken met individuele prescriptiecijfers. Daarbij is er nauwelijks verschil tussen de FTO-groepen van de Amsterdamse en Nijmeegse opleiders.

95% van de FTO-groepen voldoet aan de indicator die het maken en vastleggen van afspraken meet. Het toetsen van de gemaakte afspraken aan prescriptiecijfers gebeurt

	Totaal (n=42)	Amsterdam (n=23)	Nijmegen (n=19)
Kenmerk			
Gemiddeld aantal artsen per groep (spreiding)*	10,6 (4-25)	10,7 (4-20)	10,6 (4-25)
Gemiddeld aantal apothekers per groep (spreiding)	1,7 (1-3)	2,0 (1-3)	1,3 (1-3)
Gemiddeld aantal overige deelnemers (spreiding)	0,1 (0-1)	0,04 (0-1)	0,16 (0-1)
Gemiddelde opkomstpercentage (spreiding)	76,3% (25-100%)	76,1% (40-90%)	76,6% (25-100%)
Gemiddelde patiëntenpopulatie per groep (spreiding)*	502 (190-1200)	503 (220-999)	501 (190-1200)
Deelname artsen/apothekers uit verpleeghuizen buiten eigen zorggroep (%)	13 (31,0)	6 (26,1)	7 (36,8)
Verenso-geaccrediteerd (%)	39 (92,9)	22 (95,7)	17 (89,5)
Type apotheker			
Ziekenhuis (%)	27 (64,3)	13 (56,5)	14 (73,7)
Openbaar (%)	9 (21,4)	4 (17,4)	5 (26,3)
Beide (%)	6 (14,3)	6 (26,1)	0 (0,0)
Geen (%)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Gemiddeld aantal bijeenkomsten/jaar	7,3 (4-14)	7,3 (5-14)	7,4 (4-10)
Gemiddelde duur bijeenkomsten	1,4 uur (1-2 uur)	1,4 uur (1-2 uur)	1,3 uur (1-1,5 uur)

Tabel 2. Kenmerken FTO-groepen.

* 1 respondent uit Amsterdam beantwoorde alle vragen m.u.v. de vragen naar het aantal deelnemende artsen en de omvang van de cliëntenpopulatie.

slechts in 29% van de FTO-groepen. Voor geen van de indicatoren zijn er significante verschillen tussen de Amsterdamse en de Nijmeegse respondenten gevonden.

Niveau van FTO in verpleeghuizen en eerste lijn

Van de FTO-groepen functioneert het overgrote deel op niveau 2. Slechts 4,8% van de onderzochte FTO-groepen functioneert op het hoogste niveau. De verschillen met de eerste lijn zijn in tabel 4 weergegeven.

DISCUSSIE

Ons onderzoek geeft een eerste inzicht in het functioneren van FTO-groepen in Nederlandse verpleeghuizen. Opvallend is dat bijna alle respondenten deelnemen aan een FTO dat geaccrediteerd is als vorm van nascholing. Dat impliceert een zekere minimale kwaliteit, die weerspiegeld wordt in het grote aantal FTO's dat functioneert op niveau 2. Dit niveau komt overeen met de minimale eisen voor accreditatie van het FTO als nascholing.¹⁰

	Totaal n=42	Amsterdam n=23	Nijmegen n=19
Indicator			
Aantal bijeenkomsten/jaar ≥ 5 (%)	41 (97,6)	23 (100,0)	18 (94,7)
Voorbereiding van de bijeenkomst door arts en apotheker	20 (47,6)	14 (60,9)	6 (31,6)
Duur bijeenkomst $\geq 1,5$ uur	29 (69,0)	17 (73,9)	12 (63,2)
Werken met individuele prescriptiecijfers tijdens ≥ 1 bijeenkomst/jaar	16 (38,1)	8 (34,8)	8 (42,1)
Vastleggen afspraken over ≥ 2 onderwerpen/jaar	40 (95,2)	21 (91,3)	19 (100)
Toetsen afspraken over ≥ 1 onderwerp/jaar	12 (28,6)	7 (30,4)	5 (26,3)

Tabel 3. Indicatoren voor niveau-indeling van de FTO's.

	Verpleeghuis FTO-groepen (2008)	FTO-groepen eerste lijn (2007)
Niveau 1	0,0%	13%
Niveau 2	88,1%	37%
Niveau 3	7,1%	11%
Niveau 4	4,8%	39%

Tabel 4. Niveau-indeling FTO-groepen verpleeghuizen en FTO-groepen eerste lijn.

Vergeleken met de situatie in de eerste lijn (peiling 2007) valt op dat in de eerste lijn het percentage FTO's dat op niveau 3 en 4 functioneert aanzienlijk hoger is. Dit is niet verwonderlijk gezien de inspanningen die in de eerste lijn wel en bij de verpleeghuizen (nog) niet zijn gepleegd om het functioneringsniveau te verbeteren. De accreditatie-eisen stimuleren ook niet om te voldoen aan de indicatoren voor een hoger FTO-niveau (3 of 4), te weten het spiegelen van het eigen handelen met behulp van prescriptiecijfers aan de aanbevelingen in richtlijnen en vervolgens het toetsen van gemaakte afspraken.

Slechts 4,8% van de onderzochte FTO-groepen functioneert op het hoogste niveau

Dit onderzoek kent een aantal beperkingen die mogelijk tot overschatting van de kwaliteit van het FTO in verpleeghuizen geleid kan hebben. Ten eerste is er door rekrutering van respondenten uit opleidingshuizen sprake van een zekere selectiebias. Opleidingshuizen hebben naar verwachting hogere kwaliteitsnormen, ook voor FTO's. Ten tweede was er een non-respons van ruim 50%: mogelijk responderen alleen opleiders die vertrouwen in de kwaliteit van hun eigen FTO hebben. Data over non-responders ontbreken echter. Tot slot gebruikten wij een vragenlijst die uitgaat van zelfrapportage. Ook dit zou een te positief beeld van de werkelijkheid kunnen geven.

CONCLUSIE

Het beschikbare onderzoek uit de eerste lijn geeft aan dat er een relatie is tussen het kwaliteitsniveau van het FTO en de kwaliteit van het voorschrijfgedrag.^{3,4} In combinatie met het gemiddeld lage niveau van functioneren van de bestaande FTO-groepen in verpleeghuizen, pleit dit voor interventies die het niveau van functioneren van FTO's in verpleeghuizen verbeteren. Introductie in de verpleeghuizen van de FTO-werkwijze uit de eerste lijn, waarin met de kwaliteitscirkel gewerkt wordt, is daarvoor een goede optie.

Interventies die het niveau van FTO's in verpleeghuizen verbeteren zijn noodzakelijk

Het IVM is in samenwerking met het VUmc en UMC St Radboud, gesubsidieerd door ZonMw, een onderzoek gestart waarbij het effect van de implementatie van werken met kwa-

liteitscirkels in het FTO op de kwaliteit van het voorschrijfgedrag ook in de verpleeghuissetting onderzocht wordt in een cluster gerandomiseerde trial. De effectiviteit van het FTO als middel om voorschrijfgedrag te verbeteren, zal daarmee ook voor de verpleeghuissetting onderbouwd worden.

LITERATUUR

1. Kocken G. Medication discussion groups in the Netherlands: five years of experience. *Med Educ.* 1999;33:390-3.
2. Dijk L van, Barnhoorn H, Bakker D de. *Het Farmaco Therapie Overleg in 1999: stand van zaken en effecten op voorschrijven.* Utrecht: Nivel, 2001.
3. Meulepas M. Relatie tussen FTO-niveau en score op voorschrijfindicatoren. Utrecht: IVM, 2008.
4. Eimers M, Aalst A van der, Pelzer B, et al. Leidt een goed FTO tot beter voorschrijven? *Huisarts Wet.* 2008;51:340-5.
5. Jamtvedt G, Young J, Kristoffersen D, et al. Does telling people what they have been doing change what they do? A systematic review of the effects of audit and feedback. *Qual Saf Health Care* 2006;15:433-6.
6. Lagerlöv P, Loeb M, Andrew M, et al. Improving doctors' prescribing behaviour through reflection on guidelines and prescription feedback: a randomised controlled study. *Qual Health Care.* 2000;9:159-65.
7. Veninga C, Denig P, Zwaagstra R, et al. Improving drug treatment in general practice. *J Clin Epidemiol.* 2000;53:762-72.
8. Aalst A van der, Westerhuis G. FTO-peiling 2007. Kwaliteit van farmacotherapieoverleg in beeld. Utrecht: DGV, 2008.
9. Informatiebrochure Accreditatie Nieuwe Stijl 2009. Utrecht: NVVA, 2009.
10. Gollwitzer PM. Implementation intentions. Strong effects of single plans. *Amer Psychol.* 1999;54:493-503.
11. Locke EA, Latham GP. Building a practical useful theory of goal setting and task motivation. A 35-year odyssey. *Amer Psychol.* 2002;57:705-17.
12. Azjen I. The theory of planned behavior. *Organizational Behavior And Human Decision Processes* 1991, 50:179-211.
13. Vries CS de. Collaboration in healthcare. The tango to drug safety. Proefschrift. Groningen: RU Groningen, 1998.

Correspondentieadres
p.geels@medicijngebruik.nl

SAMENVATTING

Inleiding

Het farmacotherapeutisch overleg (FTO) is een algemeen geaccepteerde overlegstructuur bestaande uit artsen en apothekers voor het bevorderen van een rationeler voorschrijf-beleid. Over de kenmerken en de kwaliteit van het FTO in Nederlandse verpleeghuizen is weinig bekend.

Doel

Kenmerken en kwaliteitsniveau van FTO in verpleeghuizen beschrijven.

Methoden

Bij opleiders van specialisten ouderengeneeskunde van de opleidingscentra van het Universitair Medisch Centrum St Radboud (Nijmegen) en het VU Medisch Centrum (Amsterdam) werden door middel van een gestructureerde vragenlijst de kenmerken en het kwaliteitsniveau volgens IVM-indeling; niveau 1-4 van hun FTO bepaald.

Resultaten

Van de 94 benaderde opleiders reageerden er 44 (47%). Het gemiddeld aantal artsen per FTO-groep is 10,6. Het overgrote deel (88,1%) functioneert op kwaliteitsniveau 2 (schaal 1-4). 7,1% haalt niveau 3 en 4,8% niveau 4.

Conclusie

Het overgrote deel van de FTO-groepen in Nederlandse verpleeghuizen functioneert op niveau 2. Er is duidelijk ruimte voor verbetering tot hogere kwaliteitsniveaus.

ABSTRACT

Introduction

Pharmacotherapy audit meetings (PTAMs) are a generally accepted method to improve prescription policies. Little is known about the characteristics and quality-level of PTAMs in Dutch nursing homes.

Objective

To describe the characteristics and quality-level of PTAMs in Dutch nursing homes.

Methods

Training physicians of residents in training for elderly care physician of the University Medical Center St Radboud (Nijmegen) and the VU University Medical Center (Amsterdam) received a structured questionnaire with questions about the characteristics and quality-level (according to the IVM-classification) of their PTAM.

Results

44 of the 94 training-physicians responded. The mean number of physicians per PTAM is 10.6. Most of the PTAMs function on level 2 (88.1%), 7.1 % functions on level 3 and 4.8% on level 4.

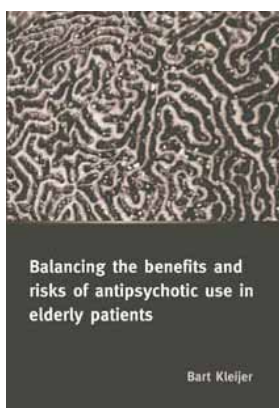
Conclusion

The majority of the PTAMs in Dutch nursing homes functions on a relatively low level (level 2). Improvement of PTAM-quality is needed.

Redenen voor antipsychotica bij BPSD

Dika Luijendijk

Met een waardig 'Hora est' verlost de pedel de promovendus van de verdediging van zijn of haar proefschrift. In de rubriek Hora est wordt dit keer aandacht besteed aan de proefschriften van twee specialisten ouderengeneeskunde die eind vorig jaar promoveerden. Zij verichten onderzoek naar een zeer actueel onderwerp: het gebruik van antipsychotica door verpleeghuispatiënten, de redenen daarvoor en de bijwerkingen ervan.



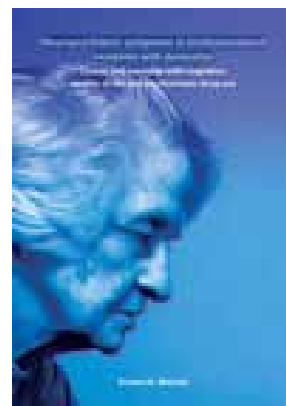
Op 19 oktober 2011 promoveerde Bart Kleijer aan het UMCU van de Universiteit van Utrecht op het proefschrift 'Balancing the benefits and risks of antipsychotic use in elderly patients' (promotor: prof. dr. A. Egberts). In de inleiding, een mooie historische schets, wordt direct duidelijk dat effectiviteitsonderzoek het gebruik van antipsychotica voor *behavioral en psychological symptoms in dementia* (BPSD) niet steunt. Meta-analyses van trials tonen aan dat het effect klein (haloperidol), niet klinisch relevant (olanzapine, risperdal) of geheel afwezig is (quetiapine), en dat olanzapine en risperdal ernstige irreversibele bijwerkingen kunnen hebben.

De intrigerende vraag is vervolgens waarom artsen toch nog (atypische) antipsychotica voorschrijven aan patiënten met dementie. Het eerste deel van Kleijers proefschrift bestaat uit drie beschrijvende studies die ingaan op deze vraag. Hij gebruikte gegevens die verzameld zijn met VU-RAI bij 1090 patiënten in 20 Nederlandse verpleeghuizen, en ook interviews met 27 specialisten ouderengeneeskunde uit 23 instellingen. Het gebruik van antipsychotica bij BPSD varieerde tussen 5% en 52% (gemiddeld 31%). Verschillen in het voorkomen van gedragssymptomen verklaarden deze variatie niet. Artsen vertelden antipsychotica met name te gebruiken bij agitatie en agressie en een positief effect te verwachten bij 50% van de patiënten. Opmerkelijk was dat zij zich in hun beleid gesteund voelden door de richtlijn 'Probleemgedrag' van Verenso.

Het tweede deel van Kleijers proefschrift beschrijft een onderzoek naar het risico op CVA, veneuze trombo-embolie en acuut coronair syndroom tijdens het gebruik van antipsychotica door patiënten met dementie. Kleijer gebruikte hiervoor retrospectief verzamelde gegevens over medicatie-

gebruik en diagnoses gesteld tijdens ziekenhuisopnames. Hij vond alleen een verhoogd risico op CVA bij zowel conventionele als atypische antipsychotica. De details van zijn bevindingen worden elders in dit nummer beschreven en bediscussieerd (Knol et al).

Roland Wetzels promoveerde op 19 december 2011 aan het UMCN van de Universiteit van Nijmegen op het proefschrift 'Neuropsychiatric symptoms in institutionalized residents with dementia: Course and interplay with cognition, quality of life and psychotropic drug use' (promotor: prof. dr. R. Koopmans). Hij gebruikte gegevens van de Waalbed-II-studie, een gedetailleerde, prospectieve studie over neuropsychiatrische symptomen bij dementie. Bij 290 patiënten in negen verpleeghuizen zijn vijf metingen verricht gedurende een follow-upperiode van twee jaar. Maar liefst 97% van de deelnemers had op enig moment last van neuropsychiatrische symptomen. Dit betrof met name agitatie, apathie, prikkelbaarheid en motorische onrust. Wetzels vindt dat 42% van de patiënten in de follow-upperiode een antipsychoticum krijgt. Een op de acht deelnemers (12%) kreeg het middel gedurende de gehele follow-upperiode. Personen met vasculaire dementie kregen vaker een antipsychoticum dan personen met de ziekte van Alzheimer. In een cross-sectionele analyse van de laatste follow-upmeting blijken niet alleen de neuropsychiatrische symptomen, maar ook het gebruik van antipsychotica geassocieerd te zijn met verminderde kwaliteit van leven.



Beide onderzoekers komen tot de conclusie dat het gebruik van antipsychotica door patiënten met dementie teruggedrongen moet worden. Beiden adviseren daarnaast, alvorens te starten met een antipsychoticum, een uitgebreide medische en psychologische beoordeling om zo delier uit te sluiten en het risico op cardiovasculaire bijwerkingen in te schatten. Vervolgens is verslaglegging van de doelen en geplande duur van de behandeling en het beloop van de symptomen vereist. Bij patiënten die al geruime tijd een antipsychoticum gebruiken, kan deze vaak gestopt worden zonder verergering van symptomen tot gevolg.

Wetzels benadrukt daarnaast terecht het nut van psychosociale interventies. Managers en hulpverleners zouden kunnen onderzoeken welke omgevingsfactoren in hun huizen BPSD in de hand werken en welke weggenomen kunnen worden. Hierbij kan gedacht worden aan verbetering van de communicatie tussen patiënt en hulpverlener, aanbieden van cognitieve en fysieke activiteiten en bouwtechnische aanpassing van de behuizing.

Zowel de gegevens van de VU-RAI als Waalbed-II-studie bieden bovendien een mooie opstap voor nadere prospectieve, multivariate analyse van patiënt- en verpleeghuis-karakteristieken als voorspeller van BPSD of nieuw anti-psychoticum gebruik.

Correspondentieadres
dikaluijendijk@gmail.com

Verenso-BEURS voor onderzoek

Het jaar 2012 is een bijzonder jaar voor Verenso. Op 30 november 2012 bestaan wij 40 jaar! Om dit te vieren stelt Verenso een BEURS in. Deze BEURS heeft als doel de onderbouwing van ons vakgebied, de ouderengeneeskunde, te bevorderen. Het aanvragen van een subsidie uit de BEURS staat open voor specialisten ouderengeneeskunde, sociaal geriaters en specialisten ouderengeneeskunde in opleiding, die lid zijn van Verenso. Denk hierbij aan een promotie-onderzoek, onderzoek over specifieke aandoeningen in de praktijk van de specialist ouderengeneeskunde of de onderbouwing van practice based geneeskunde. Verschillende vormen van onderzoek zijn dus mogelijk.

Verenso stelt op haar verjaardag € 10.000,- beschikbaar voor dit doel. Daarnaast zullen we ons inzetten om fondsen te werven voor het in stand houden van de BEURS. Organisaties of personen die de BEURS een warm hart toedragen, kunnen een bijdrage storten op het Verenso rekeningnummer 48.80.57.159 t.n.v. BEURS Verenso. Iedere bijdrage is welkom.

Op 30 november, tijdens het Verenso Jaarcongres, maken wij bekend wat de bestemming van de BEURS in 2012 wordt. Tot die tijd houden wij u op de hoogte van alle inzendingen via www.verenso.nl. Ingezonden subsidie-aanvragen die voldoen aan de voorwaarden voor de BEURS, worden hier kort beschreven.



Deadline indienen van projectvoorstel

Aanvragen voor een subsidie dienen uiterlijk **maandag 1 oktober 2012** in het bezit te zijn van Verenso. Uw aanvraag dient te voldoen aan de eisen zoals gesteld in het document 'Voorwaarden toekenning subsidie uit Verenso-BEURS'. Dit document vindt u op de website van Verenso: www.verenso.nl.

Samenwerking in academische netwerken

Drs. Lizette Wattel, Claudia Smeets MSc, Dr. Els Derksen

DE WAALBED II-STUDIE

Onderzoek binnen het UKON

Bijna alle UKON-instellingen hebben deelgenomen aan de WAALBED-II-studie (Wetzels, 2011). In deze studie is het beloop van neuropsychiatrische symptomen (NPS) bij patiënten met dementie, wonend in verpleeghuizen, onderzocht, in Nederland vaak omschreven als probleemgedrag. Bij 80% van de dementiepatiënten komen NPS voor, gedurende de twee jaar van deze studie vertoonden bijna alle patiënten (97%) NPS. Beïnvloedende factoren op NPS zijn: type en stadium van dementie, geslacht en de psychosociale omgeving.

In deze studie is ook gekeken naar voorschrijfpatronen van psychofarmaca voor het behandelen van NPS. Algemeen werd gevonden dat het gebruik van deze medicatie hoog en chronisch was. De helft van de bewoners gebruikte ten minste één psychofarmacon en 1/5e deel ten minste twee psychofarmaca tegelijk. Tijdens alle follow-upmetingen (halfjaarlijks) gebruikte bijna 2/3e van de dementiepatiënten medicatie en bijna 1/3e bleef deze medicatie gebruiken tijdens de tweejarige observatieperiode.

Van alle psychofarmaca werden antipsychotica het meest voorgeschreven: 26-31%. Antidepressiva werden minder frequent voorgeschreven, maar langduriger. Het voorschrijven van anxiolytica toonde een intermitterend beloop; een 9%-subgroep vertoonde evenwel chronisch gebruik gedurende twee jaar. Eenmaal begonnen met psychofarmaca bij aanvang van de studie, bleven bewoners psychofarmaca gebruiken in hoge percentages: 3/4e van de patiënten bleef antipsychotica ontvangen voor ten minste zes maanden. Depressieve bewoners kregen niet altijd antidepressiva voorgeschreven, wat mogelijk op onderbehandeling duidt. Andersom werden niet-depressieve bewoners behandeld met antidepressiva, mogelijk duidend op overbehandeling.

Hoewel depressieprevalentie en -ernstscores afnamen, werd er weinig tot geen stoppen van antidepressiva gerapporteerd. Dit kan worden veroorzaakt doordat antidepressiva niet alleen voor depressie maar ook voor andere indicaties, bijvoorbeeld agressie of psychose, kunnen worden voorgeschreven. Hoewel angstprevalentie en -ernstscores daalden na verloop van tijd, bleven anxiolytica vaak voorgeschreven; dit wijst mogelijk op overbehandeling.



Deze resultaten suggereren dat het aangewezen lijkt om voorgeschreven medicatie regelmatig te screenen op correcte en actuele indicatie. In tegenstelling tot andere (buitenlandse) studies bleek in onze studie het gebruik van antidementiemiddelen zeer gering. Dit is opmerkelijk omdat recente studies hebben laten zien dat er een positief effect kan zijn van onder andere memantine op NPS in matige tot ernstige dementie. Mogelijk dat onbekendheid met deze studieresultaten deze bevindingen kan verklaren. Bewoners met de ziekte van Alzheimer kregen vaker slaapmiddelen en antidementiemiddelen voorgeschreven; bewoners met vasculaire dementie daarentegen kregen meer antipsychotica, antidepressiva, anxiolytica en anti-epileptica. Afgezien van NPS lijken er verschillende additionele niet-patiënt gebonden redenen te zijn voor het voorschrijven van medicatie.

Uit: Neuropsychiatric symptoms in institutionalized residents with dementia: Course and interplay with cognition, quality of life and psychotropic drug use. Roland B. Wetzels (proefschrift).

PLATFORM PRESENTATIE ONDERZOEK

Deskundigheidsbevordering binnen het UNO-VUmc

Op dinsdag 21 maart jl. organiseerde het UNO-VUmc voor de zesde keer het platform presentatie onderzoek. Deze bijeenkomsten worden gehouden volgens een vast concept: korte presentaties over onderzoeksresultaten of onderzoeksvorstellen, waarna er in kleine groepjes uitgebreid gediscussieerd kan worden met de onderzoeker. Dit jaar was het platform voor het eerst gekoppeld aan een terugkomdag voor opleiders van Gerion. De onderzoeksthema's waren erg gevarieerd, evenals de achtergrond van de onderzoekers:

Thijs Hingstman (Nivel): het onderzoek 'Sturen op kwaliteit en veiligheid' is gericht op het creëren van een veiligheidscultuur binnen V&V-instellingen.

Astrid van Dillen (Beweging 3.0) presenteerde haar onderzoek 'Gewoon doorgaan! Een kwalitatief onderzoek naar de wijze waarop zelfstandig wonende ouderen zichzelf redden'.

Ruth Veenhuizen (UNO-VUmc) zette bij Zorggroep Noorderbreedte een Huntington-polikliniek op. Het

doel is voor de patiënt een behandel- en zorgplan te realiseren in de eigen woonomgeving. Er wordt een pilotonderzoek gestart naar de effectiviteit van deze interventie.

Hsia-Ping Lou (Beweging 3.0) doet onderzoek naar 'Dilemma's in bewarende zorg'. Bewarende zorg is een visie op zorg voor verpleeghuisbewoners waarbij het uniek zijn van bewoners centraal staat.

Ineke Zekveld (LUMC) voert de nog lopende proces-effectevaluatie (SINGER) uit van proeftuinen geriatrie revalidatie. Ze gaf enige voorlopige resultaten.

Iva Nijenhuis (Warande) gaat een beweeggroep opzetten voor mensen in de chronische fase na een CVA en hun mantelzorgers. Doel van de groep is enerzijds behoud van functioneren en anderzijds lotgenoten-contact.

Na de presentaties ontstonden levendige discussies. De praktijkkennis van zorgprofessionals en wetenschappelijke kennis van onderzoekers bleken elkaar ook nu weer te versterken. Het volgende platform wordt georganiseerd in het voorjaar van 2013.



VOORSCHRIJVEN VAN PSYCHOFARMACA

Onderzoek binnen het UKON

Het gebruik van psychofarmaca door verpleeghuisbewoners met dementie in Nederland is hoog, weten we uit onderzoek van Zuidema (2008) en Wetzels (2011). Is dat terecht? Strookt dit voorschrijfgedrag met de huidige wetenschappelijke kennis over psychofarmaca? Wat verklaart verschillen tussen afdelingen? Helpt medicatiereview om voorschrijfgedrag te optimaliseren? Deze vragen hopen Klaas van der Spek en Claudia Smeets te beantwoorden in hun promotieonderzoeken. Dit project heet de PROPER-studie (PRescription Optimization of Psychotropic drugs in Elderly nuRsing home patients with dementia) en bestaat uit twee delen.

Deel 1 is een cross-sectionele, observationele studie die op dit moment loopt in 12 verpleeghuizen verspreid over Nederland, waaronder in huizen uit de netwerken. Hierin wordt het gebruik van psychofarmaca getoetst met een instrument op basis van de richtlijn 'Probleemgedrag' van Verenso. Ook worden vermoede determinanten als probleemgedrag van bewoners, fysieke en psychosociale omgeving, werktevredenheid en -druk bij verzorgenden en organisatiecultuur gemeten met web-based vragenlijsten. Daarnaast wordt kwalitatief onderzocht wat

mogelijke determinanten zijn van het voorschrijven van psychofarmaca. Aan deel 1 doen 38 psychogeriatrische afdelingen mee, met in totaal ongeveer 540 bewoners, 75 verzorgenden en 18 artsen.

Dit najaar start deel 2. Dit is een cluster-randomised controlled trial van anderhalf jaar met halfjaarlijkse meetpunten die wordt uitgevoerd op 24 afdelingen. Onderwerp is de effectiviteit van een gestructureerde, herhaalde medicatiereview door arts, apotheker en EVV. Het Instituut voor Verantwoord Medicijngebruik verzorgt de training in het uitvoeren van deze medicatiereviews. Uitkomstmaten zijn voorschrijfgedrag, bijwerkingen, probleemgedrag, depressie en kwaliteit van leven van bewoners. Resultaten van deze onderzoeken worden verwacht in de loop van 2013 en 2014.

Voor meer informatie:

UMC St Radboud

Claudia Smeets en Klaas van der Spek

Tel: 024 361 0174

E-mail: properstudie@elg.umcn.nl



Reactie op artikel Piet van Leeuwen, Palliatieve zorg zonder euthanasie?¹

Ronald van Nordennen, specialist ouderengeneeskunde, palliatief consulent en SCEN-arts, Stichting Groenhuysen, Roosendaal.

In het tijdschrift van april 2012 schrijft collega Van Leeuwen een stuk over palliatieve zorg en euthanasie. Het is een helder en verdiepend stuk, waarin wordt aangegeven dat een vraag om euthanasie niet zomaar met een 'ja' of 'nee' beantwoord kan worden. Met name de 'vraag achter de vraag' moet kritisch bekeken en geëvalueerd worden. Van Leeuwen stelt de vraag wat de mogelijkheden en uitdagingen zijn van palliatieve zorg zonder euthanasie. Hij maakt onderscheid in lijdensdruk voor patiënt, naasten en arts. Als onderdeel van die lijdensdruk van de arts benoemt hij de 'wens om redder te zijn', 'zich onder druk gezet voelen' en 'denken dat hij elk lijden moet kunnen oplossen'. Als specialist ouderengeneeskunde en hospice-arts die openstaat voor de uitvoering van euthanasie, herken ik mij hier helemaal niet in.

Ik voel mij geen redder, maar wel iemand die een poosje meeloopt in een zeer intensieve en bijzondere fase van iemands leven, namelijk de stervensfase. Deze fase gaat gepaard met emoties, maar vaak ook blijdschap, zoals ik ervaar in ons hospice, waar veel wordt gelachen. Ik voel mij nooit onder druk gezet, omdat ik me probeer in te leven in wat er gebeurt met een patiënt en zijn naasten en opensta voor hun verhaal en wensen, zonder hier restricties aan te verbinden. Door het multidimensionele aspect van lijden weet je dat niet elk lijden opgelost kan worden. Dit ervaren we dagelijks als specialist ouderengeneeskunde werkende met kwetsbare patiënten.

Gelukkig gaan palliatieve zorg en euthanasie prima samen, ook al wordt hier in binnen- en buitenland vaak anders over gedacht. Bij een euthanasievraag binnen onze instelling wordt een traject doorlopen van verkenning, uitwisseling van gedachten, voorleggen van angsten en emoties door de patiënt, naasten en hulpverleners waaronder de arts. In de keren dat ik dit traject met mijn patiënten heb doorlopen, was dit een zeer intens maar ook bevredigend traject. Uiteraard ga je in het gesprek kijken naar de 'vraag achter de vraag' en naar wat iemand brengt tot deze vraag. De grote kloof die daarbij, volgens Van Leeuwen, kan ontstaan tussen arts en patiënt, is juist een weg van samen optrekken. Juist in situaties van een euthanasievraag kom je als arts,

patiënt en naasten zeer dicht bij elkaar te staan. De toetsingscommissies euthanasie en hulp bij zelfdoding hameren op het feit dat het verzoek van de patiënt om euthanasie invoelbaar moet zijn voor de arts. Uiteraard bevindt de arts zich niet in de schoenen van de patiënt, maar toch zit hier een belangrijke kern van waar het bij euthanasie om gaat. Kun je als arts dusdanig met de patiënt meelopen en meevoelen rond zijn verzoek tot euthanasie dat het invoelbaar wordt? Dit is een intensieve weg die de patiënt, naasten en arts veel energie kost.

Euthanasie kan naar mijn idee een goede afsluiting zijn van palliatieve zorg. Juist als je als arts kenbaar maakt dat euthanasie voor jou geen taboe is en dat uitvoering, mits voldaan aan de zorgvuldigheidscriteria, mogelijk is, geeft aanleiding tot het open in gesprek gaan over euthanasie en hulp bij zelfdoding. Ik vraag me af of de patiënt die al weet dat euthanasie geen optie is voor de arts die tegenover hem zit, deze gezamenlijke weg gaat bewandelen en of het niet beter is, ondanks goede bedoelingen, deze patiënt na verkenning zo snel als mogelijk te verwijzen naar een collega.

Muziektherapie en voetmassage kunnen zoals Van Leeuwen benoemd onderdeel zijn van palliatieve zorg. Aandacht voor existentieel lijden is cruciaal. Maar dan denk ik aan mijn eerste uitvoering van euthanasie, een patiënt met een gemetastaseerd testiscarcinoom, met stinkende, rottende en zeer pijnlijke wonden in zijn hele pubisgebied, misselijk en brakend van zijn eigen lichaamsgeur. Veel palliatieve opties geprobeerd, minimaal effect. Voor die patiënt ben ik blij dat ik specialist ouderengeneeskunde ben in Nederland, waar euthanasie een laatste stuk mag zijn van goede palliatieve zorg.

¹ Leeuwen Piet W. van. Palliatieve zorg zonder euthanasie? Tijdschrift voor Ouderengeneeskunde 2012; 2(37):58-61.

Correspondentieadres
nordennen78@hotmail.com

Forum Commentaar

Drs. Piet W. van Leeuwen, specialist ouderengeneeskunde en hospice-arts, Johannes Hospitium Vleuten/ Wilnis, palliatief consulent Antonius Ziekenhuis Utrecht/Nieuwegein

Graag reageer ik op de reactie van Ronald van Nordennen. De titel van mijn artikel eindigt bewust met een vraagteken (Palliatieve zorg zonder euthanasie?) en ik ben blij dat het tot discussie uitnodigt. De vraagstelling houdt mij bezig, omdat ik van mezelf weet en accepteer dat ik geen euthanasie kan uitvoeren. Iets levends, groter dan een mug, bewust dood maken gaat in tegen mijn natuur. Ik heb lijfelijk ervaren dat de grens die ik zou moeten oversteken om zo iets te doen voor mij ondoorlaatbaar is. Ik voel me aangespoord om in een andere richting te zoeken naar hulp voor mensen die mij hun euthanasievraag voorleggen. Ik voel ook niet de drang om, zoals Van Nordennen adviseert, bij zo'n vraag de patiënt zo snel mogelijk door te verwijzen. Dat zou veronderstellen dat a. de patiënt dat wil en b. dat collega's positief staan tegenover zo'n doorverwijzing.

Steeds meer artsen geven aan dat ze een euthanasieverzoek als belastend ervaren. Elementen die daarbij spelen heb ik op een rijtje gezet, zoals onder andere het gevoel onder druk gezet te worden. Collega Van Nordennen herkent deze elementen niet en is duidelijk positief over euthanasie, maar ik weet dat voor veel artsen een euthanasieverzoek een grote puzzel oplevert. Euthanasie valt niet onder de noemer 'beter maken' en valt daarom buiten het normaal medisch handelen. Kun je dat als arts? Wil je dat? Wordt het tegenwoordig van een arts verwacht of zelfs geëist? Als je niet mee wilt gaan richting euthanasie, is dat dan het gevolg van een gebrekkig inlevingsvermogen? Zoals ik schreef, kan ik me zo'n smeekbede juist heel goed voorstellen. Er kan ook iets met mij gebeuren waardoor ik denk: zo wil/zo kan ik niet verder; dit trek ik niet!

Ter illustratie koos ik voor een lastdier in nood. Ieder van ons krijgt ongevraagd zware lasten te verduren. Dan moet je het hebben van anderen en van innerlijke veerkracht die je soms zomaar onverwacht ten deel valt. Als je zo in de knel zit, ervaar je aandacht, waaronder ook non-verbale aandacht, vaak als veel essentiëler dan medisch handelen.¹ Een doodswens die ik wel respecteer maar niet letterlijk overneem kan aanleiding geven tot spanning. Alsof ik de ander

in de steek zou laten, hetgeen absoluut niet mijn wens of intentie is. Schiet ik niet tekort? De ander wil het toch zo graag? Dat wringt en het zou je kunnen doen aarzelen of tenslotte doen instemmen. Euthanasie kan zo een schijnbare win-win situatie opleveren. Maar veel collega's kennen voor, tijdens of na een euthanasie niet zo'n onverdeeld positief gevoel als door collega Van Nordennen wordt verwoord. Het valt mij zwaar om diens stelling 'euthanasie gaat prima samen met palliatieve zorg' te onderschrijven of te bevesten. Zeker, een noodkreet als 'ik wil niet (meer)' is volledig invoelbaar, even invoelbaar, maar even irreëel als de wens 'ik wil niet dood'. Vergelijkbare wensen zijn 'ik wil continu gezond en gelukkig zijn' of 'ik wil dat mijn kind voldoet aan mijn verwachtingen'. Allemaal invoelbare wensen, behorend bij de condition humain, die stuk voor stuk uitnodigen om de ander te bevragen en zo veel mogelijk bij te staan.

Artsen moeten naar mijn idee dit soort wensgedachten/illusie niet volautomatisch omzetten in medisch-getinte diagnoses/hypothesen en daar dito 'oplossingen' voor aanreiken. Ik voel me schatplichtig aan een uitspraak die ik tegenkwam en waar ik de bron helaas niet van ken:

*'Suffering is not a question that demands an answer...
It is not a problem which demands a solution...
It is a mystery which demands a presence.'*

Die uitspraak raakt voor mijn gevoel het hart van de palliatieve zorg. Die aanwezigheid helpen neerzetten zie ik als de ultieme en laatste vorm van hulp aan een ander. Niks meer, maar zeker ook niks minder. Daarover denk ik dat we het ten diepste met elkaar eens zijn.

¹Proefschrift M. van den Muijsenbergh: *Palliatieve zorg door de huisarts 2001* ISBN90-9015072-2

Correspondentieadres
pietwvanleeuwen@hetnet.nl

Stoppen langdurig antidepressivumgebruik

Probleemloos bij groot deel van dementiepatiënten

Dika Luijendijk

In maart 2012 publiceerde de BMJ een zogenaamde *discontinuation trial* dat als doel had het effect van het stoppen van langdurig antidepressivumgebruik door patiënten met dementie te testen.¹ Op dit moment geniet het onderwerp van farmacologische overbehandeling van neuropsychiatrische symptomen (NPS) veel belangstelling in wetenschap en dagelijkse praktijk. Eerder zijn al trials gepubliceerd over het effect van stoppen van langdurig gebruik van antipsychotica voor NPS. Dit is de eerste trial over het staken van antidepressivum gebruik.

De Noorse studie werd uitgevoerd bij 128 patiënten met Alzheimer, vasculaire dementie of een mengbeeld, die langer dan drie maanden escitalopram, citalopram, sertaline of paroxetine kregen, niet vanwege depressie maar andere NPS. De studie was dubbel geblindeerd, placebogecontroleerd en gerandomiseerd, en had een follow-upduur van 25 weken. Het effect van dit soort trials wordt normaliter gemeten in termen van recidief percentages. Op het einde van de studie ervoer 21% van de patiënten bij wie het middel vervangen was door placebo, de stopgroep, recidief NPS; in de controlegroep die doorging met gebruik van hun antidepressivum was dit 6%. Met andere woorden, bij zo'n 85% van de patiënten kan het antidepressivum dat zij meer dan drie maanden hebben gebruikt voor andere dan depressieve klachten, gestaakt worden zonder dat dit leidt tot een recidief als gevolg van het staken. Dat 6% van de patiënten in de controlegroep opnieuw NPS krijgt, is in lijn met het recidiverende karakter van NPS in verpleeghuispatiënten met dementie.³

In het artikel wordt benadrukt dat patiënten in de stopgroep significant meer symptomen scoorden op de *Cornell Scale for Depression in Dementia* (CSDD) dan de controlegroep (6.03 versus 4.42; $p=0.045$) aan het einde van de follow-upperiode. De gemiddelde score bleef echter in beide groepen onder de acht, de cut-off voor depressie. Vervolgens wordt toch geconcludeerd dat de betreffende antidepressiva wellicht effectief zijn bij NPS anders dan depressie.

Deze conclusie kan echter niet gestaafd worden door een stopzettingsstudie. Immers, patiënten bij wie een medicijn wat lijkt te doen, zullen eerder langdurig gebruikers worden dan patiënten bij wie dat niet het geval is, ook als een geneesmiddel gemiddeld genomen niet effectief is in meta-analyses van effectiviteitsstudies.^{3,4} Door deze selectie is het logisch dat de patiënten in de stopgroep een grotere toename van symptomen hadden.

Dit neemt niet weg dat de primaire resultaten van de studie van Bergh et al belangrijk zijn en zeer relevant voor de dagelijkse praktijk. Langdurig gebruik van een modern antidepressivum voor NPS bij patiënten met dementie kan in de meeste gevallen succesvol gestopt worden.

LITERATUUR

1. Bergh S, Selbæk G, Engedal K. Discontinuation of antidepressants in people with dementia and neuropsychiatric symptoms (DESEP study): double blind, randomised, parallel group, placebo controlled trial. *BMJ* 2012; 344: e1566. (gefinancierd door Lundbeck)
2. Wetzels RB, Zuidema SU, Jonghe JFM De, Verhey FRJ, Koopmans RTCM. Course of neuropsychiatric symptoms in residents with dementia in nursing homes over 2-year period *American Journal of Geriatric Psychiatry* 2010; 18(12): 1054-1065.
3. Nelson JC, Devanand DP. A systematic review and meta-analysis of placebo-controlled antidepressant studies in people with depression and dementia. *Journal of the American Geriatrics Society* 2011; 59(4): 577-585.
4. Seitz DP, Adunuri N, Gill SS, Gruneir A, Herrmann N, Rochon P. Antidepressants for agitation and psychosis in dementia. *Cochrane database of systematic reviews (Online)* 2011; 2:CD008191.

Correspondentieadres
dikaluijendijk@gmail.com

De Quacksalver

Mieke Draijer, voorzitter Verenso



In de klucht van Bredero, de Hoochduytschen Quacksalver, vraagt Droge Lammert, een grijsaard die een jonge vrouw heeft getrouwd, een middel ter versterking van zijn potentie. Joost den Drucker heeft last van zijn spijsvertering en vraagt een middel ter bevordering van zijn ontlasting. De recepten van de Duitse Kwakzalver Rijckhart worden door de apotheker verwisseld met alle gevolgen van dien. Het resultaat is dat twee patiënten ontevreden zijn over de dokter.

Dit verhaal uit 1619 laat zien dat er tussen heden en verleden veel overeenkomsten zijn. Borrelpraat over het gedrag van artsen, fouten en ontevreden patiënten. Het is ook leuk om terug in de tijd te gaan en te kijken naar ontwikkelingen binnen de medische zorg voor ouderen. Om die redenen hebben wij besloten om ter gelegenheid van het 40-jarig bestaan van Verenso de Canon van de ouderengeneeskunde uit te geven. Een verhaal over dokters, de plaats van ouderen in de samenleving, het verpleeghuis en de ontstaansgeschiedenis van NVVA en Verenso. Een boekje vol wetenswaardigheden, anekdotes en kleine geschiedenissen.

De Canon van de ouderengeneeskunde, een boek vol wetenswaardigheden

Opvallend in het verhaal van Bredero is dat de Quacksalver geen bedrieger is. Kwakzalvers, piskijkers en keisnijders worden vaak gezien als oplichters en boeven. In dit geval wordt een recept uitgeschreven dat goed is en ook helpt. Helaas worden de recepten verwisseld wat al het onheil veroorzaakt.

Het is opmerkelijk dat in voorgaande eeuwen, met beperkte kennis en middelen, vaak veel gedaan werd om pijn en lijden te verminderen. Kijkend naar onze eigen tijd met veel meer mogelijkheden is het even opmerkelijk dat voor de hand liggende mogelijkheden niet of onvoldoende benut worden.

De vergissing uit Bredero's klucht kan makkelijk voorkomen worden door het gebruiken van een elektronisch voorschrijfsysteem. Betere en leesbare communicatie tussen specialist ouderengeneeskunde en apotheek is een voorwaarde voor kwalitatief goede zorg. Te veel fouten worden nog gemaakt rond het gehele proces van de geneesmiddelenvoorziening. Fouten die zijn toe te schrijven aan onzorgvuldigheid, gebrek aan kennis en onduidelijkheid. Door in te zetten op het vereenvoudigen, automatiseren en toetsen van het proces, kan de foutkans gereduceerd worden. Scholing en een meldingssysteem voor fouten kunnen bijdragen aan de bewustwording van het eigen handelen van iedere professional in de keten. Het is jammer dat medewerkers van verpleeghuizen nu worden belast met het jarenlang bewaren van uitdeellijsten, alsof dat de kwaliteit van de zorg verbetert.

Al bijna vier eeuwen lang dezelfde problemen en uitdagingen in de gezondheidszorg, en ons vak 40 jaar jong! Deze 40 jaar is veel dynamischer geweest dan het verhaal uit de klucht van Bredero doet vermoeden. Wat is er veel gebeurd en wat zal er nog veel gaan gebeuren! De eerste DBC's doen in 2013 hun intrede in de ouderengeneeskunde, de 'anderhalfde' lijn gaat zich ontwikkelen, de eerste zorggroepen van specialisten ouderengeneeskunde zijn in ontwikkeling en het vak gaat zich steeds meer profileren op deskundigheid voor complexe ziektebeelden als morbus Parkinson en de ziekte van Huntington.

We kunnen trots zijn! Trots op waar we vandaan komen, nu zijn en waar we naartoe gaan. Laten we de bevologenheid en de inspiratie van de laatste 40 jaar koesteren, zodat we al over 40 jaar weer in tevredenheid kunnen omzien.

Correspondentieadres
redactie@verenso.nl

Richtlijnen voor auteurs

Het Tijdschrift voor Ouderengeneeskunde staat open voor bijdragen van iedereen die betrokken is bij zorg, onderwijs en onderzoek ten behoeve van patiënten die ouderenzorg genieten in de breedste zin van het woord. Bijdragen kunnen bestaan uit artikelen, brieven aan de hoofdredacteur, congresverslagen, samenvattingen van proefschriften, samenvattingen van voordrachten, et cetera.

INDIENEN VAN EEN BIJDRAGE

Tekst

- De eerste pagina dient de namen, titels, functies en eerste werkgegevens van de auteurs te bevatten alsmede het e-mailadres van de eerste auteur. Vermeld alle auteurs tenzij het er meer dan vier zijn. Na de vierde auteur kan volstaan worden met de vermelding et al.
 - Bijv. dr. Jos. W.P.M. Konings, specialist ouderengeneeskunde – Careyn Maria-Oord te Vinkeveen
- Maak de tekst voor een wetenschappelijk- of onderzoeksartikel niet langer dan 2400 woorden.
 - Voor een CAT geldt een maximum van 1000 woorden.
 - Voor een opiniërend of journalistiek artikel geldt een maximum van 1500 woorden.
- De hoofdtitel mag niet meer dan 35 karakters bevatten, de subtitel niet meer dan 50 karakters
- Bedenk – indien gepast – een of meerdere streamers (een citaat, uitspraak of motto) van max. 70 karakters.
- Maak zoveel mogelijk gebruik van de indeling: inleiding, doel, methoden, patiënten, resultaten, discussie, conclusie(s). Deel anders de tekst op in duidelijke alinea's.
 - Voorzie een wetenschappelijk- of onderzoeksartikel van een samenvatting zowel in het Nederlands als in het Engels (Abstract). Een samenvatting is maximaal 150 woorden.
- Titels van alinea's/paragrafen/subkopjes zijn maximaal 30 karakters (1 regel).
- Geef in de bijdrage aan waar de illustraties ongeveer geplaatst kunnen worden.
- Bijdragen dienen te worden aangeleverd per e-mail als Wordbestand.
- Gebruik geen voetnoten. Maak alleen gebruik van eindnoten indien dat noodzakelijk is.
- In de tekst wordt door middel van een volgnummer verwezen naar eventuele literatuur.

Taal

- Een bijdrage dient in de Nederlandse taal gesteld te zijn, tenzij anders is overeengekomen.
- Vermeld van medicamenten alleen stofnaam.
- Gebruik de nieuwste officiële spelling (het Groene boekje).
- Schrijf in de tekst getallen tot tien voluit, voor zover dat niet storend is.
- Gebruik alleen dubbele aanhalingstekens binnen “citaten”, dus gebruik bij aanhalingstekens binnen de tekst enkele aanhalingstekens.
- Schrijf afkortingen voluit.
- Zorg voor leestekens en diakritische tekens, bijvoorbeeld patiënten in plaats van patienten.
- Breek woorden niet af aan het einde van de zin. Maak bij tekstverwerkingsprogramma's gebruik van automatisch afbreken.

Afbeeldingen/tabellen/figuren

- Het heeft de voorkeur om een bijdrage vergezeld te laten gaan van een tot drie afbeeldingen, tabellen of figuren.
- Afbeeldingen, grafieken en figuren dienen bij voorkeur als jpeg-bestand met een hoge resolutie te worden aangeleverd. Afbeeldingen die in het bestand zelf geplaatst zijn en niet als apart bestand zijn aangeleverd kunnen niet verwerkt worden. Daarnaast bestaat de mogelijkheid de afbeeldingen, grafieken en tabellen als pdf-bestand aan te leveren als deze van goede kwaliteit zijn.
- Voorzie iedere illustratie van een onderschrift.
- Meegestuurd foto's en/of andere illustraties worden niet teruggestuurd, maar bewaard in het archief van de uitgever, tenzij nadrukkelijk anders is overeengekomen.

Literatuur

- De literatuurlijst aan het eind van een bijdrage is gerangschikt naar het nummer van de verwijzing in de tekst.
- Artikelen die nog niet gepubliceerd zijn, mogen alleen in de literatuurlijst worden opgenomen indien zij geaccepteerd zijn voor publicatie. In dat geval dient de naam van het tijdschrift of het boek vermeld te worden.

- Persoonlijke communicatie en niet-gepubliceerde artikelen dienen opgenomen te worden als eindnoot en als zodanig te worden aangemerkt.
- Maak voor vermelding van de naam van een tijdschrift gebruik van de standaard afkorting van de Index Medicus. Schrijf bij twijfel de naam voluit.
- De literatuurlijst dient voor een wetenschappelijk- of praktijkartikel niet langer te zijn dan vijftien referenties. Voor andere artikelen geldt een maximum van tien.
 - Artikel: Bleumink GS, Knetsch AM, Sturkenboom MC, Straus SM, Hofman A, Deckers JW, et al. Quantifying the heart failure epidemic: prevalence, incidence rate, lifetime risk and prognosis of heart failure The Rotterdam Study. Eur Heart J 2004;25:1614-9.
 - Janssen DJ, Wouters EF, Schols JM, Spruit MA. Self-perceived symptoms and care needs of patients with severe to very severe chronic obstructive pulmonary disease, congestive heart failure or chronic renal failure and its consequences for their closest relatives: the research protocol. BMC Palliat Care 2008;7:5.
 - Rapport uitgegeven door een instituut: Nationale Raad voor de Volksgezondheid. Tussen cure en care. Advies voor een referentiekader voor mensen met ernstige en langdurige beperkingen als gevolg van gezondheidsproblemen. Zoetermeer: Nationale Raad voor de Volksgezondheid, 1994.

VERKLARING AUTEURS

Door het inzenden van een bijdrage verklaren alle auteurs dat zij er akkoord mee gaan dat:

- zij vermeld worden als (mede)auteur;
- de redactie de bijdrage ter beoordeling kan voorleggen aan anderen dan de redactieleden;
- men het document 'richtlijnen voor auteurs' gelezen heeft en hiermee akkoord is.
- toestemming wordt gevraagd voor het betreffende onderzoek van een medisch-ethische commissie bij publicaties over onderzoek waarbij derden zijn betrokken (geweest). Publicatie kan pas plaatsvinden nadat deze toestemming is verleend.

PROCEDURE BEOORDELING BIJDRAGE

Een bijdrage wordt door de redactie beoordeeld op geschiktheid voor publicatie. Bij afwijzing van een bijdrage wordt de reden vermeld. Er kan niet worden gereclameerd.

DRUKPROEVEN

- Bij ingezonden stukken: de eerste of corresponderende auteur krijgt eenmaal de gelegenheid om de drukproef te corrigeren. Dit geldt alleen voor aperte onjuistheden. De eerste of corresponderende auteur ontvangt de drukproef per e-mail. Er dient binnen de per e-mail gestelde termijn gereageerd te worden. Daarna is de versie definitief.
- Bij interviews: de geïnterviewde heeft recht op inzage van het interview voor publicatie. De geïnterviewde ontvangt de tekst per e-mail. Wijzigingen die de geïnterviewde aangebracht wil zien, dienen voor de in de e-mail gestelde deadline kenbaar gemaakt te worden aan de redactie. De redactie zal deze in redelijkheid in overleg in overweging nemen.
- De uitgever is niet verantwoordelijk voor fouten en/of imperfecties die na goedkeuring van de proefversie nog worden ontdekt of die in de uiteindelijke uitgave aanwezig blijken.
- Het is niet mogelijk om na de goedkeuring van de proefversie nog wijzigingen in tekst, volgorde of illustraties aan te brengen.

PLAATSING

De redactie bepaalt in redelijkheid het moment waarop een bijdrage daadwerkelijk wordt gepubliceerd.

REDACTIEADRES

Bijdragen dienen te worden gezonden naar:
Bureau Verenso
Judith Heidstra
Postbus 20069
3502 LB UTRECHT
redactie@verenso.nl

INLICHTINGEN

Hoofdredacteur dr. Jos W.P.M. Konings
jkonings@zuweezorg.nl

PLAATS EEN PERSONEELSADVERTENTIE IN HET TVO PLAATS EEN PERSONEEL



OP ZOEK NAAR EEN NIEUWE COLLEGA?

BEREIK DIRECT UW DOELGROEP DOOR EEN ADVERTENTIE TE PLAATSEN IN
HET TIJDSCHRIFT VOOR OUDERENGENEESKUNDE VOOR MAAR € 1400,-



Plaatsingsoverzicht 2012		
	Aanleveren materiaal	Verschijnings- datum
Augustus	10-08-2012	30-08-2012
November	25-10-2012	15-11-2012
December	30-11-2012	20-12-2012

De advertentie is in A4 formaat en de prijs is exclusief btw.
Voor meer informatie kunt u contact opnemen met suzan.keuter@dchg.nl