

University of Groningen

## De juiste keuze van geneesmiddelen bij ouderen

Jansen, Paul A.F.; Brouwers, J.R.B.J. ; Van Roon, Eric N.

*Published in:*  
 Nederlands Tijdschrift voor Geneeskunde

**IMPORTANT NOTE: You are advised to consult the publisher's version (publisher's PDF) if you wish to cite from it. Please check the document version below.**

*Document Version*  
 Publisher's PDF, also known as Version of record

*Publication date:*  
 2015

[Link to publication in University of Groningen/UMCG research database](#)

*Citation for published version (APA):*

Jansen, P. A. F., Brouwers, J. R. B. J., & Van Roon, E. N. (2015). De juiste keuze van geneesmiddelen bij ouderen. *Nederlands Tijdschrift voor Geneeskunde*, 159(45), Artikel A9185.  
<https://www.ntvg.nl/artikelen/de-juiste-keuze-van-geneesmiddelen-bij-ouderen/>

### Copyright

Other than for strictly personal use, it is not permitted to download or to forward/distribute the text or part of it without the consent of the author(s) and/or copyright holder(s), unless the work is under an open content license (like Creative Commons).

The publication may also be distributed here under the terms of Article 25fa of the Dutch Copyright Act, indicated by the "Taverne" license. More information can be found on the University of Groningen website: <https://www.rug.nl/library/open-access/self-archiving-pure/taverne-amendment>.

### Take-down policy

If you believe that this document breaches copyright please contact us providing details, and we will remove access to the work immediately and investigate your claim.

*Downloaded from the University of Groningen/UMCG research database (Pure): <http://www.rug.nl/research/portal>. For technical reasons the number of authors shown on this cover page is limited to 10 maximum.*

## ZORG OUD, (G)EEN PROBLEEM?

## De juiste keuze van geneesmiddelen bij ouderen

Paul A.F. Jansen, J.R.B.J. (Koos) Brouwers en Eric N. van Roon

**Oudere patiënten gebruiken veel geneesmiddelen, terwijl er nauwelijks gegevens zijn over de werking en veiligheid ervan bij ouderen. Zo blijkt dat van de informatie die de European Medicine Agency eist over geneesmiddeltoepassing bij ouderen, 56% in de bijsluitertekst en slechts 20% in het Farmacotherapeutisch Kompas vermeld is. Het Expertisecentrum PHarmacotherapie bij OudeRen (Ephor) heeft voor een aantal geneesmiddelgroepen alle beschikbare informatie over ouderen uit de (inter)nationale literatuur verzameld en van een voorschrijfadvis voorzien. De informatie wordt, voor snelle toegankelijkheid, beschikbaar gesteld aan gebruikers van het Farmacotherapeutisch Kompas.**

Voor veel geneesmiddelen ontbreken gegevens over de werking en veiligheid ervan bij ouderen en de gegevens die er zijn, zijn lastig te vinden. Het Expertisecentrum PHarmacotherapie bij OudeRen (Ephor) deed onderzoek naar de inclusie van ouderen in klinisch onderzoek bij recent geregistreerde geneesmiddelen. Hieruit bleek dat de richtlijn van de EMA, die de aanwezigheid van bepaalde informatie over ouderen vereist, redelijk werd gevolgd. Van de gevraagde informatie was bijna 80% te detecteren, maar deze informatie was vooral in de omvangrijke European Public Assessment Reports (EPARs) moeizaam te vinden. In de bijsluitertekst en in het Farmacotherapeutisch Kompas is van deze informatie respectievelijk 56% en slechts 20% in de geneesmiddelteksten aanwezig.<sup>2,3</sup> Om de gegevens over ouderen voor voorschrijvers beschikbaar te maken, heeft Ephor geneesmiddelenrapporten opgesteld op basis van alle beschikbare informatie, waardoor per indicatie het beste geneesmiddel uit een groep kan worden gekozen.<sup>4</sup> Deze rapporten zijn beschikbaar op de website [www.ephor.nl](http://www.ephor.nl). Verder zal de informatie in de nabije toekomst toegankelijk worden gemaakt via het Farmacotherapeutisch Kompas. In dit artikel lichten we de totstandkoming van zo'n rapport toe.

## EPHOR-GENEESMIDDELRAPPORT

Bij het opstellen van een Ephor-geneesmiddelrapport maken we gebruik van een gevalideerd beoordelingsmodel dat bestaat uit 23 voor kwetsbare ouderen relevante beoordelingscriteria. Het model is opgesteld door een panel van experts. Met het model krijgen we op gestructureerde wijze per geneesmiddel een overzicht van gegevens over effectiviteit, veiligheid, ervaring en gebruiksgemak.<sup>4</sup> Belangrijke criteria zijn de beschikbaarheid van gegevens over farmacokinetiek en farmacodynamiek, aangevuld met gegevens zoals de tijd tot effect bij chronische therapie en 'number needed to treat'. Daarnaast zijn voor elke geneesmiddelgroep specifieke gegevens van belang. Zo spelen bij de keuze voor een antipsychoticum de anticholinerge neveneffecten een doorslaggevende rol, omdat die bijwerkingen kunnen geven als duizeligheid – met een verhoogde kans op vallen –, geheugenverlies, verwardheid, urineretentie, uitlokken van glaucoom, droge mond en obstipatie. Per individueel geneesmiddel zoeken we naar relevante

UMC Utrecht, afd. Geriatrie en Expertisecentrum

Pharmacotherapie bij Ouderen (Ephor), Utrecht.

Dr. P.A.F. Jansen, klinisch geriater en klinisch farmacoloog.

Rijksuniversiteit Groningen, afd. Farmacotherapie en

Farmaceutische Patiëntenzorg, Groningen.

Prof.dr. J.R.B.J. Brouwers, ziekenhuisapotheker en klinisch

farmacoloog (tevens: Ephor);

prof.dr. E.N. van Roon, ziekenhuisapotheker en klinisch

farmacoloog (tevens: Medisch Centrum Leeuwarden, afd. Klinische

Farmacie en Farmacologie, Leeuwarden en Ephor).

Contactpersoon: dr. P.A.F. Jansen ([p.a.f.jansen@umcutrecht.nl](mailto:p.a.f.jansen@umcutrecht.nl)).

informatie over de 23 beoordelingscriteria in de product-specificaties ('Summary of Product Characteristics'), farmaceutische handboeken en de literatuur via PubMed, Cochrane en EMBASE. In de zoekstrategie wordt gebruikgemaakt van een combinatie van de zoektermen 'elderly', 'aged' en 'geriatrics' en zoektermen over de betreffende indicatie, interventiestudies en het zogenoemde referentiemiddel.

#### REFERENTIEMIDDEL

Alle middelen die binnen een bepaalde therapeutische indicatiegroep in Nederland zijn geregistreerd, nemen we mee in de beoordeling als er ten minste 1000 prescripties per jaar bij patiënten ouder dan 65 jaar zijn vermeld. Voor de beoordeling van de effectiviteit van de verschillende middelen wordt gebruikgemaakt van een referentiegeneesmiddel die we kiezen op basis van nationale richtlijnen en standaarden. Als we uit deze informatie geen referentiemiddel kunnen kiezen, bekijken we gegevens van de Stichting Farmaceutische Kengedaten. We selecteren dan het middel dat binnen de indicatiegroep het meest bij patiënten ouder dan 65 jaar wordt voorgeschreven. Voor het vinden van informatie over veiligheid wordt de indicatie van het betreffende geneesmiddel niet meegenomen.

#### KWALITEIT VAN HET BEWIJS

We includeren alleen originele studies en meta-analyses bij patiënten ouder dan 65 jaar die zijn gepubliceerd in het Nederlands, Engels of Duits. Bij voldoende gegevens voeren we met behulp van het softwareprogramma ADDIS (dit staat voor 'Aggregate Data Drug Information System') een (netwerk)meta-analyse uit.<sup>5</sup> De kwaliteit van het bewijs wordt beoordeeld volgens de 'Grading of recommendations assessment, development and evaluation' (GRADE)-systematiek (<http://www.gradeworkinggroup.org>). Het GRADE-systeem onderscheidt 4 categorieën in de kwaliteit van bewijs, van hoog naar zeer laag.<sup>6</sup>

#### ADVIEZEN IN KLEUR

Op basis van de voor- en nadelen van de individuele geneesmiddelen formuleren we adviezen over deze middelen in vergelijking met het referentiegeneesmiddel. De adviezen worden gevisualiseerd door aan de individuele geneesmiddelen een kleur toe te kennen:

- groen: bij het geneesmiddel zijn hoofdzakelijk positieve overwegingen in vergelijking met het referentiemiddel;
- wit: bij het geneesmiddel zijn geen duidelijke positieve of negatieve overwegingen in vergelijking met het referentiegeneesmiddel;
- oranje: bij het geneesmiddel zijn hoofdzakelijk negatieve overwegingen in vergelijking met het referentiegeneesmiddel.

Het rapport wordt vervolgens voorgelegd aan medewerkers van het Farmacotherapeutisch Kompas, de KNMP, het NHG en Verenso en aan experts op het gebied van de onderzochte geneesmiddelengroep, bijvoorbeeld aan een vertegenwoordiger van het Nederlandse Kenniscentrum voor Ouderenpsychiatrie (NKOP) in het geval van antipsychotica. Nadat hun opmerkingen door de auteurs van het rapport zijn verwerkt, wordt het geneesmiddelenrapport gepubliceerd op de Ephor-website en beschikbaar gesteld.

#### KEUZE VAN ANTIPSYCHOTICA BIJ EEN DELIER BIJ OUDEREN

Ter illustratie van de keuze van geneesmiddelen binnen een bepaalde therapeutische groep geven we een toelichting op een onderdeel uit een recent opgemaakte geneesmiddelrapport, namelijk het gebruik van antipsychotica door kwetsbare ouderen bij een delier.<sup>7</sup>

#### REFERENTIEMIDDEL VAN ANTIPSYCHOTICA BIJ EEN DELIER

In de NHG-standaard 'Delier bij ouderen' en de CBO-richtlijn 'Delirium' is haloperidol het geneesmiddel van eerste keus. De CBO-richtlijn vermeldt dat atypische antipsychotica, zoals risperidon en olanzapine, als alternatief overwogen kunnen worden in het geval van bijwerkingen van haloperidol of een contra-indicatie voor behandeling met haloperidol. In Nederland wordt bij patiënten ouder dan 65 jaar haloperidol het meest voorgeschreven. We kozen dus haloperidol als referentiegeneesmiddel. De andere beoordeelde antipsychotica waren aripiprazol, clozapine, olanzapine, pimozide, pipamperon, quetiapine, risperidon en zuclopentixol.

#### EFFECTIVITEIT

Er zijn slechts een beperkt aantal studies gepubliceerd waarin de effectiviteit van verschillende antipsychotica onderling is vergeleken bij de behandeling van ouderen met een delier. Alleen voor haloperidol, olanzapine en risperidon zijn vergelijkende studies gepubliceerd, waaruit blijkt dat deze middelen even effectief zijn, maar die studies waren niet-placebogecontroleerd.<sup>7</sup> Voor de overige antipsychotica ontbreken vergelijkende studies.

#### VEILIGHEID

Antipsychotica hebben als geneesmiddelgroep een aantal bijwerkingen gemeen. De meest voorkomende bijwerkingen zijn slaperigheid, duizeligheid, extrapiramidale stoornissen en maag-darmklachten, zoals misselijkheid, diarree en obstipatie. Het gebruik van antipsychotica gaat bovendien gepaard met een verhoogd risico op CVA, pneumonie en zelfs op mortaliteit.<sup>7</sup>

Vergeleken met de overige antipsychotica is het bijwerkingsprofiel van clozapine het meest ongunstig, vanwege het risico op granulocytopenie of agranulocytose

**TABEL** Advies van het Expertisecentrum pharmacotherapie bij ouderen (Ephor) voor het gebruik van antipsychotica bij kwetsbare ouderen met een delier.

geneesmiddel	advies*	verantwoording/opmerking
aripiprazol	oranje	onvoldoende wetenschappelijk bewijs, beperkte ervaring, lange halfwaardetijd
clozapine	oranje groen	onvoldoende wetenschappelijk bewijs, frequente bloedbeeldcontrole noodzakelijk, sterke anticholinerge activiteit groen: voor de behandeling van een delier bij patiënten met de ziekte van Parkinson of 'Lewy body'-dementie
haloperidol	referentiemiddel (wit)	wetenschappelijk bewijs voor effectiviteit, doseringsfrequentie 2 dd
olanzapine	oranje	wetenschappelijk bewijs voor effectiviteit, sterke anticholinerge activiteit
pimozide	oranje	onvoldoende wetenschappelijk bewijs, groot interactiepotentieel, lange halfwaardetijd
pipamperon	oranje	onvoldoende wetenschappelijk bewijs, doseringsfrequentie 2 dd, klein interactiepotentieel
quetiapine	oranje	onvoldoende wetenschappelijk bewijs, sterke anticholinerge activiteit
risperidon	wit	wetenschappelijk bewijs voor effectiviteit, dosisaanpassing bij eGFR < 50 ml/min
zuclopenthixol	oranje	onvoldoende wetenschappelijk bewijs, klein interactiepotentieel

\* De adviezen zijn opgesteld op basis van een beoordelingsmodel dat bestaat uit 23 criteria die voor kwetsbare ouderen relevant zijn (zie: [www.ephor.nl](http://www.ephor.nl)).

Betekenis van de kleuren:

groen: bij het geneesmiddel zijn hoofdzakelijk positieve overwegingen in vergelijking met het referentiemiddel;

wit: bij het geneesmiddel zijn geen duidelijke positieve- of negatieve overwegingen in vergelijking met het referentiegeneesmiddel;

oranje: bij het geneesmiddel zijn hoofdzakelijk negatieve overwegingen in vergelijking met het referentiegeneesmiddel.

met mogelijke fatale afloop. Clozapine neemt echter een aparte positie in bij patiënten met de ziekte van Parkinson of 'Lewy body'-dementie, omdat er bij hen wel effect is aangetoond op psychotische verschijnselen, zonder toename van het parkinsonisme, in tegenstelling tot de andere antipsychotica.<sup>7</sup> Voor quetiapine zijn er inconsistente gegevens.

Op basis van het bijwerkingenprofiel kan tussen de overige antipsychotica geen duidelijk onderscheid worden gemaakt.

#### FARMACOKINETIEK

Voor aripiprazol, haloperidol, pimozide, pipamperon, quetiapine en zuclopenthixol zijn geen doseringsadviezen bij een verminderde nierfunctie uitgebracht. In vergelijking met de overige antipsychotica hebben pimozide en aripiprazol een lange eliminatiehalfwaardetijd. Bij een verminderde nierfunctie (creatinineklaring 10-50 ml/min) adviseert de G-standaard – het databestand van de KNMP dat met behulp van het Geneesmiddel Informatie Centrum van de KNMP doseringsadviezen verstrekt – de dosis van risperidon met 50% te verlagen en vervolgens te doseren op geleide van effect en bijwerkingen. Bij het gebruik van clozapine en olanzapine en een creatinineklaring groter dan 10 ml/min is aanpassing van de dosering of het doseerinterval niet noodzakelijk.

#### FARMACODYNAMIEK

Bij het gebruik van antipsychotica zijn de bijwerkingen slaperigheid, visusstoornissen, orthostatische hypotensie en extrapiramidale stoornissen gemeld. Deze bijwerkingen kunnen de mobiliteit verslechteren. Op theoretische gronden kan worden verwacht dat de bijwerkingen een verhoogde valneiging tot gevolg hebben. Clozapine, olanzapine en quetiapine hebben in vergelijking met de overige antipsychotica een sterke anticholinerge activiteit.<sup>7</sup> Verder kan op basis van de farmacodynamische eigenschappen geen onderscheid tussen de individuele antipsychotica worden gemaakt.

#### ERVARING

Zuclopenthixol en pipamperon zijn al sinds 1962 op de markt. Het referentiegeneesmiddel haloperidol kwam 7 jaar later, in 1969. Aripiprazol is in 2002 op de markt verschenen, waardoor met dit middel minder ervaring is opgedaan bij de behandeling van een delier dan met de overige antipsychotica.

#### GEBRUIKSGEMAK

Bij de medicamenteuze behandeling van een delier gaat de voorkeur uit naar een preparaat dat eenmaal daags gedoseerd kan worden. Haloperidol en pipamperon worden doorgaans tweemaal daags of vaker gedoseerd. Alle

overige antipsychotica kunnen eenmaal daags worden gedoseerd. Aripiprazol, haloperidol, olanzapine, risperidon en zuclopentixol zijn tevens als injectievloeistof beschikbaar. Haloperidol, pipamperon en zuclopentixol zijn ook als druppelvloeistof en risperidon als drank en orodispergeerbare tablet te verkrijgen.

Clozapine is het minst gebruiksvriendelijk, want bij dit middel moet het bloedbeeld frequent worden gecontroleerd (in de eerste 18 weken van de behandeling wekelijks, daarna 1 maal per 4 weken).

#### EPHOR-ADVIES BIJ OUDEREN MET EEN DELIER

Op basis van de uitgewerkte beoordelingscriteria is het Ephor-advies om kwetsbare ouderen met een delier kortdurend te behandelen met haloperidol of risperidon. Een overzicht van de Ephor-adviezen per antipsychoticum en de totstandkoming van deze adviezen is weergegeven in de tabel.

#### TOT SLOT

Geneesmiddelgebruik bij ouderen, en vooral bij kwetsbare ouderen, vereist een specifieke aanpak en deskundigheid van zorgverleners. In Nederland verzamelt Ephor systematisch informatie over geneesmiddelen bij ouderen. Om behandelaars een handvat te bieden bij het voorschrijven van geneesmiddelen aan ouderen heeft Ephor adviezen geformuleerd op basis van geneesmiddelrapporten. Op dit moment zijn er, naast een geneesmiddelrapport over het voorschrijven van antipsychotica bij kwetsbare ouderen met een delier en bij gedragsproblemen bij dementie, rapporten met adviezen over het voorschrijven van anxiolytica, hypnotica, serotonineheropnameremmers en andere tweedegeneratie-antidepressiva,

tricyclische antidepressiva, ACE-remmers, bètablokkers, calciumantagonisten, NSAID's, opioïden en 5- $\alpha$ -reductaseremmers.

Door structurele financiering vanuit het ministerie van VWS is het mogelijk om het werk van Ephor voort te zetten bij het College ter Beoordeling van Geneesmiddelen en het Zorginstituut Nederland. Zo kunnen de rapporten worden uitgebreid en geactualiseerd. In samenwerking met Post Academisch Onderwijs (PAO) Farmacie en huisartsenverenigingen organiseert Ephor een nascholingsreeks, voor artsen en apothekers samen, over het juist geneesmiddelengebruik bij ouderen, waarbij de geneesmiddelenrapporten worden besproken.

**In de serie Oud, (g)een probleem? publiceren we het komend jaar een groot aantal artikelen over complexe zorg voor ouderen. De serie is deels gebaseerd op uitkomsten van het onderzoeksprogramma Nationaal Programma Ouderen. Jacobijn Gussekloo, hoogleraar huisartsgeneeskunde in het LUMC, en Marcel Olde Rikkert, hoogleraar geriatrie in het Radboudumc, vormen de gastredactie.**

Het werk van Ephor is mogelijk gemaakt door een subsidie van ZonMw (projectnummer 113104001) en financiering van het ministerie van VWS.

Mevrouw drs. A. van Ojik, ziekenhuisapotheker in opleiding, heeft het rapport over antipsychotica geschreven.

Belangenconflict en financiële ondersteuning: geen gemeld.

Aanvaard op 5 augustus 2015

Citeer als: Ned Tijdschr Geneeskd. 2015;159:A9185

 **KIJK OOK OP [WWW.NTVG.NL/A9185](http://WWW.NTVG.NL/A9185)**

#### LITERATUUR

- 1 Beers E, Moerkerken DC, Leufkens HG, Egberts TC, Jansen PA. Participation of older people in preauthorization trials of recently approved medicines. *J Am Ger Soc.* 2014;62:1883-90.
- 2 Beers E, Egberts TCG, Leufkens HGM, Jansen PAF. Information for adequate prescribing to older patients. An evaluation of the product information of 53 recently approved medicines. *Drugs and Aging.* 2013;30:255-62.
- 3 Beers E, Boer J, Leufkens HG, Egberts TC, Jansen PA. Availability and clinical applicability of information for rational prescribing to older patients in European and US drug compendia. In: Beers E. Information for rational drug prescribing to older patients: availability and applicability [proefschrift]. Utrecht: Universiteit van Utrecht; 2014, p. 51-67. (<http://dspace.library.uu.nl/handle/1874/294623>, geraadpleegd op 29 juni 2015).
- 4 Huisman-Baron M, van der Veen L, Jansen PA, van Roon EN, Brouwers JR, van Marum RJ. Criteria for drug selection in frail elderly persons. *Drugs Aging.* 2011;28:391-402.
- 5 van Valkenhoef G, Tervonen T, Zwinkels T, de Brock B, Hillege H, ADDIS: a decision support system for evidence-based medicine. *Decision Support Systems.* 2013;55:459-75.
- 6 Ahmed Ali U, Boormeester MA. Beoordelen van bewijs voor nieuwe behandelingen. *Ned Tijdschr Geneeskd.* 2014;158:A7281.
- 7 van Ojik AL, Jansen PAF, Brouwers JRB, van Roon EN. Antipsychotica, versie 2.1, dec 2012. [www.ephor.nl/media/1069/antipsychotica-versie-dec-2012.pdf](http://www.ephor.nl/media/1069/antipsychotica-versie-dec-2012.pdf), geraadpleegd op 27 juli 2015.