

Geneesmiddelen en ouderen: over de wankel balans tussen helpen en schaden

Oratie uitgesproken door prof.dr. R.J. van Marum op 3 oktober 2014 bij de aanvaarding van zijn ambt als Bijzonder hoogleraar 'Farmacotherapie bij ouderen', afdeling huisartsgeneeskunde en ouderengeneeskunde van het EMGO+ instituut.

Meneer de rector magnificus, zeer geachte toehoorders

Op mijn spreekuur zag ik recent ter controle een 88 jarige dame die recent opgenomen is geweest op onze afdeling in verband met een longontsteking. Zij heeft een hele lijst aan medische problemen en een lijst met 16 geneesmiddelen. Dit is het resultaat van jarenlang doktersbezoek bij vele artsen. Er volgens richtlijnen zou zelfs nog medicatie bij kunnen zoals osteoporoseprofylaxe en een ACE-remmer. Je kan deze lijst zien als een weergave van de kwaliteit van onze medische zorg. Mevrouw wordt goed behandeld, ze is er toch maar 88 jaar mee geworden. Maar als geriater zie ik ook mogelijke medicatiegerelateerde problemen opdoemen zoals een grote kans op incontinentie, vallen, sufheid, verlies van eetlust enz..

De casus toont het dilemma dat we tegenkomen bij het behandelen van ouderen met chronische aandoeningen. We zien polyfarmacie, meestal gedefinieerd als het gebruik van 5 of meer geneesmiddelen, overbehandeling en zelfs onderbehandeling op hetzelfde moment. En we zien een patiënte met een nog zeer beperkte levensverwachting die nog volop wordt behandeld met preventieve medicatie. En we vragen ons af of al deze medicatie bij deze patiënte nog wel werkt. Iedere arts kent de voorbeelden van zieke patiënten waarbij de meeste medicatie werd gestopt waarop de patiënt ineens sterk opknapte.

In de komende 30 minuten wil ik proberen uit te leggen waarom ik denk dat polyfarmacie bij ouderen vraagt om dappere dokters die richtlijnen opzij kunnen schuiven en hoe we kunnen komen tot een passende farmacotherapie met een goede balans tussen helpen en schaden.

De geneeskunde is sterk gericht op het uitgangspunt dat ziekten voorkomen moeten worden door vroegtijdig preventief handelen en daar hoort meestal medicamenteuze preventie bij. Een net ontdekte diabetes van 50 jaar zal daarom al snel met 5 verschillende medicamenten de spreekkamer uitkomen. Met deze medicatie hopen we vaatschade met hartinfarcten, beroertes en cognitieve schade op termijn te voorkomen. Dit voorschrijfgedrag wordt ondersteund door verzekeraars die het verstrekken van preventieve medicatie door huisartsen en apothekers op basis van richtlijnen als kwaliteitsindicator hanteren. Dat is alleszins verdedigbaar bij een relatief jonge patiënt maar bij ouderen moeten we nog eens nadenken.

Ook bij ouderen bestaat het grootste deel van de gebruikte medicatie nu uit preventieve geneesmiddelen zoals bloedverdunners, cholesterolverlagers en bloeddrukverlagers. Maar het zijn juist ook deze alledaagse middelen die bij ouderen een toegenomen risico geven op bijwerkingen als maagbloedingen, vallen en fracturen, verwardheid en incontinentie.¹

Waarom vraagt farmacotherapie bij ouderen speciale aandacht?

Laat ik beginnen met het beschrijven van wat achtergronden. Ouderen met polyfarmacie en multimorbiditeit, die ik verder voor het gemak zal aanduiden als kwetsbare ouderen, zijn niet gewoon vijftigers die 30 jaar ouder zijn. Het oudere lichaam verandert en daarmee ook

de mate waarin geneesmiddelen door het lichaam worden verwerkt, de farmacokinetiek. Veroudering zal vaak leiden tot een minder goede verwerking van geneesmiddelen, bijvoorbeeld door een veranderde absorptie, mindere renale of hepatische klaring, met een kans op minder goede werking bij slechte opname of meer kans op bijwerkingen bij verminderde klaring. Maar ook de reactie van het lichaam op geneesmiddelen, de farmacodynamiek, kan versterkt zijn bijvoorbeeld doordat er minder beschikbare receptoren zijn, de gevoeligheid hiervan is veranderd of de stabiliteit van homeostatische systemen is afgenomen. Als je al slecht ter been bent kan een lage dosering van een slaapmiddel of antipsychoticum al leiden tot sufheid overdag en vallen.²

Daarnaast neemt de kans op interacties tussen geneesmiddelen onderling of tussen geneesmiddel en aandoeningen toe waardoor effecten van een middel minder voorspelbaar worden en negatieve effecten elkaar kunnen versterken.

Bij kwetsbare ouderen kunnen bijwerkingen het verschil betekenen tussen zelfstandigheid en afhankelijkheid, tussen alert zijn of versuft of zelfs aanleiding geven tot ernstige complicaties zoals vallen met botbreuken, hartinfarcten, beroertes, trombose of zelfs een sterfte. Ongeveer 6 % van de acute ziekenhuisopnames is het gevolg van medicatiebijwerkingen.³ Maar ook zogenaamd minder ernstige zeer veel voorkomende bijwerkingen als duizeligheid, moeheid, spierpijn, jeuk, verlies van smaak en eetlust, verslechterde concentratie of incontinentie kunnen de wankle balans van de kwetsbare oudere en de kwaliteit van leven sterk beïnvloeden. Laat ik een voorbeeld uit de eigen praktijk geven:

Dhr. Jansen is een oudere alleenstaande man. Hij loopt met een rollator en functioneert nog goed zelfstandig met voldoende sociale activiteiten. In verband met licht hartfalen krijgt hij van zijn specialist plasmedicatie voorgeschreven. Deze medicatie werkt echter zo snel dat dhr. niet het huis meer uit durft, bang om het toilet niet te halen en in zijn broek te plassen. Van de huisarts krijgt hij daarop een medicijn om de urine beter op te kunnen houden. Dit heeft door de anticholinerge werking echter als bijwerking meer problemen met concentratie. Zijn sociale contacten verwateren snel. Hij wordt inactiever en komt de deur bijna niet meer uit. Zijn stemming wordt steeds somberder waarop een antidepressivum wordt voorgeschreven waarop, mede door de combinatie met het plastablet het serumnatrium sterk daalt wat leidt tot nog meer algehele malaise. De thuiszorg is inmiddels ingezet voor dagelijkse ondersteuning. Zijn zelfstandigheid en gevoel van eigenwaarde zijn inmiddels ver te zoeken.

De casus laat zien dat op zich geïndiceerde medicatie soms meer doet dan gewenst is. Het je niet bewust zijn van het feit dat een klacht een bijwerking kan zijn kan leiden tot nieuwe medicatie, met nieuwe bijwerkingen enz.

Maar niet alleen de lichamelijke verandering maakt farmacotherapie bij ouderen ingewikkeld. Ook het veranderend levensperspectief van de oudere speelt een belangrijke rol. Niet iedere hoogbejaarde wenst nog dat alles uit de kast wordt getrokken om de kans op

langer leven mogelijk te maken. De last van een behandeling kan aanzienlijk zijn. In een artikel van Cynthia Boyd in de JAMA in 2005 werd dit goed geïllustreerd.⁴ Zij beschrijft een fictieve patiënte, 79 jaar met diabetes, COPD, artrose, botontkalking en een hoge bloeddruk. Boyd legt deze patiënte langs alle bestaande richtlijnen en constateert dat zij 20 diagnostische activiteiten moet ondergaan, 19 pillen per dag moet slikken, verdeelt over 6 momenten, 14 leefstijlregels moet houden en 5 controles per maand moet ondergaan. Kortom, je houden aan wat volgens richtlijnen zou moeten betekent een dagtaak met bezig zijn met je beperkingen in plaats van met je leven. Begrijpelijk dat veel ouderen daar keuzes in gaan maken en nog slechts die dingen doen die zij belangrijk vinden. Het focus ligt daarbij voor veel patiënten meer op kwaliteit dan op verlenging van leven. Het is een illusie om te denken dat iedere patiënt zijn of haar medicatie precies zo inneemt als de dokter denkt. En in dat probleemveld kan de arts belangrijk zijn. Niet door de patiënt te corrigeren of te dwingen in ons medisch keurslijf maar om hem of haar als gids bij te staan om die keuzes te kunnen maken die voor de patiënt gewenst en passend zijn: "Shared decision making". Medische zorg bij alle patiënten, maar zeker bij ouderen begint allereerst met luisteren en tijd nemen. Het is jammer dat de term 'personalized medicine' veelal wordt vertaald met het voorschrijven van medicatie op basis van het genetisch profiel van de patiënt. Echte 'personalized medicine' is die vorm van geneeskunde die de patiënt leidend laat zijn en alle domeinen van de patiënt meeneemt bij de keuze om al dan niet een behandeling aan te bevelen. Dat is dus niet alleen alles volgens richtlijnen doen en ook niet zoveel mogelijk medicijnen stoppen bij ouderen, maar maatwerk. In de woorden van Hippocrates meer dan 2000 jaar geleden: "Het is veel belangrijker de zieke mens te kennen dan de ziekte"

Naarmate het levenseinde nadert mag verwacht worden dat het aandeel van preventieve farmacotherapie zoals cholesterolverlagers, antihypertensiva en antidementiemiddelen zal afnemen en het aandeel van symptomatische farmacotherapie zoals bijvoorbeeld middelen tegen pijn of kortademigheid zal toenemen. Uiteindelijk zal in de terminale fase van het leven geen zinvolle bijdrage meer kunnen worden verwacht van farmacotherapie gericht op preventie van mogelijke toekomstige problemen of genezing van ziekten. Levensverlenging als doel valt weg. Opvallend genoeg laten veel studies zien dat preventieve medicatie ook wanneer het overlijden op middellange of korte termijn verwacht mag worden zoals bij gevorderde dementie of kanker nog regelmatig doorgegeven blijft worden met geen enkele kans op levensverlenging en enkel nog een kans op bijwerkingen als resultaat.⁵⁻⁸

Ik signaleer dus een probleem bij polyfarmacie bij kwetsbare ouderen. De vraag is af dit probleem tijdelijk is of dat we in de toekomst een toename kunnen verwachten? Daarvoor kunnen we kijken naar demografische ontwikkelingen. De levensverwachting is de laatste eeuw sterk toegenomen. Op dit moment is de verwachting dat 50% van de nu geboren meisjes 100 jaar zal gaan worden.⁹ Dit is in sterke mate te danken aan de preventie en behandeling van achtereenvolgens infecties, cardiovasculaire ziekten en kanker. Veroudering of kwetsbaarheid lijkt nu het nieuwe op te lossen probleem te worden.

Ambitieuze artsen en wetenschappers menen dat wij veroudering dienen te zien als een te bestrijden aandoening en streven naar het bestrijden van tekenen van veroudering onder het motto 'veroudering hoeft niet met gebreken te komen'. Deze strijd zal waarschijnlijk samen gaan met een toename van preventieve farmacotherapie.

De cijfers van het CBS ondersteunen de gedachte dat we met medische zorg gezonder oud worden niet (<http://www.cbs.nl/nl-NL/menu/themas/gezondheid-welzijn/publicaties/artikelen/archief/2012/2012-3669-wm.htm>). De levensverwachting van een 65 jarige vrouw is in 30 jaar met ruim 2 jaar is toegenomen. Het aantal jaren in als goed ervaren gezondheid neemt in die periode nauwelijks toe terwijl het aantal jaren doorgebracht zonder chronische ziekten daalt van 7 naar 4 jaar. Dus langer leven maar ook meer jaren met chronische ziekten. Gemiddeld heeft een oudere patiënt met een chronische aandoening nog 3 á 4 andere chronische aandoeningen en meerdere risicofactoren voor nog niet aanwezige aandoeningen.¹⁰ Het zal u dus niet verbazen dat het aantal gebruikte geneesmiddelen met het ouder worden sterk toeneemt. Ongeveer 40% van de 80-plussers gebruikt 5 of meer chronische geneesmiddelen. Het aantal mensen met polyfarmacie lijkt daarbij ook over de tijd voor alle leeftijdsgroepen steeds meer toe te nemen. Een recente studie bij 27.000 85 plussers in het verenigd Koninkrijk laat zien dat het aantal 85-plussers met 3 of meer geneesmiddelen in de laatste 10 jaar is gestegen van bijna 45% naar ruim 66%.¹¹ De medicalisering van de ouderdom is dus in volle gang en vrijwel alle artsen hebben daarmee te maken en zullen daarmee steeds vaker te maken krijgen. Het is daarom hard nodig dat artsen tijdens de studie en in de specialistenopleidingen beter opgeleid worden in de behandeling van hun oudere patiënten en leren breder te kijken dan hun eigen smalle vakgebied om zo beter in te kunnen schatten wat de consequenties en risico's zijn voor de patiënt van een behandelvoorstel. Zoals een KNMG werkgroep recent stelde: Inbedding ouderenzorg in medische vervolgoopleidingen: geen vijf voor twaalf maar vijf óver twaalf (<http://knmg.artsennet.nl/Opleiding-en-herregistratie/CGS-1/Project-Ouderenzorg/CGS-artikel-project-ouderenzorg/144858/Inbedding-ouderenzorg-in-medische-vervolgoopleidingen-geen-vijf-voor-twaalf-maar-vijf-over-twaalf.htm>).

Evidence based geneeskunde

De overwegingen van problemen van ouderen met medicatie vinden we vaak niet terug in behandelrichtlijnen die gebaseerd zijn op randomized controlled trials (RCT's). In de geneeskunde hebben we de laatste decennia getracht ons beleid te bouwen op 'evidence based medicine'. Dit is volgens de definities het expliciet, oordeelkundig en consciëntieus gebruik maken van het beste beschikbare bewijs bij het maken van een keuze voor de behandeling van een patiënt. 'Evidence based medicine' ontstaat op het snijvlak van extern bewijs, klinisch oordeel en patiëntvoorkeuren. In de dagelijkse praktijk lijkt echter het extern bewijs, en met name de randomized controlled trial (RCT), als enige pijler van 'evidence based medicine' te worden beschouwd. Dit kan leiden tot een vorm van gemakzucht bij artsen en controlerende instanties als verzekeraars en IGZ. Vele discussies op de werkvloer worden beslecht met de opmerking: "het staat zo in de richtlijnen" Er zijn echter nogal wat

vragen te stellen bij de generaliseerbaarheid van de grote RCT's naar de kwetsbare oudere in onze spreekkamers.

RCT's en ouderen: selectieve inclusie.

Geneesmiddelenstudies maken over het algemeen gebruik van ideale patiënten. De patiënten die wij zien op onze poliklinieken, spreekuren en in het verpleeghuis voldoen echter zelden aan de inclusiecriteria van geneesmiddelenstudies, ze zijn ouder, zieker en minder gemotiveerd. Een studie bij astma patiënten constateerde dat 94% van een representatieve groep patiënten uit de eerste lijn bij de grote astma trials zou zijn geëxcludeerd.¹² Een andere studie beschreef 600 patiënten die poliklinisch werden behandeld voor een depressie. Slechts 1/3 voldeed aan de inclusiecriteria van een van de 39 onderzochte trials naar geneesmiddelen bij depressie.¹³ En vorig jaar publiceerde de JAGS een artikel waarin 440 studies naar de behandeling van diabetes mellitus nader werden bekeken. Slechts 6 van deze studies waren specifiek gericht op ouderen. In bijna 80% van de studies werden patiënten met uitgebreide co-morbiditeit uitgesloten van deelname.¹⁴ De Europese ICH E7 richtlijn uit 1993 stelt dat in onderzoeken van geneesmiddelen die specifiek bestemd zijn voor ouderen ten minste 50% van de deelnemers 65 jaar of ouder moet zijn, iets wat mij nogal weinig lijkt voor een middel dat op ouderen is gericht. Daarnaast moeten in onderzoeken van geneesmiddelen die zowel voor jongeren als ouderen zijn bedoeld minimaal 100 proefpersonen ouder zijn dan 65 jaar. Het is niet moeilijk daaraan te voldoen. Wanneer je verder kijkt zie je dat slechts 1% van de deelnemers aan deze studies boven de veel relevantere leeftijd van 75 jaar is. Kwetsbare ouderen doen dus niet mee aan geneesmiddelenstudies maar mogen de pillen straks wel slikken.

Onveiligheid van medicatie blijkt onvoldoende uit RCT's

Maar ook indien ouderen wel deelnemen aan studies wil dat niet zeggen dat deze studies een betrouwbaar beeld geven van de risico's van medicatie in de echte wereld. In de eerste plaats omdat de onderzochte populaties lang niet altijd niet overeenkomen met de patiëntengroep die de medicatie gaat gebruiken. Een voorbeeld hiervan zien we bij de ontstekingsremmende pijnstiller Vioxx. Van deze pijnstiller werd in grote studies aangetoond dat gebruik een lagere kans op maagbloedingen gaf dan de traditionele NSAIDs als naprosyne, ibuprofen en dergelijke. Het feit dat Vioxx vervolgens breed werden voorgeschreven aan patiëntenpopulaties die niet in de oorspronkelijke studie waren onderzocht leidde echter tot problemen. Het middel bleek misschien wel beter voor de maag, maar met name langdurig gebruik ervan verhoogde in de praktijk het risico op hartinfarcten sterk. Vele doden later werd Vioxx uiteindelijk als onveilig van de markt gehaald.

Verder laten de beperkte omvang van studies en de beperkte follow-up duur met name relatief weinig voorkomende bijwerkingen niet naar boven komen. Wanneer een ernstige bijwerking zoals een hartinfarct of beroerte maar eens in de 1000 keer optreedt zal dat niet snel opvallen bij enkele duizenden proefpersonen. Maar als wereldwijd miljoenen patiënten,

die veelal zieker zijn dan de testpersonen, de medicatie jarenlang gaan slikken komen bijwerkingen wel aan het licht. En als dan 1 promille van de gebruikers een hartinfarct krijgt dan hebben we het al snel over duizenden patiënten. Voor een goed beeld van de kans op bijwerkingen in de algehele populatie zullen we dus minder op RCT's moeten vertrouwen en meer op analyse van de effecten van een geneesmiddel nadat het op de markt is gekomen.

Overschatting behandelresultaten

De gunstige effecten van medicatie kunnen worden overschat als je alleen kijkt naar wat wordt gepubliceerd. Studies die worden gesponsord door de farmaceutische industrie blijken vaker gepubliceerd te worden en hebben vaker een positieve uitkomst dan onafhankelijke studies. In een studie uit 2007 werd gekeken naar 192 trials die het effect van cholesterolverlagers onderzochten. Industrie gesponsorde studies bleken 20 maal zo vaak een positieve uitkomst ten voordele van het eigen geneesmiddel te hebben dan onafhankelijke studies.¹⁵ Een analyse van alle research abstracts die werden gepresenteerd in 2001 tijdens de American College of Rheumatology liet zelfs zien dat van alle 45 gepresenteerde RCT's de uitkomst was dat het geneesmiddel van de sponsor beter was dan dat van de concurrent of de standaard therapie.¹⁶

Studies met een positieve uitkomst blijken vervolgens ook een veel grotere kans te hebben om uiteindelijk gepubliceerd te worden. In 2008 verscheen er in de New England Journal of Medicine een artikel over de gevolgen van selectieve publicatie van trials met antidepressiva. Van de 74 bij de FDA aangemelde studies bleken er slechts 38, iets meer dan de helft, een positief effect van antidepressiva te vermelden. Van deze 38 studies werden er 37 gepubliceerd. Van 36 studies met een negatieve uitkomst werden er slechts 3 gepubliceerd en van 11 negatieve studies werden de uitkomsten dusdanig gepresenteerd dat het positieve studies leken. Wie de medische literatuur bekijkt denkt dus dat 94% van de studies behandeling met antidepressiva ondersteunt terwijl dat in werkelijkheid dus maar voor net 50% van de studies gold.¹⁷ Ik noem slechts enkele voorbeelden maar kan hiermee tijdenlang doorgaan. We moeten concluderen dat ook meta-analyses van gepubliceerde studies een sterk risico op vertekende, overmatig positieve, uitkomsten hebben.

Het ziektebegrip

Een laatste opmerking bij de bestaande trend tot overbehandeling betreft de onduidelijkheid over wat we als afwijkend benoemen en wat normaal is. Ik noemde reeds het labelen van veroudering tot ziekte. Het is opvallend dat in Nederland volgens de GIP databank bijna 1 miljoen mensen een antidepressivum gebruiken. Professor Trudy Dehue laat in haar boek 'de depressie-epidemie' zien dat stemmingsproblemen in de laatste decennia sterk zijn gemedicaliseerd. Verliesgevoelens moeten worden weggedrukt met medicatie met zeer frequent bijwerkingen. Hetzelfde zien we gebeuren met de aanpak van zogenaamd 'probleemgedrag' bij dementie. Onze onmacht hier goed mee om te gaan vertaalt zich in een hoge prevalentie van psychofarmacagebruik bij deze kwetsbare ouderen. Dit terwijl we weten dat de effectiviteit van deze medicatie matig is en de gevaren groot.

Een ander goed voorbeeld van medicalisering is bij de behandeling van licht verhoogde bloeddruk. Dit is recent mooi beschreven in 2 artikelen in de gerenommeerde tijdschriften JAMA en BMJ.^{18 19} Ongeveer 30 jaar geleden werd door een commissie van deskundigen de grens waarboven bloeddruk moest worden gezien als afwijkend verlaagd van 160/100mmHg naar 140/90mmHg. Hierdoor ontstonden in de VS in een klap 13 miljoen nieuwe patiënten. Er ontstond dus een enorme nieuwe afzetmarkt voor de farmaceutische en medische industrie. In 2012 liet een meta-analyse in de Cochrane database zien dat behandeling van deze nieuwe patiënten geen enkele positieve invloed heeft gehad op mortaliteit of morbiditeit.²⁰

De kans op effect van preventieve medicatie

De beslissing wat gestaakt kan worden of wat misschien toegevoegd zou moeten worden is niet eenvoudig en vraagt gespecialiseerde kennis. Deze kennis is in de praktijk nog onvoldoende aanwezig bij huisarts, specialist en apotheker. Er is daarbij informatie nodig over de 'numbers needed to treat', 'numbers needed to harm' en 'time until benefit' van veelgebruikte chronische geneesmiddelen bij ouderen.²¹ Laat ik een voorbeeld noemen. Na een beroerte krijgen patiënten standaard een soort bloedverdunner. Dit verlaagd de absolute kans op een beroerte binnen een jaar echter slechts met 1%. Dit betekent dat het behandelen van 100 patiënten gedurende 1 jaar met deze medicatie slechts 1 beroerte voorkomt. De overige 99 patiënten slikken hebben geen baat van deze medicatie, maar hebben misschien wel last van de bijwerkingen zoals duizeligheid, hoofdpijn en een verhoogde kans op maagbloedingen.²² Hetzelfde kan worden gezegd van de behandeling met de cholesterolverlagers bij patiënten met alleen risicofactoren maar nog nooit een hartinfarct of beroerte. Een recente studie berekende we aan 83 patiënten een cholesterolverlager moeten geven om 1 hartinfarct te voorkomen en aan 143 patiënten om een beroerte te voorkomen.²³ En zo blijkt dat het overgrote deel van de patiënten nooit baat zal hebben van de medicatie die zij slikken. Maar wie bespreekt dat eerlijk met zijn patiënten? Met preventieve geneeskunde behandelen we groepen, maar geen individuen. Er is grote behoefte aan betere herkenning van patiënten die baat zullen hebben van deze medicatie zodat dit soort middelen efficiënter ingezet kunnen worden.

"Less is more"

Dames en heren, ik heb kanttekeningen gezet bij de vaak te optimistische kijk op de gunstige effecten van met name preventieve geneesmiddelen bij kwetsbare ouderen. Niet met het doel om terug te gaan naar 50 jaar terug toen ouderen vaak onderbehandeld werden op basis van hun leeftijd. Onderbehandeling op basis van leeftijd is even kwalijk als overbehandeling en komt helaas ook nog veel voor. Studies laten zien dat ouderen bijvoorbeeld slechter worden behandeld voor pijn, depressies en veel andere problemen die juist op oudere leeftijd veel voorkomen.²⁴ Het gaat echter om de balans. Juist in tijden van toegenomen medische mogelijkheden wordt van de arts veel meer afweging verwacht ten aanzien van de balans tussen risico's en effectiviteit.

Hippocrates stelde zo'n 400 jaar voor Christus al: "Wanneer een arts niets meer kan verbeteren, moet hij er voor waken om schade toe te brengen". In het boek "the House of God" van Samuel Shem dat de emotioneel harde leerschool beschrijft van beginnende arts assistenten worden 13 basisregels benoemt waarmee je je door die eerste harde jaren heen kunt slaan. Velen zijn twijfelachtig, maar regel nummer 13 zou onthouden moeten worden: "The art of medicine is to do as much nothing as possible". Dokters zijn getraind om te handelen en willen "goed doen". Daarbij wordt het "Primum non nocere (ten eerste geen kwaad doen)" soms wat vergeten. Niet alleen voor arts-assistenten blijkt dit moeilijk, ook ervaren collega's kunnen de neiging hebben om zich veilig achter behandelrichtlijnen op te stellen, misschien wel gedwongen door inspectierichtlijnen of financiële prikkels, wie niets doet krijgt ook niets vergoed. Maar medisch handelen kan schade toebrengen en voortdurend moeten we afwegen of de mogelijke schade opweegt tegen de voordelen van behandelen. En dan zal regelmatig gekozen moeten worden voor het achterwege laten van interventies. Maar er is niets zo moeilijk als op het juiste moment niets doen. Niets doen vraagt goede communicatieve eigenschappen, goede kennis en veel tijd. Het moet uitgelegd kunnen worden aan de patiënt en diens familie en vaak ook nog aan collega's. Dokters in de ouderengeneeskunde zouden daarom niet alleen moeten worden beoordeeld op hun "productiecijfers".

Dit focus op 'minder' ongerichte medicalisering komt gelukkig steeds meer naar boven. Het vooraanstaande medische tijdschrift JAMA heeft een eigen rubriek "Less is more" waarin bewijs voor gerichter en dus minder ingrijpen wordt beschreven. De Orde van Medisch Specialisten is samen met ZonMw gestart met het programma "Verstandig Kiezen" waarbinnen getracht wordt onbewezen en onnodige interventies die helaas in het beleid zijn geslopen terug te dringen. En in Amsterdam is het project "Dappere dokters" gestart waarbinnen artsen kritisch kijken naar de noodzaak van hun handelen en de patiënt nog meer centraal gaan stellen dan zij al deden. Dit zijn goede ontwikkelingen.

Het blijft voor artsen echter eenvoudiger om medicatie voor te schrijven dan om medicatie te stoppen. Er zijn wel startregels, indicaties, die zijn neergelegd in richtlijnen, maar zelden stopregels. Er zijn onnoemelijk veel studies die laten zien wat er gebeurt wanneer je een medicijn start, maar vrijwel geen studies die kijken naar wat er gebeurt als je weer stopt. Daarnaast is er veelal niet één voorschrijver maar bezoekt de oudere patiënt vaak meerdere specialisten die allen vanuit hun achtergrond en richtlijnen medicatie toevoegen. En dat veelal zonder goede kennis of deze geneesmiddelen wel goed samengaan met medicatie van andere artsen of met de aandoeningen die niet tot hun aandachtsgebied horen. Specialisten zullen zich zelden bemoeien met de medicatie van een collega en vinden veelal ook dat een ander van hun pillen af moet blijven. En de huisarts, de generalist vindt het juist weer moeilijk om goed in te schatten of al die specialistische medicatie wel nodig is of samen kan. En de patiënt is bang om te stoppen, want de specialist heeft gezegd dat die cholesterolverlager echt nodig is om een hartinfarct te voorkomen. En zo komt er steeds iets bij en gaat er weinig af.

De medicatiebeoordeling bij polyfarmacie

Polyfarmacie is niet slechts een observatie, maar moet beschouwd worden als een diagnose. Een door artsen veroorzaakte aandoening met een hoge kans op functionele verslechtering of zelfs sterfte. De oplossing zit niet in het rücksichtslos stoppen van polyfarmacie. En voor de oudere toehoorders in de zaal: ik hoop niet u uit deze lezing opmaakt dat u vanaf vandaag rustig kan stoppen met het innemen van uw medicatie omdat ik dat gezegd zou hebben. Het stoppen van medicatie moet altijd in samenspraak met uw arts die u hopelijk de consequenties goed kan uitleggen. De analyse en eventuele aanpak van polyfarmacie vraagt om een systematische aanpak door getrainde professionals samen met de patiënt. De richtlijn Polyfarmacie bij ouderen uit 2012 waar ik voorzitter van mocht zijn en de daarbinnen ontwikkelde instrument voor medicatiebeoordeling bij kwetsbare ouderen, de zogenaamde Systematic Tool to Reduce Inappropriate Prescribing, de STRIP, heeft het veld naar mijn mening een stap vooruit gezet.²⁵ In deze methodiek werken openbare apotheker, huisarts en patiënt volgens een systematisch stappenplan samen om te komen tot een effectief en veilig farmacotherapeutisch behandelplan. De patiënt heeft hierbij een centrale positie. We zijn inmiddels met alle koepels hard aan het werk om de implementatie van het product medicatiebeoordeling in de 1^e-lijn goed van de grond te krijgen.

Medicatieproblemen beperken zich echter niet alleen tot de 1^e-lijn. Ook tijdens ziekenhuisopname treden zeer frequent bijwerkingen op. Naar mijn mening dient binnen het ziekenhuis de kwetsbare oudere met polyfarmacie niet alleen door de hoofdbehandelaar maar ook door klinisch farmacologen te worden begeleid om schade te voorkomen. Het is een goede zaak dat we een start hebben kunnen maken met een specifiek op de 2^e-lijn gericht addendum bij de genoemde richtlijn polyfarmacie bij ouderen. Hiermee verwachten we binnen anderhalf jaar richtlijnen te kunnen geven voor de aanpak van polyfarmacie-gerelateerde problemen in het ziekenhuis.

Het onderzoek binnen de leerstoel

Een deel van de onderzoeksagenda voor de komende jaren ligt in het verkrijgen van data over effecten van het stoppen van medicatie bij kwetsbare ouderen. Het wordt een grote uitdaging om goede studies naar de effecten van het stoppen van geneesmiddelen opgezet en gefinancierd te krijgen daar deze agenda ingaat tegen de gebruikelijke stroom van richtlijnen. Hier liggen kansen op individueel beter passende farmacotherapie tegen mogelijk minder kosten.

Daarnaast zal een deel van de onderzoekstijd gaan naar het opzetten van studies naar de effecten van medicatiebeoordeling bij kwetsbare ouderen in de eerste en tweede lijn en het verpleeghuis. Onderdeel daarvan is de evaluatie van lijsten met risicogeneesmiddelen.

Zoals gezegd, het goed uitvoeren van farmacotherapie bij ouderen vraagt veel kennis en vaardigheden en blijkt aan te leren. Maar niets is zo gevaarlijk als een arts die denkt alle kennis zelf in het hoofd te moeten hebben. De geneeskunde is dermate complex geworden dat beslissingen niet alleen op basis van parate kennis mogen worden genomen maar ondersteund moeten worden door bijvoorbeeld het gebruik van checklists. Ten behoeve van

de medicatiebeoordeling kan bijvoorbeeld gebruik worden gemaakt van checklists met potentiële ongewenste medicatie bij ouderen zoals de STOPP/START criteria. Samen met ziekenhuisapotheker Jeroen Derijks van ziekenhuisapotheek ZANOB in den Bosch is een onderzoekslijn met de afdeling geriatrie van het Jeroen Bosch Ziekenhuis opgezet waar verder onderzoek wordt gedaan naar de waarde van dit soort lijsten.

Een ander belangrijk aandachtsgebied voor mijn leerstoel betreft het bestuderen van het gebruik en de bijwerkingen van psychofarmaca bij ouderen. In de laatste 10 jaar heb ik samen met de afdeling geriatrie van het UMC Utrecht en medewerkers van het departement Farmacoepidemiologie van de Universiteit van Utrecht veel studies gedaan op dit terrein. Dit is een succesvolle lijn gebleken die ik graag vanuit het VUmc met het UMCU Utrecht en de ZANOB zou willen voortzetten.

De klinische gerontofarmacologie

Met de instelling van deze leerstoel is de gerontofarmacologie in Nederland weer een stapje verder op weg naar volwassenheid. Een ontwikkeling die gestart is meer dan 10 jaar geleden door Paul Jansen van het UMC Utrecht. Met subsidie van ZonMW kon in 2010 gestart worden met het Expertisecentrum Pharmacotherapie bij Ouderen (EPHOR) waardoor onderzoek en patiëntenzorg op het gebied van de gerontofarmacologie weer een stap verder kwamen en meerdere proefschriften konden verschijnen. De laatste positieve ontwikkeling is dat nu stappen zijn gezet om de gerontofarmacologie tot eerste officiële aandachtsgebied binnen de klinische geriatrie te benoemen. Ik hoop dat ook binnen het specialisme ouderengeneeskunde de gerontofarmacologie een steviger plaats kan krijgen. Ik zal daar graag aan meewerken.

Dames en heren

Ik heb u een schets gegeven van een aantal problemen die we tegen komen bij de medicamenteuze behandeling van kwetsbare ouderen. Ik ben daar omwille van de beperkte tijd absoluut niet volledig in geweest, maar heb die zaken eruit gelicht die passen binnen het onderzoek dat ik reeds samen met veel anderen verricht. Ik hoop onderzoek op deze terreinen verder vorm te kunnen geven vanuit de afdeling huisartsgeneeskunde en ouderengeneeskunde van het VUmc. Onderzoek op dit gebied is per definitie multidisciplinair en transmuraal. Centraal in dit veld staat de oudere patiënt. En die patiënt wil veilige en goede zorg en zorgverleners die begeleiden en samen werken. Dat is ook waarom het Jeroen Bosch ziekenhuis deze leerstoel heeft willen instellen. Door samenwerking in onderzoek en patiëntenzorg moet het mogelijk zijn de komende jaren de farmacotherapeutische zorg voor kwetsbare ouderen iets effectiever en veiliger te maken.

Dankwoord

Dan kom ik nu aan het laatste deel van deze lezing: het dankwoord. Het bereiken van deze positie doe je nooit op eigen kracht maar vraagt het vertrouwen en hulp van vele anderen. Deze bijzondere leerstoel is ingesteld door het ziekenhuis waar ik sinds begin 2010 als klinisch geriater met veel plezier mag werken, het Jeroen Bosch ziekenhuis in den Bosch. Ik dank de raad van bestuur en in het bijzonder haar voorzitter, professor Willy Spaan, voor de mogelijkheden die zij mij bieden en het vertrouwen dat zij mij tot nu toe hebben gegeven. Ik hoop met deze leerstoel een bijdrage te kunnen leveren aan de ambitie van het JBZ om het meest patiëntveilige ziekenhuis van Nederland te zijn. Ook het College van Bestuur van de Vrije Universiteit, en de Raad van Bestuur van het VU medisch centrum ben ik zeer erkentelijk voor deze benoeming en het in mij gestelde vertrouwen. De medische faculteit van de Vrije Universiteit en het VU-ziekenhuis zijn in de vorige eeuw opgericht mede met financiële steun van de gereformeerde achterban. Ook bij mijn grootouders stond het beroemde groen Vu-busje met de beeltenis van Abraham Kuyper in de kast. Het is bijzonder om hoogleraar te mogen worden aan de faculteit waar eens mijn grootouders voor spaarden. Ik dank de collega's van de afdeling huisartsgeneeskunde en ouderengeneeskunde en in het bijzonder de afdelingsleiding in de personen van professor Henriette van der Horst en professor Cees Hertogh dat ze het hebben aangedurfd om een ziekenhuisspecialist op te nemen in hun midden. Het is zoals het moet zijn: samenwerken over de muren van instituten heen. Ik wil ook professor Miel Ribbe bedanken. Ik begon mijn promotieonderzoek in 1989 bij Miel Ribbe in verpleeghuis Amstelhof. Miel, jij hebt, ondanks het feit dat ik de verpleeghuisgeneeskunde in 1999 verliet voor de klinische geriatrie, toch contact gehouden en altijd de wens uitgesproken dat ik ooit als hoogleraar bij jouw afdeling terug zou komen. Jij hebt nog tijdig voor je emeritaat de eerste stappen gezet om dit proces in gang te zetten. Zonder jouw inzet en steun had ik hier niet gestaan.

Mijn collega's in het Jeroen Bosch ziekenhuis en in het bijzonder mijn collega geriateren hebben mij altijd gesteund in mijn wens om, ook als dokter in de periferie, wetenschappelijk actief te blijven en hebben daartoe ruimte geboden. Wij hebben een geweldig team met enthousiaste en ambitieuze geriateren maar ook bevlogen verpleegkundigen, paramedici, arts assistenten en vele andere medewerkers die samen onze afdeling tot een topkliniek voor geriatrische zorg maken. Het is een voorrecht hier onderdeel van te mogen zijn. Deze leerstoel is ook de verdienste van hen waarvan ik het vak van de klinische gerontofarmacologie en onderzoeker heb geleerd. In de eerste plaats natuurlijk mijn Utrechtse collega Paul Jansen, de vader van de gerontofarmacologie in Nederland. In de 6 jaar die ik in het UMC Utrecht heb gewerkt als geriater heb ik zeer veel van Paul geleerd. Zonder zijn voorbeeld en inspiratie had ik hier vandaag niet gestaan. Je mag trots terugkijken of wat je hebt neergezet. Ook professor Toine Egberts, ziekenhuisapotheker en hoogleraar klinische farmacologie en farmacoepidemiologie in het UMC Utrecht verdient een aparte vermelding. Wat ik weet van farmacoepidemiologie en begeleiding van promovendi heb ik

voor een groot deel in de afgelopen 10 jaar van jou geleerd. Ik hoop op een blijvende verder samenwerking.

En natuurlijk een woord van dank aan mijn familie. Ik ben met name zeer blij dat mijn beide ouders hier in goede gezondheid aanwezig kunnen zijn. Beiden inmiddels boven de 80, niet zonder gezondheidsproblemen zoals te verwachten op deze leeftijd, maar toch goede voorbeelden van gezond ouder worden. Ik hoop dat zij trots zijn in de wetenschap dat zij een belangrijke bijdrage hebben gehad in de route die uiteindelijk heeft geleid tot deze dag.

En natuurlijk als allerbelangrijkst mijn gezin. Hier vind ik de basis en het plezier voor al wat ik doe. Ik ben erg blij met de ruimte die ik altijd heb gekregen om mij terug te kunnen trekken op mijn werkkamer. Ik ben trots op de ontwikkeling die mijn beide jongens Marc en Sjoerd hebben doorgemaakt en nog doormaken. De uren langs de lijn bij het voetbalveld, het samen zijn tijdens vakanties en het gediscussieer thuis zijn voor mij van grote waarde en zorgen voor een goede balans in mijn bestaan.

En als laatste bedank ik mijn partner Mieke met wie ik al 32 jaar lief en leed deel. Vanaf de eerste dag van onze studies tot dit moment ben jij een onmisbare factor in mijn leven geweest. Met jou is deze dag zoveel mooier.

Ik heb gezegd.

Referenties

1. Warlé-van Herwaarden MF, Kramers C, Sturkenboom MC, van den Bemt PM, De Smet PA; Dutch HARM-Wrestling Task Force. Targeting outpatient drug safety: recommendations of the Dutch HARM-Wrestling Task Force. *Drug Saf.* 2012 Mar 1;35(3):245-59.
2. 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. Review.
3. Leendertse AJ, Egberts AC, Stoker LJ, van den Bemt PM; HARM Study Group. Frequency of and risk factors for preventable medication-related hospital admissions in the Netherlands. *Arch Intern Med.* 2008 Sep 22;168(17):1890-6.
4. Boyd CM, Darer J, Boult C, Fried LP, Boult L, Wu AW. Clinical practice guidelines and quality of care for older patients with multiple comorbid diseases: implications for pay for performance. *JAMA.* 2005 Aug 10;294(6):716-24.
5. Maddison AR, Fisher J, Johnston G. Preventive medication use among persons with limited life expectancy. *Prog Palliat Care.* 2011 Jan;19(1):15-21.
6. Stevenson JP, Currow DC, Abernethy AP. Frameworks for prescribing in comorbid illness. *J Pain Symptom Manage.* 2007 Aug;34(2):117-8. Epub 2007 Jun 4.
7. Currow DC, Stevenson JP, Abernethy AP, Plummer J, Shelby-James TM. Prescribing in palliative care as death approaches. *J Am Geriatr Soc.* 2007 Apr;55(4):590-5.
8. Stevenson J, Abernethy AP, Miller C, Currow DC. Managing comorbidities in patients at the end of life. *BMJ.* 2004 Oct 16;329(7471):909-12. Review.
9. de Beer J. Een levensduur van meer dan honderd jaar: van uitzondering naar regel? NIDI-Webartikel 2013-02, september 2013. (www.nidi.nl/nidi-webart-2013-02)
10. Guthrie B, Payne K, Alderson P, McMurdo ME, Mercer SW. Adapting clinical guidelines to take account of multimorbidity. *BMJ.* 2012 Oct 4;345:e6341.
11. Melzer D, Tavakoly B, Winder RE, Masoli JA, Henley WE, Ble A, Richards SH. Much more medicine for the oldest old: trends in UK electronic clinical records. *Age Ageing.* 2014 Aug 7.
12. Travers J, Marsh S, Williams M, Weatherall M, Caldwell B, Shirtcliffe P, Aldington S, Beasley R. External validity of randomised controlled trials in asthma: to whom do the results of the trials apply? *Thorax.* 2007 Mar;62(3):219-23.
13. Zimmerman M, Chelminski I, Posternak MA. Exclusion criteria used in antidepressant efficacy trials: consistency across studies and representativeness of samples included. *J Nerv Ment Dis.* 2004 Feb;192(2):87-94.
14. Cruz-Jentoft AJ, Carpena-Ruiz M, Montero-Erasquin B, Sánchez-Castellano C, Sánchez-García E. Exclusion of older adults from ongoing clinical trials about type 2 diabetes mellitus. *J Am Geriatr Soc.* 2013 May;61(5):734-8.

15. Bero L, Oostvogel F, Bacchetti P, Lee K. Factors associated with findings of published trials of drug-drug comparisons: why some statins appear more efficacious than others. *PLoS Med.* 2007 Jun;4(6):e184.
16. Fries JF, Krishnan E. Equipoise, design bias, and randomized controlled trials: the elusive ethics of new drug development. *Arthritis Res Ther.* 2004;6(3):R250-5.
17. Turner EH, Matthews AM, Linardatos E, Tell RA, Rosenthal R. Selective publication of antidepressant trials and its influence on apparent efficacy. *N Engl J Med.* 2008 Jan 17;358(3):252-60.
18. Martin SA, Boucher M, Wright JM, Saini V. Mild hypertension in people at low risk. *BMJ.* 2014 Sep 14;349:g5432.
19. Heath I. Waste and harm in the treatment of mild hypertension. *JAMA Intern Med.* 2013 Jun 10;173(11):956-7.
20. Diao D, Wright JM, Cundiff DK, Gueyffier F. Pharmacotherapy for mild hypertension. *Cochrane Database Syst Rev.* 2012 Aug 15;8:CD006742.
21. Holmes HM, Hayley DC, Alexander GC, Sachs GA. Reconsidering medication appropriateness for patients late in life. *Arch Intern Med.* 2006 Mar 27;166(6):605-9.
22. Halkes PH, Gray LJ, Bath PM, Diener HC, Guiraud-Chaumeil B, Yatsu FM, Algra A. Dipyridamole plus aspirin versus aspirin alone in secondary prevention after TIA or stroke: a meta-analysis by risk. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2008 Nov;79(11):1218-23.
23. Savarese G, Gotto AM Jr, Paolillo S, D'Amore C, Losco T, Musella F, Scala O, Marciano C, Ruggiero D, Marsico F, De Luca G, Trimarco B, Perrone-Filardi P. Benefits of statins in elderly subjects without established cardiovascular disease: a meta-analysis. *J Am Coll Cardiol.* 2013 Dec 3;62(22):2090-9.
24. Kuijpers MAJ, van Marum RJ, Egberts ACG, Jansen PAF. Relationship between polypharmacy and underprescribing. *Br J Clin Pharmacol.* 2008 Jan;65(1):130-3.
25. Multidisciplinaire richtlijn Polyfarmacie bij ouderen. 2012 Nederlands Huisartsengenootschap.