

Academiejaar 2013 - 2014

ZINVOL VOORSCHRIJVEN VAN GENEESMIDDELEN BIJ OUDEREN IN DE LAATSTE LEVENSFASE: EVALUATIE VAN DE HUIDIGE EVIDENTIE

Justine VANSTEENKISTE

Promotor: Prof. dr. M. Petrovic
Copromotor: dr. R. Piers

Scriptie voorgedragen in de 2^{de} Master in het kader van de opleiding

MASTER OF MEDICINE IN DE GENEESKUNDE

“De auteur en de promotor geven de toelating deze scriptie voor consultatie beschikbaar te stellen en delen ervan te kopiëren voor persoonlijk gebruik. Elk ander gebruik valt onder de beperkingen van het auteursrecht, in het bijzonder met betrekking tot de verplichting uitdrukkelijk de bron te vermelden bij het aanhalen van resultaten uit deze scriptie.”

Datum

Justine Vansteenkiste

Prof. dr. M. Petrovic

VOORWOORD

Het eeuwenoud adagium “*La médecine c’est guérir parfois, soulager souvent, consoler toujours*”, wellicht van de hand van Ambroise Paré¹, kan beschouwd worden als de rode draad doorheen deze scriptie. Geneeskunde wordt in de laatste levensfase opnieuw verheven tot op het niveau van de ‘genees-kunst’, waarbij het aloude advies van Hippocrates, “*primum non nocere*”, hoog in het vaandel gedragen wordt. Bij de oudere patiënt in de laatste levensfase kent men immers een hoofdrol toe aan het waken over het comfort met oog op het behouden van een zekere levenskwaliteit, en ziet men af van invasieve levensverlengende interventies. De zorg tijdens de laatste levensfase is bijgevolg een kwestie van individueel maatwerk. Dit gedachtengoed werd megedragen tijdens het grasduinen door de literatuur en tijdens een stage op de dienst Geriatrie in het Algemeen Ziekenhuis Sint-Rembert te Torhout.

Mijn oprechte dank gaat uit naar de mensen die meegeholpen hebben aan de totstandkoming van deze scriptie.

Vooreerst bedank ik mijn promotor, Professor Dr. M. Petrovic, voor zijn warm enthousiasme, blijvende motivatie, bereikbaarheid en voor alle tijd die hij telkens voor mij kon vrijmaken ondanks een erg drukke agenda. Hij stond mij tijdens elk contactmoment met raad en daad bij doorheen het ganse proces.

Mijn dank gaat tevens uit naar Dr. R. Piers, mijn co-promotor, die een aantal onontbeerlijke suggesties aanbracht tijdens de laatste fase van het schrijfproces.

Vervolgens uit ik ook mijn oprechte dank aan Dr. De Raes, voor het warme onthaal en de introductie in de wondere wereld der Geriatrie. Ze liet mij op een zeer aangename en leerrijke wijze kennismaken met de sfeer en het reilen en zeilen van de dienst Geriatrie te Torhout, en heeft mij ook geholpen bij het correct uitwerken van een casus.

Tevens dank ik ook mijn vriend, vrienden en familie voor steun en advies.

¹ Er heerst enige onenigheid over de herkomst van dit adagium. Wellicht is het aan de hand van Ambroise Paré, een befaamd Frans chirurg, maar dit kan ondanks verwoede pogingen niet met zekerheid bevestigd worden. Het staat vast dat deze spreuk, van welke oorsprong dan ook, van onschatbare waarde is in de medische praktijk.

INHOUDSTAFEL

1. ABSTRACT	1
2. INLEIDING	3
2.1. Situering van de problematiek op macro-niveau.....	3
2.1.1. Demografisch perspectief	3
2.1.2. Economisch perspectief	3
2.2. Situering van de problematiek op micro-niveau	4
2.2.1. Het geriatrisch profiel: identificatie van de patiënt.....	4
2.2.1.1. Leeftijd	4
2.2.1.2. Frailty-syndroom.....	4
2.2.1.3. Fysiologische veranderingen.....	5
2.2.1.3.1. Alteraties in orgaanfunctie en lichaamssamenstelling.....	5
2.2.1.3.2. Gewijzigde farmacokinetiek en farmacodynamiek	6
2.2.1.4. Polypathologie.....	7
2.2.1.4.1. Definities.....	7
2.2.1.4.2. Epidemiologie.....	7
2.2.1.4.3. Polypathologie tijdens de laatste levensfase: overzicht.....	7
2.2.1.5. Polyfarmacie	8
2.2.1.5.1. Definitie	8
2.2.1.5.2. Epidemiologie.....	10
2.2.1.5.3. Polyfarmacie tijdens de laatste levensfase: overzicht.....	10
2.3. Geïntegreerde zorg: benadering van de geriatrische patiënt	12
2.3.1. Comprehensive geriatric assessment	12
2.4. Farmacotherapeutische beslissingen: behandeling van de patiënt	12
2.4.1. De verschillende aspecten van voorschrijfgedrag.....	12
2.4.1.1. Principes en aandachtspunten van voorschrijfgedrag	13
2.4.1.2. Onoordeelkundig voorschrijfgedrag	14
2.4.1.3. Van onoordeelkundig naar oordeelkundig voorschrijfgedrag.....	14
2.4.1.4. Van oordeelkundig naar zinvol voorschrijfgedrag.....	16
2.4.1.4.1. Beneficence en non maleficence	17
2.4.1.4.2. Kwantitatief versus kwalitatief zinvol	17
2.4.1.4.3. Persoonlijk waardeoordeel en zingeving	17
2.4.1.4.4. Contextueel zinvol	18
3. METHODOLOGIE.....	19

4. RESULTATEN	21
4.1. Huidige richtlijnen voor oordeelkundig voorschrijfgedrag.....	21
4.1.1. Beers- criteria.....	21
4.1.2. START en STOPP.....	22
4.1.3. MAI.....	22
4.1.4. Good Palliative-Geriatric Practice Algorithm.....	23
4.2. Huidige evidentie.....	23
4.2.1. Stopzetten van chronische therapie.....	23
4.2.1.1. “Stop most, reduce dose”.....	23
4.2.1.2. Bespreking per lichaamstelsel.....	25
4.2.1.2.1. Cardiovasculair stelsel.....	25
4.2.1.2.1.1. Nitraten.....	25
4.2.1.2.1.2. Diuretica.....	25
4.2.1.2.1.3. Antihypertensiva.....	27
4.2.1.2.1.4. Digitalisglycosiden.....	29
4.2.1.2.1.5. Cholesterolverlagende middelen.....	30
4.2.1.2.1.6. Salicylaten.....	31
4.2.1.2.2. Zenuwstelsel.....	32
4.2.1.2.2.1. Antipsychotica.....	32
4.2.1.2.2.2. Benzodiazepines.....	33
4.2.1.2.2.3. Anti-depressiva.....	35
4.2.1.2.2.4. Cholinesterase-inhibitoren.....	36
4.2.1.2.3. Gastro-intestinaal en endocrien stelsel.....	37
4.2.1.2.3.1. Laxativa.....	37
4.2.1.2.3.2. Protonpompinhibitoren.....	37
4.2.1.2.3.3. Oraal hypoglycemierende middelen en insuline.....	38
4.2.1.2.4. Locomotorisch stelsel.....	39
4.2.1.2.4.1. Vitamine D en calcium.....	39
4.2.1.2.4.2. Bisfosfonaten.....	40
4.2.2. Opstarten van comforttherapie.....	41
4.2.2.1. “Start low, go slow”.....	41
4.2.2.2. Bespreking per lichaamstelsel.....	41
4.2.2.2.1. Zenuwstelsel.....	41

4.2.2.2.1.1. Delirium	41
4.2.2.2.1.2. Angst	42
4.2.2.2.1.3. Pijn	42
4.2.2.2.1.4. Insomnia	44
4.2.2.2.2. Gastro-intestinaal stelsel	44
4.2.2.2.2.1. Nausea en braken	44
4.2.2.2.2.2. Obstipatie	45
4.2.2.2.2.3. Diarree	46
4.2.2.2.3. Respiratoir stelsel	46
4.2.2.2.3.1. Dyspnoe	46
4.2.2.2.3.2. Excessieve respiratoire secreten ‘doodsreutel’	47
4.2.3. Casuïstieke toepassing van de huidige evidentie	47
5. DISCUSSIE	49
6. REFERENTIELIJST	55
7. BIJLAGEN	1
Bijlage 1: Alfabetische lijst met gebruikte afkortingen	1
Bijlage 2: Cijfermateriaal en grafiek bij ‘situering op macro-niveau’	3
Bijlage 3: Twee modellen voor definiëring van ‘frailty’	4
Bijlage 4: Gerontonet ADR risk score, Naranjo algoritme en WHO-UMC causality categories	6
Bijlage 5: Andere richtlijnen en definities	8
Bijlage 6: Overzichtsschema bronnen en methodologisch overzicht van de gebruikte artikels	9
Bijlage 7: Evaluatie wetenschappelijke evidentie	17
Bijlage 8: Flow charts “start low, go slow” en “stop most, reduce dose”	21
Bijlage 9: Bespreking van het GP-GP algoritme	23
Bijlage 10: Aangepaste START/STOPP criteria	27
Bijlage 11: 4- fasenplan bij de benadering van de geriatrische patiënt	39
Bijlage 12: Casusbespreking	41

1. ABSTRACT

ACHTERGROND De vaststelling dat we met ons allen steeds ouder worden, staat buiten kijf. De verlengde levensverwachting en bijgevolg onoverkomelijke vergrijzing van de populatie, leidt tot het zich ontpoppen van een complexe zorgvraag in het geriatrische landschap. Zo is deze oudere populatie opmerkelijk gevoeliger voor ziekte, met daaruit voortvloeiend polyfarmacie. In de laatste levensfase zien we een accumulatie van medicatie met een preventief, therapeutisch en symptomatisch doel. Dit abundant geneesmiddelengebruik, gepaard gaande met een verhoogde kwetsbaarheid, maakt de oudere opmerkelijk gevoelig voor de nadelige effecten van medisch handelen. Als gevolg hiervan heerst er een internationale bezorgdheid over het veel voorkomend onoordeelkundig voorschrijven van medicatie bij ouderen.

DOEL Het doel van deze Masterproef is om duidelijkheid te scheppen omtrent deze bezorgdheid door de complexiteit van voorschrijven in de laatste levensfase in kaart te brengen, en om op die manier een zo volwaardig mogelijk antwoord te bieden op volgende onderzoeksvraag: **“Wat is de huidige evidentie om tot zinvol voorschrijfgedrag bij ouderen in de laatste levensfase te komen?”**. Om de doelstelling te bewerkstelligen, wordt de problematiek van de oudere belicht van op zowel het **macro-** als het **micro-niveau**. Nadat deze problematiek in een bredere context gesitueerd werd, wordt de focus gericht op de **farmacotherapeutische beslissingen** in de behandeling van de oudere in de laatste levensfase. Om dit te kaderen, worden algemene principes en aandachtspunten van voorschrijfgedrag aangehaald. Daarnaast wordt beschreven hoe men van onoordeelkundig naar oordeelkundig en bovenal zinvol voorschrijven kan komen. In wat volgt, wordt een prominente rol toegekend aan het **‘less is more’**- principe: met een minimum aan therapie komen tot een maximale levenskwaliteit. De focus wordt gericht op het stopzetten van een bepaalde therapie, met als vuistregel **‘stop most, reduce dose’** en het opstarten van pijn-en symptoomcontrole in de laatste 48 uur van het leven, met als vuistregel **‘start low, go slow’**.

METHODOLOGIE Deze systematische review kwam tot stand door het opzoeken en bestuderen van betrouwbare informatie via wetenschappelijke online databases, voornamelijk PubMed en de Cochrane Collaboration database. Daarnaast werd handmatig gezocht in de referentielijst aan het eind van elk artikel. Er werd gebruik gemaakt van MesH termen en vrije zoektermen in verschillende combinaties. Er werden geen restricties opgelegd wat betreft type artikel, maar vaak werden limieten gehanteerd om relevante artikels te filteren uit een

omvangrijke zoekopdracht. Er werden 71 artikels weerhouden. Daarnaast werd er gebruik gemaakt van grijze literatuur. Tot slot werd de behandelde literatuur getoetst aan de praktijk door het toevoegen van een casusbespreking.

RESULTATEN Voor het stopzetten van medicatie in de laatste levensfase is er weinig evidentie. Tevens heerst hierbij een zekere terughoudendheid vanuit artsenperspectief. Wat betreft cardiovasculaire medicatie, blijkt uit het studiemateriaal dat nitraten, diuretica, antihypertensiva, cholesterolverlagende middelen en tot slot salicylaten in primaire preventie in geselecteerde gevallen kunnen worden stopgezet. Hetzelfde geldt voor medicatie met een effect op het centraal zenuwstelsel, zoals antipsychotica, benzodiazepines, anti-depressiva en cholinesterase-inhibitoren. Medicatie die een invloed uitoefent op het gastro-intestinaal stelsel, vooral laxativa en protonpompinhibitoren, kan vaak worden stopgezet. In geselecteerde gevallen kunnen oraal hypoglycemiërende middelen en insuline worden stopgezet. Bisfosfonaten kunnen in de laatste levensfase worden stopgezet, maar dit kan niet worden doorgetrokken naar vitamine D en calcium. Voor het opstarten van medicatie tijdens de laatste 48 uur van het leven van de oudere, is er ondanks wijdverbreid gebruik, vaak een gebrek aan evidentie. Een aantal therapeutische opties in de behandeling van delirium, angst, pijn, insomnia, diarree, obstipatie, dyspnoe en excessieve respiratoire secreten worden besproken. Voor zowel opstarten als stopzetten van medicatie, worden implicaties voor de praktijk geformuleerd vanuit studies met vaak een jongere doelpopulatie, die niet gekenmerkt wordt door polyopathie, polyfarmacie en kwetsbaarheid. Door een gebrek aan harde wetenschappelijke evidentie, kunnen aldus geen waterdichte aanbevelingen geformuleerd worden. Deze informatiekloof leidt ertoe dat ouderenzorg vaak tekortschiet qua uniformiteit en bijgevolg vaak inadequaat is.

CONCLUSIE Globaal kan men stellen dat er voor voorschrijven in de laatste levensfase weinig evidentie is. Gezien de vergrijzingsgolf, zal men in de toekomst steeds meer geconfronteerd worden met de hiaten in deze evidentie. Het is dan ook van essentieel belang om studies bij de oudere populatie op touw te zetten die beantwoorden aan de huidige tekortkomingen. De wetenschappelijke implicaties voor de praktijk die hieruit voortvloeien, moet gezien worden als een vertrekpunt voor een holistische benadering van de oudere patiënt. Door dergelijke multidisciplinaire geïntegreerde benadering te hanteren, kan men komen tot farmacologisch effectief of oordeelkundig en bovenal klinisch relevant of zinvol voorschrijfgedrag, op maat van de patiënt.

2. INLEIDING

2.1. SITUERING VAN DE PROBLEMATIEK OP MACRO-NIVEAU

2.1.1. DEMOGRAFISCH PERSPECTIEF

Om de relevantie van deze scriptie op socio-economisch macroniveau te duiden werd onderstaand cijfermateriaal, ter beschikking gesteld door de Algemene Directie Statistiek en Economische Informatie (ADSEI) en Federaal Planbureau (FPB), geanalyseerd. De huidige levensverwachting bij de geboorte bedraagt 82.9 jaar voor vrouwen en 77.8 jaar voor mannen (1). Dit heeft drastische implicaties voor de bevolkingsstructuur, zoals weergegeven in de tabel in bijlage (Bijlage 2 Tabel 1). Deze bevolkingsvooruitzichten werden onder de loep genomen over een periode van bijna 50 jaar (2012-2060) en leren ons dat er binnen de totale Belgische bevolking een toename zal zijn van de gemiddelde leeftijd. Daarnaast is er een geleidelijke en lichte daling van het aantal 0-14 jarigen. De bevolking op arbeidsleeftijd (15-64 jaar) zal sterk gereduceerd zijn in 2060 ten opzichte van 2012. Het aandeel 65-plussers evolueert van 17.4% in 2012 naar 25.8% in 2060. Voor 85-plussers geldt dat er een drievoudige toename is over diezelfde tijdsspanne (2). Deze gegevens voor België kunnen tevens geëxtrapoleerd worden naar de ganse wereld: volgens de WHO zal tussen 2000 en 2050 het aantal 80-plussers verviervoudigen (3). Uit bovenstaande gegevens kunnen we concluderen dat we zonder enige twijfel evolueren naar een vergrijzing van de maatschappij (1-4).

2.1.2. ECONOMISCH PERSPECTIEF

Dankzij evoluties op het domein van de medische wetenschap, verkeert men grosso modo 15 tot 20 jaar in goede gezondheid na de pensioenleeftijd bereikt te hebben: uit bovenstaande demografische evolutie blijkt dan ook dat de top van de bevolkingspiramide steeds breder wordt. Tegelijk stelt men echter vast dat de basis, en dus de beroepsactieve bevolking, slinkt. In de laatste levensfase nemen de kosten voor de zorg van deze groep ouderen echter razendsnel toe, terwijl het draagvlak verkleint (Bijlage 2 Figuur 1). Hieruit volgt een belangrijke, maar moeilijk kwantificeerbare, financiële impact van de vergrijzingsgolf (4).

2.2. SITUERING VAN DE PROBLEMATIEK OP MICRO-NIVEAU

2.2.1. HET GERIATRISCH PROFIEL: IDENTIFICATIE VAN DE PATIËNT

2.2.1.1. Leeftijd

Volgens de Wereldgezondheidsorganisatie (WHO) wordt een individu arbitrair ingedeeld bij ‘de oudere personen’ (‘elderly’) eenmaal de leeftijd van 65 jaar bereikt wordt. Deze leeftijd is vooral gebaseerd op de theoretische pensioenleeftijd (3). Soms wordt een opdeling gemaakt in drie grote groepen: de ‘jonge oudere’ (65-74 jaar), de ‘midden oudere’ (75-84 jaar) en de ‘laat oudere’ (85 jaar en ouder) (5). Een aanvaardbare en aanvaarde definitie van ‘de oudere’ is echter niet voorhanden. Bovendien geldt dat de chronologische leeftijd geenszins overeenstemt met de biologische, functionele leeftijd en dat tevens een belangrijke heterogeniteit binnen de groep van ouderen waargenomen wordt (6). Aldus wordt een geriatrische patiënt niet gedefinieerd op basis van de chronologische leeftijd, maar op basis van een aantal kenmerken en karakteristieken die samen gebundeld worden tot het geriatrisch profiel. Als gevolg van deze moeilijke afbakening, wordt in deze scriptie arbitrair uitgegaan van een kwetsbare patiënt in de laatste levensfase (75+). De kenmerken van deze kwetsbaarheid worden hieronder extensief besproken.

2.2.1.2. Frailty-syndroom

In het heterogeen geriatrisch landschap manifesteert zich een snel groeiende subgroep van ouderen gekenmerkt door een complex geriatrisch syndroom. Deze kwetsbare oudere belichaamt het ‘frailty-syndroom’, dat gedefinieerd wordt als *“een multidimensioneel en multicausaal syndroom van extreme kwetsbaarheid en gebrek aan een adequate respons op stressoren, wat leidt tot een verhoogde vatbaarheid voor ongewenste gezondheidsuitkomsten op korte en lange termijn door gebrek aan fysiologische reserve”* (7-9). Het is geen synoniem voor comorbiditeit of afhankelijkheid, maar er bestaat een zekere overlap (8). Het belang van dit syndroom kan epidemiologisch gestaafd worden door middel van prevalentie- en sterftecijfers. Naar schatting zou een vierde tot de helft van de 85-plussers kwetsbaar zijn met verhoogd risico op vallen, invaliditeit, nood aan chronische zorg, hospitalisatie en bovenal overlijden (8, 10). Uit een tien jaar durende prospectieve cohortstudie bij 754 70-plussers, bleek dat frailty een verklaring bood voor 27.9% van de overlijdens, en hiermee de belangrijkste doodsoorzaak vormde binnen deze groep (11).

Het beoordelen of inschatten (‘assessment’) van deze toestand is voorlopig niet eenduidig: dé definitie van het frailty-syndroom of het kwetsbaarheids-syndroom en bijhorende operationele criteria zijn niet voorhanden. Er werden doorheen de tijd meerdere benaderingen voorgesteld.

Hierna volgt een greep uit de meest recente publicaties. Vooreerst werd in 2001 het ‘fenotype model’ volgens Fried et al (8) voorgesteld. Het maakt gebruik van vijf criteria (gewichtsverlies, spierzwakte, uitputting, traagheid en lage graad van activiteit). Het voordeel hierbij is dat frailty op eenvoudige wijze kan gedetecteerd worden. Een nadeel is de onbetrouwbare omzetting van de variabelen naar de praktijk alsook het afwezig zijn van andere belangrijke factoren, zoals cognitief gebrek (10). Een tweede benadering, gepubliceerd in 2002, is het ‘cumulatief deficiet model’, of nog de Frailty Index (FI) volgens Rockwood et al. (9). Hierbij wordt de index van frailty gerapporteerd als de ratio tussen het aantal aanwezige aandoeningen (of ook symptomen/biochemische abnormaliteiten) en het totaal aantal potentieel mogelijke aandoeningen met als maatstaf een lijst van 70 aandoeningen en beperkingen. Het voordeel hier is dat een veelheid aan pathologische factoren kan geïnccludeerd worden en dat frailty een zekere gradering kent, wat een meer genuanceerd beeld geeft dan de aan-of afwezigheid ervan. Het nadeel is dat dit heel wat tijd vraagt, alsook het feit dat er geen reliëf zit in de geïnccludeerde factoren (7). Deze twee modellen worden in bijlage 3 uitvoerig besproken.

2.2.1.3. Fysiologische veranderingen

2.2.1.3.1. Alteraties in orgaanfunctie en lichaamssamenstelling

De leeftijdsgebonden verandering in functie en samenstelling van het menselijk lichaam leidt ertoe dat farmacotherapie bij de kwetsbare oudere delicaat maatwerk vereist. Vooreerst is het zo dat de verschillende orgaansystemen en weefsels op onafhankelijke tijdstippen het verouderingsproces doorlopen. Bovendien verloopt dit proces niet synchroon binnen de groep van de ouderen, waardoor er een zeer hoge interindividuele variabiliteit is binnen deze populatie wat betreft de respons op geneesmiddelen. Op cardiovasculair vlak leidt verouderen tot een gedaalde elasticiteit en compliantie van de aorta en andere grote arteriën. Hierdoor verhoogt de systolische bloeddruk, wat op zijn beurt leidt tot linker ventrikel hypertrofie. Daling van de cardiac output leidt tot een gedaalde bloedflow naar lever en nier (12). Verder is er een daling van de hartslag en een gewijzigde respons op houdingsveranderingen (13). Op niveau van de nier is er een daling van het aantal nefronen en een daling van de renale plasma flow met 1% vanaf de leeftijd van 40 jaar (14). Dit leidt tot een daling van de glomerulaire filtratie zonder concomitante stijging in plasmacreatinine (ten gevolge van een reductie van de spiermassa). Ter hoogte van het gastro-intestinaal stelsel vinden tevens leeftijd gerelateerde veranderingen plaats: ter hoogte van maag en duodenum is er een gedaalde secretie van zoutzuur (HCl) en pepsine. In de dunne darm worden bepaalde

substanties (bv. suiker, calcium, ijzer) minder goed geabsorbeerd. Op het niveau van de pancreas zou er een daling zijn van lipase en trypsine. De lever kent een progressieve volumereductie van 20-30% en een daling in bloedflow van 30-50% (5). Deze flowvermindering kan leiden tot een gewijzigde eliminatie van geneesmiddelen die een hoge extractie kennen. De lichaamssamenstelling wijzigt sterk: er is een progressieve reductie van het totaal lichaamswater en de 'lean body mass' (het vetvrij lichaamsgewicht, voornamelijk bepaald door skeletspiermassa). Dit leidt bijgevolg tot een relatieve toename aan lichaamsvet. De plasmaconcentratie van een geneesmiddel is omgekeerd evenredig met het distributievolume (lichaamsvet, lichaamswater). Plasmaconcentraties van hydrofiele geneesmiddelen zullen om deze reden bij de oudere dus hoger zijn, het omgekeerde geldt voor lipofiele geneesmiddelen (14).

2.2.1.3.2. Gewijzigde farmacokinetiek en farmacodynamiek

Farmacokinetiek beschrijft de eigenschappen van het tijdsverloop van de concentratie van het medicijn in het lichaam. Met andere woorden: het biedt een antwoord op de vraag wat het lichaam met het farmacon doet. De farmacodynamiek beschrijft de relatie tussen de concentratie van een medicijn en het klinische effect. Met andere woorden: het biedt een antwoord op de vraag wat het farmacon met het lichaam doet.

Wat betreft de farmacokinetiek is het zo dat in elk stadium van de ADME-cyclus (absorptie, distributie, metabolisatie en eliminatie) van een geneesmiddel een wijziging kan optreden met als gevolg klinisch relevante consequenties op het gebied van veiligheid en werkzaamheid (5). Gedaalde absorptie ter hoogte van het gastro-intestinaal epitheel kon slechts voor enkele farmaca worden aangetoond (indomethacine, prazosine, digoxine). Een vertraagde absorptie wordt vooral gezien bij farmaca die de gastro-intestinale motiliteit vertragen (antihistaminica, antimuscarinica, tricyclische antidepressiva, opioïden). Vertraagde absorptie wordt ook gezien ter hoogte van de huid en spier door gedaalde weefselperfusie, wat aldus leidt tot een wijziging in absorptie bij transdermale, subcutane en intramusculaire toediening. De distributie van een geneesmiddel werd voorheen besproken onder *alteraties in orgaanfunctie*. De metabolisatie door de lever daalt door afname van het volume en van de bloedflow. Het first pass effect kan worden opgedeeld in twee grote groepen: fase I reacties (CYP450 afhankelijk) en fase II reacties (bv. glucuronzuurconjugatie). Bij verouderen verminderen vooral de fase I reacties, waardoor verhoogd risico op toxiciteit en geneesmiddeleninteracties bij geneesmiddelen die gedegradeerd worden door het CYP450 enzymstelsel (12, 15). Bèta blokkers, nitraten en TCA's hebben een belangrijk first-pass effect via de lever, waardoor de

biologische beschikbaarheid stijgt bij gedaalde hepatische flow met mogelijkheid tot dosisreductie (15, 16). De gedaalde renale excretie is bij de oudere de belangrijkste factor. De renale bloedflow daalt, zoals eerder aangehaald, met 10% per decennium met bij de jonge volwassene een flow van 600ml/min en bij de gezonde tachtigplusser een flow van 300 ml/min. Voorgaande wijzigingen hebben een aantal niet te verwaarlozen implicaties: er is evidentie voor een verhoogde gevoeligheid voor anticoagulantia (bv. warfarine) gezien de hogere graad aan inhibitie van vitamine K afhankelijke stollingsfactoren. Tevens is er een verhoogde gevoeligheid voor cardiovasculaire en respiratoire geneesmiddelen door gedaalde β -receptor functie. Het staat ook vast dat ouderen gevoeliger zijn voor opiaten en voor de bijwerkingen van psychotrope farmaca (13, 15, 16).

2.2.1.4. Polypathologie

2.2.1.4.1. Definities

Dankzij de betere hygiënische omstandigheden en de hoogtechnologische evoluties in de medische wereld is er een verschuiving waar te nemen van infectieziekten naar chronische ziekten (17). Men leeft langer, maar inherent heeft men meer kans op het ontwikkelen van een chronische aandoening. Bovendien geldt dat geriatrische patiënten vaak verschillende van deze chronische aandoeningen op éénzelfde tijdstip vertonen, wat gedefinieerd wordt als comorbiditeit, multimorbiditeit of polypathologie (5). Een tweede concept dat kadert binnen polypathologie is de atypische klinische presentatie en symptoommaskering, waardoor identificatie van ziekte moeizaam verloopt (18, 19).

2.2.1.4.2. Epidemiologie

Marengoni et al. onderzochten in 2011 de prevalentie van multimorbiditeit over een tijdsspanne van 20 jaar en bundelden de gegevens van 41 artikels in een systematische review. Men kwam tot de conclusie dat multimorbiditeit voorkomt bij 55-98% van de ouderen met zeer hoge prevalenties bij zeer oude personen, met als risicofactoren behoren tot het vrouwelijk geslacht en een lage socio-economische status (17). Deze bevindingen worden kracht bijgezet en gestaafd met cijfermateriaal aan de hand van een prospectieve studie waarin 328 85-jarigen en ouder geïncludeerd werden, uitgevoerd door Formiga et al. in 2013 (20). Men concludeerde dat 95.1% van de studiepopulatie aan meer dan één aandoening leed.

2.2.1.4.3. Polypathologie tijdens de laatste levensfase: overzicht

Professor Bernard Isaacs haalde in zijn boek 'Survival of the Unfittest' reeds in 1965 de '4 I's' van de geriatrie aan: immobiliteit, instabiliteit (vallen), incontinentie en intellectuele achteruitgang met depressie. Deze 'giants of geriatrics' werden later aangevuld met 4 extra I's,

met name: iatrogene aandoeningen, isolatie, insomnia, immuundeficiëntie (21). Op basis van de doorgenomen literatuur, gekoppeld aan deze ‘giants of geriatrics’, werd onderstaand een niet-exhaustieve praktische leidraad opgesteld, waarop de verdere analyse van het medicamenteus beleid in de laatste levensfase gestoeld is.

Tabel 1 Pathologie in de geriatric (Eigen tabel)

Stelsel	Frequent geassocieerde pathologie	Frequente symptomen
Cardiovasculair stelsel	Hypertensie Atherosclerose/ klepstenose Hartfalen/ decompensatie Ritmestoornissen (vnl.VKF) Myocardinfarct	Perifere oedemen, syncopes, palpitaties Angor
Zenuwstelsel	Dementie (Ziekte van Alzheimer, multi-infarct,...) Ziekte van Parkinson Depressie CVA/TIA	Delirium, geheugenstoornissen en gedragsstoornissen Neuropathische pijn , neurologische uitval
Gastro-intestinaal stelsel	Motiliteitsproblematiek Inflammatoire pathologie (oesophagitis, diverticulitis, maagulcus) Carcinomen (maagcarcinoom, coloncarcinoom,...)	Slikklachten , braken en nausea, diarree of constipatie Anorexie, deshydratie
Respiratoir stelsel	COPD Pneumonie Longcarcinoom	Dyspnoe ,cyanose, exsessieve secreten
Urogenitaal stelsel	Blaasfunctiestoornissen Obstructief lijden (prostaatacarcinoom, ...)	Urinaire retentie/ incontinentie, urineweginfectie
Endocrien stelsel	Thyroidlijden Diabetes mellitus II	Symptomen geassocieerd aan hypo/hyper- thyroïdie/glycemie
Locomotorisch stelsel	Fracturen (heup, pols, pubistak, ...) Osteoartrose	Pijn, immobiliteit, zwelling
Zintuigen en huid	Algemene functionele achteruitgang zintuigen Algemene huidproblematiek	Visusstoornissen, gehoorsdaling, eczemateuze huidrupties , zweten, decubitus
Andere		Psycho-sociaal: eenzaamheid en isolatie, angst Iatrogene aspecten

2.2.1.5. Polyfarmacie

2.2.1.5.1. Definitie

Polyfarmacie kan kwantitatief en kwalitatief gedefinieerd worden. Kwantitatief gebeurt dit op basis van het aantal geneesmiddelen dat de patiënt inneemt. Er is hierbij geen vaste cut off waarde: voorheen werd reeds het gebruik van 2, 4, 5 en 9 geneesmiddelen beschouwd als polyfarmacie (22). Een kwalitatieve definitie van polyfarmacie is de toediening van meer farmaca dan klinisch geïndiceerd, beschreven als ‘overuse’ of overbehandeling (23). De term

‘overuse’ maakt deel uit van onoordeelkundig voorschrijven of ‘inappropriate prescribing’, net zoals ‘misuse’ of ‘underuse’. ‘Misuse’ wordt gedefinieerd als zijnde verkeerd behandelen of behandelen met een hogere kans op schaden dan op baten, niet effectief of kosten-effectief gebruik of niet in overeenstemming met de huidige medische standaarden. Men moet zich er ook bewust van zijn dat er steeds een risico bestaat op ‘underuse’ of onderbehandeling: het absoluut aantal geneesmiddelen mag de arts er niet van weerhouden om een maximale levenskwaliteit en een reductie in morbiditeit te bekomen (24).

De consequenties van polyfarmacie zijn niet min: polyfarmacie is een risicofactor voor verhoogde morbiditeit en mortaliteit. Er kunnen problemen ontstaan zoals gebrekkige therapietrouw, bijwerkingen en geriatrische syndromen (vallen, incontinentie, cognitieve stoornissen) (16, 22). Petrovic et al. vermelden negen studies waarin aangetoond wordt dat dé belangrijkste risicofactor voor een bijwerking of ‘adverse drug reaction’ (ADR) het concomitant gebruik van meerdere geneesmiddelen is (polyfarmacie) (12, 25).

Een adverse drug reaction (ADR) of bijwerking is het schadelijk en ongewenst gevolg van het gebruik van een geneesmiddel dat vraagt om een verandering in het beleid. Een ADR is het gevolg van een bijwerking van het geneesmiddel zelf of een interactie met ziekte, voeding of ander geneesmiddel. ADR’s kunnen vaak moeilijk herkend worden door een atypische presentatie: lethargie, confusie, vallen, constipatie, depressie, ijlhoofdigheid (16). Ze worden dan ook vaak verkeerdelijk geïnterpreteerd als inherent aan de ouderdom (26).

Uit een studie van Gallagher et al. blijkt dat het risico op een ADR 13% is bij inname van twee geneesmiddelen, en stijgt tot 82% bij inname van zeven geneesmiddelen (16). De geneesmiddelen die meest frequent leiden tot een ADR zijn: anti-coagulantia, NSAID, diuretica, calcium-kanaal blokkers en digoxine. ADR’s worden beschouwd als een oorzaak voor vallen (heupfractuur), confusie, deshydratie, urticaria, hypotensie (5).

Uiteraard is preventie van ADR de belangrijkste doelstelling in de klinische praktijk. Uit een studie uitgevoerd door Pirmohamed et al., waarbij 1225 ouderen met een gemiddelde leeftijd van 76 jaar werden opgenomen in het ziekenhuis ten gevolge van een ADR, blijkt zelfs dat 72% van de ADR’s vermijdbaar was (27). Bij de identificatie van ADR treden echter twee belangrijke problemen op: de identificatie van de personen at risk en de etiologie van de ADR (12). Wat betreft de identificatie van de personen met verhoogd risico, wordt de gevalideerde GerontoNet ADR Risk Score voorgesteld. Om de etiologie van de ADR uit te klaren, wordt naast het Naranjo Algoritme, gebruik gemaakt van het World Health Organization – Uppsala

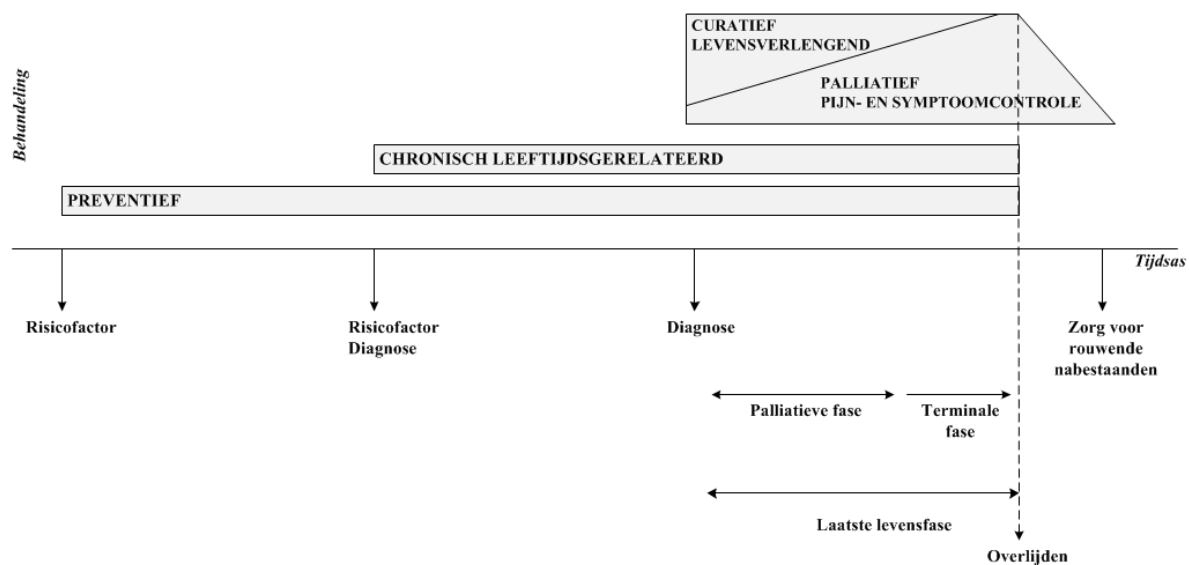
Monitoring Centre systeem van oorzakelijke categorieën. Deze GerontoNet ADR Risk Score, het Naranjo Algoritme en WHO-UMC causality categories worden in bijlage 4 kort toegelicht.

2.2.1.5.2. Epidemiologie

De prevalentiecijfers van polyfarmacie verschillen zeer sterk en dit door de brede waaier aan definities. Hajjar et al. bestudeerden de epidemiologie van polyfarmacie door revisie van 21 reviews waaruit bleek dat het gemiddeld aantal voorgeschreven geneesmiddelen bij de 65-plusser in ambulante setting varieert van twee tot negen. Bij een geriatrische ziekenhuispatiënt loopt dit cijfer op van zes tot 9.7 geneesmiddelen per dag, waarbij 20% meer dan tien geneesmiddelen per dag toegediend krijgt. Studies uit de VS en Europa wijzen op de hoge prevalentie van polyfarmacie, hier gedefinieerd als de inname van meer dan of vijf medicijnen: maar liefst 50% van de 65-plussers voldoet hieraan (22). In de PHEBE (Prescribing in Homes for Elderly in Belgium)- studie werd het medicatiegebruik van ouderen in rusthuizen en WZC's, waar 8% van de 65-plussers en 42% van de 85-plussers uit België inwonen, onder de loep genomen. Daaruit blijkt dat de meest voorgeschreven medicatie betrekking heeft op het cardiovasculair stelsel, met als koplopers antihypertensiva en medicatie voor hartfalen. Van de bestudeerde medicatie werd 88% procent chronisch gebruikt en 12% in acute gevallen of indien nodig (28). Wanneer polyfarmacie gedefinieerd wordt als overbehandeling, wordt bij zo'n 40% minstens één overbodig geneesmiddel gevonden. Deze waren ondoeltreffend, klinisch niet geïndiceerd of duplicaten (15, 22).

2.2.1.5.3. Polyfarmacie tijdens de laatste levensfase: overzicht

In de geriatrische setting kan het medicatiebeleid van de patiënt in de laatste levensfase arbitrair opgedeeld worden in vier grote categorieën, zoals weergegeven in figuur 1: (1) preventieve therapie (bv. statines), (2) chronische leeftijdsgerelateerde therapie (bv. nitraten), (3) curatieve therapie en (4) palliatieve therapie (pijn-en symptoomcontrole of comforttherapie bv. lorazepam, paracetamol). De eerste categorie (preventie) wordt vaak opgestart zonder duidelijke einddatum of ad vitam. Dit geldt tevens voor de tweede en derde categorie (therapeutisch). De zinvolheid van deze therapie in de laatste levensfase wordt besproken onder 'stop most, reduce dose'. De laatste categorieën (symptomatisch) worden opgestart in de laatste levensfase, met nadruk op de laatste 48 uur: deze pijn-en symptoomcontrole wordt besproken onder 'start low, go slow'.



Figuur 1 Implementatie van farmacotheapeutisch beleid in de levensloop: visuele weergave van de accumulatie van geneesmiddelen in de laatste levensfase (Eigen figuur).

Opmerkingen bij de figuur:

- De palliatieve fase is een fase zonder vaste termijn, de terminale fase is de fase met een levensverwachting van drie maand of minder (29). Beiden vormen samen de laatste levensfase.
- Er is geen strikte scheiding tussen het curatief en palliatief beleid, vandaar de schuine verdeling zoals voorgesteld door Lynn et al. Tevens strekt palliatieve zorg zich uit tot de zorg voor rouwende nabestaanden (30). De WHO definitie van palliatieve zorg bevindt zich in bijlage 5. Kort samengevat komt dit erop neer dat dit een patiënt is met een levensbedreigende aandoening waarbij comfort centraal staat.

2.3. GEÏNTEGREERDE ZORG: BENADERING VAN DE GERIATRISCHE PATIËNT

2.3.1. COMPREHENSIVE GERIATRIC ASSESSMENT

Bovenstaande identificatie van de oudere wijst op een grote heterogeniteit en complexiteit van de oudere in de laatste levensfase. Comprehensive geriatric assessment (CGA) is een benadering van de geriatrische patiënt die enigszins tegemoet komt aan deze complexiteit. Het is een multidimensionele, multidisciplinaire benadering om het functioneren, de fysieke gezondheid, cognitie en psychosociale situatie van de kwetsbare oudere in kaart te brengen. Dit gebeurt aan de hand van een aantal hulpmiddelen en tools (bv. Katz, ADL, IADL, MMSE,...) (31). Op die manier wordt de medische problematiek en het medicatiebeleid in de specifieke omstandigheden waarin de patiënt verkeert geëvalueerd, een behandeling opgestart alsook een adequate lange-termijn follow-up georganiseerd (18, 24). Het uiteindelijke doel is om de patiënt een zorgpakket op maat te bieden ter bevordering van de zelfredzaamheid en functionaliteit. In deze scriptie is vooral het farmacotherapeutisch aspect van belang. Zo werd aangetoond dat er dankzij CGA een substantiële verbetering is in voorschrijfkwaliteit. Eveneens werd een reductie aangetoond van 35% van ADR, in een studie uitgevoerd bij 834 kwetsbare ouderen (12).

2.4. FARMACOTHERAPEUTISCHE BESLISSINGEN: BEHANDELING VAN DE PATIËNT

2.4.1. DE VERSCHILLENDE ASPECTEN VAN VOORSCHRIJFGEDRAG

In wat volgt, wordt nagegaan welke elementen er allemaal een rol spelen in de behandeling van de geriatrische patiënt. De verschillende aspecten van voorschrijfgedrag worden onderverdeeld in ‘Principes en aandachtspunten van voorschrijfgedrag’, zijnde een tabel die een samenvattend overzicht biedt van welke elementen een rol spelen. Verder wordt gedefinieerd wat onoordeelkundig voorschrijfgedrag is, aan de hand van een aantal definities die naar voor geschoven worden in de literatuur. Vervolgens wordt nagegaan wat als oordeelkundig voorschrijfgedrag kan beschouwd worden, en hoe deze kan geëleveerd worden tot op het niveau van zinvol voorschrijfgedrag.

2.4.1.1. Principes en aandachtspunten van voorschrijfgedrag

Tabel 2: Principes en aandachtspunten van voorschrijfgedrag

Verder denken dan geneesmiddelen
Bij optreden van een nieuw symptoom, dient men een brede diagnostische benadering van de patiënt na te streven. Hierbij gaat men na of het symptoom te verklaren valt vanuit een onderliggend fysiologisch proces of optreedt als bijwerking van een medicijn. Indien een bijwerking van een geneesmiddel behandeld wordt met een nieuw geneesmiddel, treedt een fenomeen op dat in de literatuur wordt beschreven als de voorschrijfcascade. Dit voorschrijfcascade-effect is een belangrijk probleem in de geriatrie (26, 32). Vaak kan de 'test of time' gehanteerd worden: men kan zich dan terughoudend op te stellen, veeleer dan te zondigen aan reflectoir voorschrijven bij een onverklaarbaar symptoom of potentieel zelflimiterende aandoening. Tot slot is het zo dat, naast het beschikbare medicamenteuze arsenaal, steeds niet-medicamenteuze opties in overweging genomen moeten worden (33).
Strategisch voorschrijven
Onnodig switchen naar nieuwere/andere geneesmiddelen zonder duidelijke reden moet vermeden worden. Indien mogelijk moet de arts steeds starten of stoppen met één medicijn per keer, om de impact van dat medicijn te kunnen observeren. Hierbij dient individualisatie vooropgesteld te worden (33).
Waakzaam zijn
Het is belangrijk waakzaamheid in te bouwen voor ADR: het is belangrijk de patiënt te informeren over de mogelijke nevenwerkingen, zodat deze zo snel mogelijk gedetecteerd kunnen worden. Ook moet men zich als arts bewust zijn van onttrekkingsverschijnselen bij het staken van therapie of bij het doorvoeren van aanpassingen in het medicatieschema (12, 33).
Overleggen met de patiënt
Er moet rekening gehouden worden met de wensen van de patiënt, maar met de nodige kritische zin. Het gebruik van geneesmiddelen waar de patiënt geen baat bij heeft, die niet werken, niet langer nodig zijn moet gestopt worden. Dit zal leiden tot een grotere therapietrouw en tevredenheid van de patiënt (33-35).
Langetermijnvisie hanteren
Als arts is het belangrijk te denken voorbij de korte termijn effecten: lange termijn voor- en nadelen dienen in balans gebracht te worden (33, 34).
Geïntegreerde benadering
Gepaste farmacotherapeutische zorg tijdens de laatste levensfase is cruciaal, maar is slechts één component van de totaalzorg die op dat moment nodig is. Artsen en zorgverleners hebben de neiging de patiënt op een louter medische wijze te benaderen, terwijl de patiënt en diens familie groot belang hechten aan de bredere psychosociale en spirituele context (36). Om de kwaliteit van de zorg te optimaliseren, dient de oudere in zijn geheel beschouwd te worden door een globale en integrale benadering, voorheen beschreven als CGA (18).

2.4.1.2. Onoordeelkundig voorschrijfgedrag

Potentieel onoordeelkundig voorschrijven (potentially inappropriate prescribing of PIP, potentially inappropriate medication of PIM) wordt op verschillende manieren gedefinieerd. Onderstaand een niet limitatieve lijst met opvattingen betreffende onoordeelkundig voorschrijven (15, 16, 37, 38). Deze definities kunnen gekoppeld worden aan de eerder aangehaalde concepten van misuse, overuse en underuse.

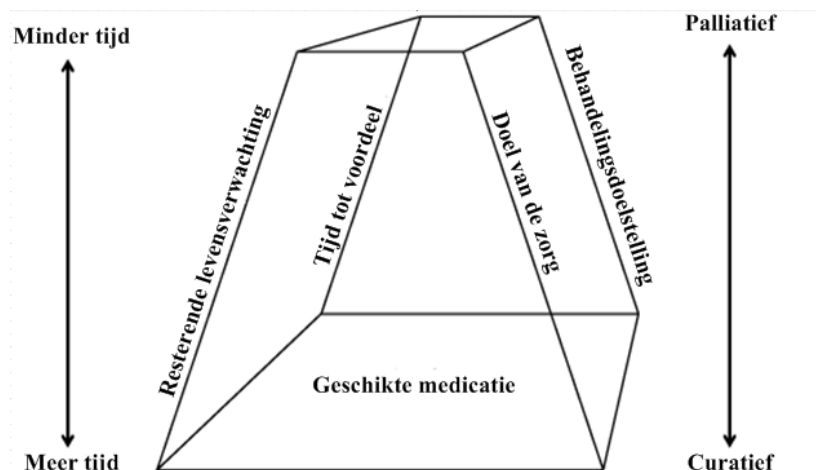
- a. Onoordeelkundig voorschrijven is het voorschrijven van een geneesmiddel dat klinisch niet geïndiceerd is (38).
- b. Onoordeelkundig voorschrijven is het voorschrijven van een geneesmiddel met een significant risico op een ADR (15, 16).
- c. Onoordeelkundig voorschrijven is het voorschrijven van een geneesmiddel met een ongunstig risicoprofiel terwijl een alternatieve therapie met een gelijkaardige of meer effectieve werking maar met een lager risicovoortanden is (15, 16).
- d. Onoordeelkundig voorschrijven is het voorschrijven van geneesmiddelen waarmee geneesmiddeleninteracties en interactie met ziekte mogelijk kunnen plaatsvinden (15, 16).
- e. Onoordeelkundig voorschrijven is het voorschrijven van te langdurig en te frequent gebruik of gebruik van een verkeerde dosis (15, 16).
- f. Onoordeelkundig voorschrijven is het ten onrechte niet voorschrijven van geneesmiddelen die klinisch geïndiceerd zijn (omissies) (15, 16, 38).
- g. Onoordeelkundig voorschrijven is niet kosten-effectief voorschrijven (38).

Studies uitgevoerd in Europa en VS tonen aan dat de prevalentie van PIP ongeveer tussen de tien en twintig procent ligt bij de ambulante oudere. Deze prevalentie ligt dubbel zo hoog bij patiënten in een woonzorgcentrum of in een ziekenhuis (16). Ongeacht de methode waarmee deze PIP/PIM wordt gedetecteerd, kunnen we stellen dat onoordeelkundig gebruik van medicatie ontegensprekelijk leidt tot verhoogde morbiditeit en mortaliteit (15).

2.4.1.3. Van onoordeelkundig naar oordeelkundig voorschrijfgedrag

Wanneer we een antwoord trachten te bieden op dit onoordeelkundig voorschrijfgedrag, is het belangrijk om een aantal bijkomende aspecten in acht te nemen. Rationeel voorschrijven vereist een accurate diagnose, pathofysiologisch inzicht en farmacologische kennis van de behandelend arts (39). Naast farmacologisch correct voorschrijven (veiligheidsprofiel, geschiktheid, effectiviteit en soms kosten-effectiviteit.), moet echter ook gestreefd worden naar klinisch relevant voorschrijven.

Om die reden worden de uiteindelijke doelstellingen van de zorg en de waarschijnlijkheid dat een voordeel optreedt onderstaand in rekening gebracht (34, 40). In het model dat door Holmes et al (34, 40) in 2006 in het leven geroepen werd, worden vier bouwstenen in verband met elkaar gebracht. Zowel patiënt-specifieke (resterende levensverwachting en doel van de zorg) als geneesmiddel-specifieke (tijd tot voordeel en behandelingsdoelstelling) worden hier in rekening genomen. Het linkzijdvlak is een weergave van de waarschijnlijkheid van voordeel, het rechterzijdvlak is een weergave van het behandelplan. Links een weergave van de tijdsas, met rechts een corresponderende weergave van de fase (palliatief/curatief) waarin de patiënt zich bevindt. De vier bouwstenen dienen steeds in evenwicht te zijn: de punten die de vier factoren verbinden, vormen een vlak evenwijdig met het grondvlak. Dit grondvlak omvat alle medicijnen die als geschikt bevonden worden voor een 65-plusser. Naarmate men vordert naar de top van de piramide en dus vordert in de tijd, neemt het aantal geschikte medicijnen af. De opzet van dit model was bedoeld om therapie in de laatste levensfase op oordeelkundige wijze te herzien (34, 40).



Figuur 2 Het voorschrijfmodel (vertaald) (34)

A: Resterende levensverwachting

Er wordt gebruik gemaakt van voorspellende statistische modellen die een schatting maken van de resterende levensverwachting. De bespreking hiervan valt echter buiten de doelstellingen van deze scriptie (40).

B: Tijd tot voordeel

Er dient per geneesmiddel bepaald te worden hoeveel tijd er nodig is alvorens er een voordeel ervaren kan worden (34, 40).

A+B: Waarschijnlijkheid van voordeel

Wanneer de resterende levensverwachting van de patiënt gekoppeld wordt aan de tijd die nodig is alvorens een farmacon voordeel oplevert, komt men tot de waarschijnlijkheid van voordeel voor een bepaalde therapie (40). Indien de tijd die een medicijn nodig heeft om een significant voordeel te leveren voor de patiënt zijn levensverwachting niet overschrijdt, is het geïndiceerd het medicijn op te starten. Indien de tijd tot voordeel de levensverwachting aanzienlijk overschrijdt, wordt gekozen om deze medicatie niet op te starten of zelfs stop te zetten (34).

C: Doel van de zorg

Potentiële doelen van zorg zijn onder andere het voorkomen van ziekte, genezen van ziekte, verlengen van het leven, vermijden van vroegtijdige sterfte, onderhouden of verbeteren van functie, lijden stoppen, optimaliseren van levenskwaliteit, behouden van een status quo, een goede dood, en ondersteuning voor familie en geliefden (41). Eenmaal het doel duidelijk gedefinieerd is, kan men beslissen om bepaalde medicatie te continueren, te stoppen of op te starten (34).

D: Behandelingsdoelstelling

Voorheen werd de behandelingsdoelstelling gedefinieerd als preventief, therapeutisch of symptomatisch (42).

C+D: Behandelplan

De behandelingsdoelstelling of reden voor het gebruik van het geneesmiddel moet afgestemd worden op het doel van de zorg, om op basis daarvan tot een behandelplan te komen (40).

2.4.1.4. Van oordeelkundig naar zinvol voorschrijfgedrag

Bovenstaand model wordt uitgebreid met een aantal ethische componenten om zo te komen tot een bredere kijk op het geheel, waarbij oordeelkundig voorschrijfgedrag geëleveerd wordt tot op het niveau van zinvol voorschrijfgedrag. Een arts moet immers in staat zijn om zorgvuldig af te wegen wat als medisch-ethisch zinvol beschouwd wordt en wat niet: primair wordt immers een lijdende patiënt behandeld, en niet een falend orgaansysteem (35). Een eenduidige invulling van de zinvolheidsvraag is niet voorhanden. In wat volgt wordt een poging ondernomen om een aantal benaderingen van het begrip ‘zinvol’ te belichten, onder meer met behulp van de vier grondbeginselen van de medische ethiek: beneficence, non maleficence, autonomie en rechtvaardigheid (43).

2.4.1.4.1. Beneficence en non maleficence

Een effectieve behandeling wordt als zinvol beschouwd wanneer deze “*een redelijk doel dient voor de patiënt en als bovendien voor de betrokkene de baten van de behandeling opwegen tegen de lasten ervan*” (44). Deze stelling bundelt twee van de vier ethische grondbeginselen, namelijk ‘beneficence’ en ‘non maleficence’. Beneficence wordt gedefinieerd als de plicht om goed te doen en overlapt met de term effectiviteit. Volgende vraag staat centraal: is de klinische effectiviteit van het geneesmiddel bestudeerd in deze populatie voor deze indicatie of kan men verwachten dat deze na extrapolatie gelijkaardige effecten heeft? Non maleficence wordt gedefinieerd als de plicht om te vermijden of te voorkomen dat aan de patiënt lichamelijke of psychische schade berokkend wordt. Bijgevolg is het essentieel om een balans op te maken van de kosten (maatschappelijk, individuele risicobepaling) en de baten voor de patiënt, wat een moeilijke evenwichtsoefening is. Het biedt een antwoord op volgende vraag: weegt het klinische effect op tegen de risico’s en kost? (43).

2.4.1.4.2. Kwantitatief versus kwalitatief zinvol

Een behandeling kan kwantitatief zinvol zijn omdat de behandeling met hoge waarschijnlijkheid leidt tot een voordeel voor de patiënt. Dit biedt antwoord op de vraag: is er een voordeel voor de patiënt of niet? Een behandeling kan kwalitatief zinvol zijn omdat deze behandeling dan tot een kwalitatief voordeel leidt, gelegen boven een minimale drempelwaarde (35). Volgende vraag dient dus gesteld te worden: is het voordeel dat bereikt wordt waardevol voor mijn patiënt in deze omstandigheden?

2.4.1.4.3. Persoonlijk waardeoordeel en zingeving

De autonomie van de patiënt, het derde grondbeginsel, moet te allen tijde gerespecteerd worden. Het waardeoordeel en de zingeving van de patiënt en zijn familie zijn belangrijk: welk soort leven als de moeite waard en zinvol beschouwd wordt is bovenal een persoonlijke kwestie. De arts kan hier als richtinggevende figuur fungeren en een belangrijke rol spelen bij de oordeelsvorming van de patiënt en diens familie (44). Om te kunnen begrijpen wat als zinvol beschouwd wordt door de patiënt en door de arts, is het nodig om na te gaan wat men het belangrijkste vindt in de laatste levensfase. In een studie, uitgevoerd door Steinhäuser et al, wordt gepeild naar de verwachtingen van patiënt, familie en arts tijdens de laatste levensfase. Voor alle voorgemelde partijen staat pijn-en symptoomcontrole op nummer één. Artsen achten zelfs de pijn-en symptoomcontrole vaak belangrijker dan het bewustzijn, terwijl dit bij de patiënt zeker niet zo is (36). Soms wordt verwacht dat de uiterste grenzen van het medisch arsenaal bewandeld worden: 48% van de bevroegde patiënten en 38% van de bevroegde

familieleden vinden het noodzakelijk om alles op alles te zetten, ongeacht de kans op herstel. Dit staat in schril contrast met een povere zeven procent van de artsen (36). Men dient zich er dus steeds van bewust te zijn dat elke partij (patiënt, familie, arts) er vaak een verschillende visie op nahoudt, wat leidt tot complexe situaties waarin de belangen van de patiënt steevast voorrang hebben. Om zinvol te handelen moet men trachten om tot een behandelplan te komen dat voor eenieder acceptabel is. Men dient zich dus steeds de vraag te stellen: wat zijn de behoeften, gedachten en verwachtingen van de patiënt (indien mogelijk) en diens familie?

2.4.1.4.4. Contextueel zinvol

De term zinvol heeft betrekking op een specifieke medische interventie bij een specifieke patiënt op een welbepaald tijdstip. Het heeft dus geenszins een generaliserend karakter en kan dus niet gegoten worden een rigide richtlijn (35). Men dient zich dus de vraag te stellen: wat is de meest gepaste interventie, voor deze patiënt, op dit tijdstip?

Ook het vierde beginsel, namelijk rechtvaardigheid, valt hieronder. Dit omvat de plicht om te handelen op een eerlijke wijze en op basis van medische behoeften en kan niet los gezien worden van de maatschappelijke socio-economische context waarin men handelt. Men dient zich aldus steeds de vraag te stellen: wat is de kost van deze interventie voor de maatschappij (43)?

3. METHODOLOGIE

Via het systematisch en gestructureerd invoeren van specifiek vakjargon in PubMed en de Cochrane Collaboration Database werd gezocht naar relevante en accurate literatuur om op die manier een wetenschappelijk gefundeerd antwoord onder vorm van een systematische review te formuleren op de geponeerde onderzoeksvraag. Het ingevoerde vakjargon werd verkregen via de MeSH database: MeSH termen die hierbij gebruikt werden in verschillende combinaties (AND/OR) zijn ondermeer: “aged”, “elderly”, “frail elderly”, “polypharmacy”, “drug utilization”, “drug therapy”, “suboptimal”, “appropriateness”, “misuse”, “comorbidity”, “geriatric assessment”, “guidelines”, “oldest old”, “palliative care”, “terminal care”. Dergelijke termen werden tevens gehanteerd in combinatie met de MeSH term van het farmacon dat bestudeerd moest worden. Bijvoorbeeld voor statines werd dit “hydroxymethylglutaryl-coA reductase inhibitors”, voor antidepressiva “antidepressive agents”, voor antipsychotica “antipsychotic agents”, voor pijnmedicatie “pain management” e.d.. Voor ‘discontinuing/discontinuation’ en ‘withdrawal’ werden geen gepaste termen gevonden, waardoor ook vaak met vrije zoektermen gewerkt werd. Op die manier werden uit deze pool een aantal relevante artikels gefilterd op basis van titel, verschijningsdatum en abstract. Vaak werden een aantal limieten gehanteerd om de zoekopdracht te verfijnen, dit gezien de vele zoekresultaten per zoekopdracht. Er werd initieel geen tijdslimiet opgelegd. Zo werden artikels ouder dan vijf jaar beoordeeld op kwaliteit en relevantie waarna ze al dan niet geïnccludeerd werden. Eveneens werd frequent gebruik gemaakt van ‘related articles’ bij het vinden van een geschikt artikel, alsook werden literatuurreferenties handmatig overlopen.

Een systematisch overzicht van de gebruikte artikels wordt weergegeven in bijlage 6, gerangschikt volgens bron of type. In totaal werden er eenenzeventig artikels geïnccludeerd, waarvan ondermeer zestien artikels uit de top twintig van tijdschriften (op 84) binnen het vakgebied Geriatrie en Gerontologie (2012), en twaalf artikels met ranking binnen de top dertig (ten opzichte van 5476 tijdschriften) algemeen in het gebied van de Geneeskunde (2012). Vervolgens werden er nog drie Nederlandstalige artikels uit het Nederlands Tijdschrift voor Geneeskunde geselecteerd en vijf artikels uit de Cochrane Collaboration database. Om de methodologie van de gebruikte studies te evalueren, werd een schematisch overzicht gemaakt dat per studie de doelstelling, studieopzet en voornaamste resultaten weergeeft (bijlage 6). Om de wetenschappelijke waarde van de besproken richtlijnen (Beers, START/STOPP, MAI, GP-GP) te verifiëren, werd een overzichtelijk schema opgesteld dat de methodologische procedure voor de totstandkoming van deze richtlijnen kort oplijst (bijlage

6). De START/STOPP criteria werden vertaald en bovendien werden bijkomende onderzoeksresultaten geïncorporeerd in de oorspronkelijke criteria, waardoor deze een sterke uitbreiding kennen (bijlage 10). Daarenboven werd de oorspronkelijke studie van het GP-GP algoritme volledig uitgeschreven (bijlage 9). Vervolgens werd gebruik gemaakt van grijze literatuur waaronder diverse standaardwerken zoals het geneesmiddelenrepertorium, het WZC (woon-en zorgcentrum) formularium met de daarbij horende geneesmiddelenbrieven en het Oxford Handbook of Palliative care (26, 32, 45, 46). Ook werden diverse websites geraadpleegd om tot een overzichtelijk geheel te komen (1, 2, 4).

De informatie die via deze methodologie verworven werd, werd gedistilleerd om op die manier te komen tot een verantwoord en een zo kwalitatief hoogwaardig mogelijk eindwerk, verwerkt met Word en gerefereerd volgens het ‘cite while you write’-principe met EndNote, Vancouver referentiestijl. Er werden een aantal overzichtsschemata geconstrueerd die de visie op zinvol voorschrijfgedrag ondersteunen, met behulp van Word en MS Visio 2010 op basis van de bestudeerde literatuur:

- Figuur 1 in deze scriptie: Implementatie van farmacotherapeutisch beleid in de levensloop, dat een visuele weergave biedt van de accumulatie van geneesmiddelen in de laatste levensfase.
- Flow charts in bijlage 8: Visuele weergave van het opstarten van comforttherapie in de laatste levensfase “Start low, go slow” en het stopzetten van medicatie in de laatste levensfase “Stop most, reduce dose”. Hierbij wordt als vertrekpunt de evidentie bij een bepaalde indicatie gedefinieerd, om vervolgens met behulp van het voorschrijfmodel (Figuur 2 in deze scriptie) en een aantal zinvolheidsvragen, tot slot te komen tot zinvol voorschrijfgedrag in de laatste levensfase.
- 4-fasenplan bij de benadering van de geriatrische patiënt in bijlage 11: Weergave van de beoogde systematische benadering van de oudere in de laatste levensfase, waarin het farmacotherapeutisch beleid slechts een deelaspect is van de totale zorg.

Tot slot werden de bevindingen uit de literatuur getoetst aan de dagelijkse praktijk, door toepassen van de literatuurstudie op een klinische casus (Bijlage 12). Hiervoor werd de toestemming verkregen van het Ethisch Comité in het Sint-Rembertziekenhuis te Torhout en het Universitair Ziekenhuis te Gent.

4. RESULTATEN

4.1. HUIDIGE RICHTLIJNEN VOOR OORDEELKUNDIG VOORSCHRIJFGEDRAG

Oordeelkundig voorschrijfgedrag kan expliciet (criterium-gebaseerd) of impliciet (oordeel-gebaseerd) geanalyseerd worden. Expliciete methodes worden meestal ontwikkeld aan de hand van reviews, expert opinions, consensus technieken (bv. Delphi methode). Deze zijn meestal gericht op een geneesmiddel of op een ziekte en kunnen gehanteerd worden met weinig tot geen nood aan klinisch oordeel. Voorbeelden van expliciete methodes zijn de Beers-criteria, START/STOPP (Screening Tool to Alert doctors to Right Treatment/ Screening Tool of Older Person's Prescriptions) en IPET (Inappropriate Prescribing in the Elderly Tool). Bij impliciete methodes maakt de clinicus gebruik van een combinatie van informatie van de patiënt en publicaties om op die manier tot een eigen oordeel te komen. Deze methodes zijn het meest sensitief maar zijn tijdrovend en sterk afhankelijk van de gebruiker, wat kan leiden tot een lage betrouwbaarheid (15, 38). Voorbeelden van impliciete methodes zijn MAI (Medication Appropriateness Index), GP-GP (Good Palliative-Geriatric Practice Algorithm) en ACOVE (Assessing Care Of Vulnerable Elders). Expliciete en impliciete criteria moeten als complementair beschouwd worden.

In wat volgt worden de expliciete Beers-criteria, START/STOPP criteria en de impliciete MAI criteria onder de loep genomen. IPET en ACOVE worden tevens ter volledigheid van nabij bekeken in bijlage 5, het GP-GP wordt uitvoerig bestudeerd in bijlage 9.

4.1.1. BEERS- CRITERIA

In 1991 werden door de Amerikaanse Beers en medewerkers een aantal expliciete criteria gepubliceerd die potentieel onoordeelkundige medicatie (PIM) in het rusthuis determineerden. Er werd een lijst van 30 te vermijden geneesmiddelen opgesteld, ongeacht de diagnose en het medicatieschema, die frequent herzien werd door verschillende auteurs (38, 47). Een voorlopig laatste update van de Beers-criteria, uitgevoerd door de American Geriatrics Society dateert van 2012, met als doel de criteria te updaten en deze verder uit te breiden. Uiteindelijk kwam men tot 53 geneesmiddelen(-klassen), verdeeld in 3 grote groepen: (1) medicatie te vermijden in alle omstandigheden bij de oudere (2) medicatie te vermijden bij bepaalde ziekte of syndromen (3) medicatie die met de nodige voorzichtigheid moet gebruikt worden bij de oudere. Deze zijn toepasbaar over verschillende settingen heen, bij de 65-plusser in de Verenigde Staten (48).

4.1.2. *START EN STOPP*

1. Het START-systeem bestaat uit 22 evidence-based criteria waarbij het opstarten van een farmacon sterk aangewezen is op basis van veel voorkomende aandoeningen bij ouderen (49). Deze lijst wijst aldus op de omissies, het nalaten van klinisch geïndiceerde medicatie.
2. Het STOPP-systeem is een gevalideerde lijst bestaande uit 65 criteria die potentieel onoordeelkundig voorschrijfgedrag (PIP/PIM) aan de kaak stelt. Per criterium is er een beschrijvende verklaring voorzien. Deze richtlijn houdt rekening met duplicaties binnen een geneesmiddelenklasse, geneesmiddeleninteracties, interacties met ziekte, geneesmiddelen die een belangrijke invloed hebben op patiënten met verhoogd valrisico en opiaten. Het STOPP systeem slaagt er ook in om ADR's te detecteren (50).

Een aantal tekortkomingen van de Beers criteria leiden ertoe dat de bruikbaarheid alsook de klinische relevantie ervan in twijfel getrokken wordt. Aan deze tekortkomingen wordt ten dele tegemoet gekomen door de START/STOPP criteria, die aan terrein winnen (51, 52). Deze criteria worden verderop beschouwd als handvaten voor de kritische evaluatie van over- (STOPP) en onder- (START)behandeling.

Tabel 3: Vergelijkende studie tussen Beers criteria en START/STOPP criteria

Beers	START/STOPP
Complexe structuur waardoor beperkt gebruiksvriendelijk	Goed gestructureerd en beperkt arbeidsintensief
Delphi-methode: zwakke betrouwbaarheid (15, 38), maar studies wel beoordeeld op basis van GRADE (48)	Delphi-methode: zwakke betrouwbaarheid (49, 50), maar bewezen goede interrater betrouwbaarheid en reproduceerbaarheid (15)
Houdt geen rekening met onderbehandeling, duplicaties, interacties (15, 38)	Houdt rekening met omissies of onderbehandeling (START), duplicaties en interacties (STOPP) (49, 50)
Niet gevalideerd over de grenzen van de Verenigde Staten (16)	Gevalideerd in verschillende Europese landen met sterke reproduceerbaarheid (51, 52)
Vermelding van heel wat geneesmiddelen die niet op de Europese markt zijn (16, 51)	Opgesteld in Ierland en dus meer afgestemd op de Europese markt (51)

4.1.3. *MAI*

De MAI (medication appropriateness index) werd in 1992 door Hanlon et al. opgesteld en brengt tien elementen verbonden aan het voorschrijven in kaart: indicatie, effectiviteit, duplicatie, correcte richtlijnen, verschaffen van praktische richtlijnen (toedieningsweg en frequentie), geneesmiddeleninteracties, interactie met ziekte/conditie, dosering, duur en kost (39). Aan elk van deze elementen wordt een score vastgehangen van 1 tot 3, waarbij 3 codeert voor de meest ongunstige situatie. Ondanks het feit dat deze methode klinisch oordeel vergt,

hangen aan deze index expliciete instructies en operationele definities vast die het geheel standaardiseren. De eerste drie componenten uit voorgaande opsomming kunnen een beeld geven over PIP/PIM. De MAI werd getest bij zowel opgenomen als ambulante patiënten, met een uitstekende intra-rater en inter-rater betrouwbaarheid. Er werd tevens aangetoond dat deze index algemeen sensibel was, alsook betrouwbaar (39).

Deze criteria kennen echter ook een aantal tekortkomingen: het volledige spectrum van ADR's wordt niet geïncorporeerd gezien de complexiteit ervan (38, 39), therapietrouw wordt niet besproken (38, 39), elk item weegt even zwaar door (38, 39), er is geen aandacht voor onderbehandeling (38), er is onenigheid over praktische richtlijnen en dosering (39) en tot slot is het toepassen van dergelijke criteria zeer tijdrovend (38, 39).

4.1.4. GOOD PALLIATIVE-GERIATRIC PRACTICE ALGORITHM

Het Good Palliative-Geriatric Practice Algorithm werd gepubliceerd door Garfinkel et al. en is een recent en bruikbaar algoritme dat kan gebruikt worden bij het stopzetten van medicatie (23, 53). Een uitvoerige bespreking hiervan bevindt zich in bijlage 10.

4.2. HUIDIGE EVIDENTIE

In wat volgt wordt de huidige evidentie nagegaan voor het stopzetten van medicatie in de laatste levensfase en het opstarten van medicatie in de laatste 48 uur. Hieronder worden de resultaten gebundeld uit studies die in hun totaliteit 37 RCT's, 15 longitudinale (gecontroleerd en niet gecontroleerd) studies, 2 expert opinions en 7 studies met onduidelijk studieprotocol bevatten (bijlage 7). Bovendien werden ook de resultaten uit de grijze literatuur geïntegreerd, om zo te komen tot een homogeen geheel.

4.2.1. STOPZETTEN VAN CHRONISCHE THERAPIE

4.2.1.1. "Stop most, reduce dose"

Bij het stopzetten van chronische therapie zijn een aantal mogelijkheden voorhanden: het effectief stopzetten van therapie, het reduceren van de dosis, een substitutie met veiligere alternatieven of een vereenvoudiging van het doseerschema. Deze aanpassingen kunnen voor de patiënt een klinisch voor- of nadeel hebben. Minder risico op ADE, minder afhankelijkheid, gedaald valrisico zijn een greep uit de veelheid aan voordelen. Nadelige effecten, zoals heropflakking van de aandoening waarvoor medicatie werd toegediend en onttrekkingsverschijnselen, vragen om een nauwkeurige monitoring na aanpassingen in het medicatiebeleid (40, 53). Er wordt systematisch per lichaamstelsel voor een aantal geneesmiddelen gekeken naar de huidige evidentie voor gebruik en stopzetting. Hiervoor wordt de informatie uit verschillende studies gekoppeld:

Om te beginnen wordt de indicatie voor het gebruik bekeken. Daar waar mogelijk wordt aangegeven wat de richtlijnen zijn volgens de START-criteria. Deze informatie wordt weergegeven onder '**Indicatie**'.

Vervolgens wordt het stopzetten van dichterbij bekeken. Hierbij wordt vooral gebruik gemaakt van een grootschalige review, uitgevoerd door Iyer et al., waarin 31 studies (N=8972) met verschillende studieopzet, setting en inclusiecriteria, het stopzetten van verschillende groepen van medicijnen bij de 65-plusser nagaan (25). Deze review geeft de resultaten van studies met een verschillende studieopzet naast elkaar weer, en waagt zich niet op meta-analytisch niveau, waardoor geen graad van aanbeveling kon geformuleerd worden. De resultaten van bovenstaande investigaties worden weergegeven onder de noemer '**Studies**': van de elementen bestudeerd door Iyer et al., werd de oorspronkelijke studie opgezocht en geëvalueerd (25). Indien zij het item niet bestudeerd hadden, werd de meest relevante studie opgezocht.

Daarna werd gebruik gemaakt van het 'GP-GP'- algoritme. Er werd gewerkt met superscripts om aan te geven uit welke van de twee studies, uitgevoerd door Garfinkel et al., de informatie voortkomt (codering: studie uitgevoerd in 2007 bij rusthuispatiënten^a, studie uitgevoerd in 2010 bij ambulante patiënten^b) (23, 53). Dit algoritme werd gevalideerd door een gecontroleerde en niet-gecontroleerde longitudinale studie, waaraan de graad van evidentie 1B werd toegekend. Resultaten worden weergegeven onder '**GP-GP**'.

Tot slot werd nagegaan of de bestudeerde medicatie vernoemd wordt in de STOPP-criteria. Deze criteria werden gevalideerd door middel van een RCT, waardoor de graad van evidentie 1A werd toegekend. De resultaten uit deze criteria worden weergegeven onder '**STOPP**' (50-52).

Door de informatie vanuit deze verschillende invalshoeken te distilleren, werden aanbevelingen geformuleerd voor de dagelijkse praktijk, onder '**Implicaties voor de praktijk**'.

4.2.1.2. Bespreking per lichaamstelsel

4.2.1.2.1. Cardiovasculair stelsel

4.2.1.2.1.1. Nitraten

Indicatie: Nitraten worden chronisch gebruikt bij angina pectoris (45). Er is geen bewezen effect op mortaliteit, maar ze bieden wel een belangrijke verbetering van de levenskwaliteit. Er treedt door chronisch gebruik tolerantie op, en de mogelijkheid bestaat erin dat dit tevens leidt tot een abnormale coronaire vasomotoriek en dysfunctie (54).

Studies: In een prospectieve, interventionele studie uitgevoerd bij 120 hemodynamisch stabiele, ambulante patiënten (gemiddelde leeftijd $65,5 \pm 11$ voor de studiegroep, $66,1 \pm 10,9$ voor de controle groep) die in de voorbije 3 maand geen angoraanval hadden, werd bij 2/3 isosorbidedinitraat stopgezet, en bij 1/3 gecontinueerd. Na een follow-up van 3 maanden bleek dat nitraten kunnen worden stopgezet bij de hemodynamisch stabiele patiënten met coronair lijden die in de voorgaande drie maanden geen angoraanval hadden. Er werd geen statistisch significant verschil gezien m.b.t. angoraanvallen in beide groepen, dit wellicht gezien $N=120$. Indien er toch symptomen optraden, en dit voornamelijk in de eerste maand na stopzetten, werden deze gemakkelijk opgevangen door opnieuw toedienen van nitraten (55).

STOPP: Nitraten werden niet opgenomen in de STOPP-criteria (50-52).

GP-GP: Nitraten ^{a+b} konden 27 maal stopgezet worden met een slaagpercentage van 100%. Er traden na stopzetting geen symptomen op en er werden geen veranderingen op het EKG geconstateerd (23, 53).

Implicaties voor de praktijk: Uit de bestudeerde studies, bij een jongere doelgroep (65j) konden geen sluitende conclusies geformuleerd worden, ten gevolge van een gebrekkige studie-opzet (geen RCT, geen placebo-controle) en relatief beperkte power (120 participanten) (55). De STOPP criteria vermelden geen situaties waarin nitraten potentieel kunnen stopgezet worden (52). Bij toepassing van het GP-GP algoritme konden nitraten succesvol worden stopgezet (23, 53). Er kunnen geen waterdichte aanbevelingen worden afgeleid. Wel is het zo dat het langdurig gebruik van nitraten in vraag dient gesteld te worden bij de stabiele patiënt: de indicatiestelling moet geregeld worden herzien (55).

4.2.1.2.1.2. Diuretica

Indicatie: Diuretica worden gebruikt bij hartfalen en hypertensie. In de START-criteria wordt aangeraden diuretica op te starten bij chronisch hartfalen (52). Het gebruik hiervan is heel hoog in de oudere populatie, die uitermate gevoelig is voor de bijwerkingen ervan. De meest

frequente ADR's zijn elektrolyetenstoornissen. Uit studies blijkt dat er een rechtevenredig verband is tussen het gebruik van diuretica en mortaliteit. Als gevolg hiervan, heeft het veelvoudig en vaak onoordeelkundig gebruik van diuretica geleid tot het concept van de 'morbus diureticus' (56).

Studies: De vier studies aangehaald door Iyer et al. in 2008 dateren van een periode tussen 1977 tot 1997. Uit deze studies bleek dat thiazide-diuretica konden stopgezet worden in 51-100% van de gevallen. Een mogelijke verklaring voor deze hoge slaagpercentages schuilt in het feit dat patiënten met hartfalen en hypertensie geëxcludeerd werden. Dit betekent dat er in de meerderheid van de gevallen slechts een beperkte indicatie was voor het opstarten van diuretica. Na stopzetting traden quasi geen ADRs op. In een aantal gevallen werd een verhoging van de bloeddruk gezien, toename van het hartfalen, enkeloedeem en gewichtstoename (25).

STOPP: Voor diuretica werden een aantal STOPP-criteria geformuleerd: lisdiuretica moeten gestopt worden bij geïsoleerd enkeloedeem zonder klinische tekenen van hartfalen. Ze zijn in dit geval niet bewezen effectief. Tevens worden ze best stopgezet indien ze opgestart werden als eerstelijnsbehandeling voor hypertensie: ze zijn in dit geval onvoldoende effectief en er zijn tevens veiliger alternatieven beschikbaar, zoals ACE-inhibitoren en calciumantagonisten zoals dihydropyridine (52, 56). Thiazidediuretica dienen, zoals verwacht, stopgezet te worden bij patiënten met jicht in de voorgeschiedenis gezien het verhoogde risico op een jichtaanval (50-52).

GP-GP: Disothiazide^{a+b} (equivalent hydrochlorothiazide; een thiazidediureticum) kon in totaal 20 keer stopgezet worden, met een slaagpercentage van 100% in het rusthuis en 91% in ambulante setting. Furesomide^{a+b} (een lisdiureticum) kon 40 keer worden stopgezet met een succes dat varieerde van 79^b tot 85^a% (23, 53).

Implicaties voor de praktijk: Uit de studies blijkt dat thiazidediuretica in geselecteerde gevallen afgebouwd kunnen worden mits voldoende monitoring van bloeddruk, enkeloedeem en hartfunctie (25). Uit de STOPP-criteria blijkt dat deze zeker en vast stopgezet en vervangen moeten worden door een veiliger alternatief bij patiënten met jicht. De lisdiuretica moeten stopgezet worden indien ze werden opgestart als eerstelijnsbehandeling voor hartfalen, daar er immers veiliger alternatieven voorhanden zijn. Ook moeten ze gestopt worden bij geïsoleerd enkeloedeem zonder hartfalen (52).

4.2.1.2.1.3. *Antihypertensiva*

Indicatie: Een verhoogde bloeddruk vormt een risicofactor voor het ontwikkelen van cardiovasculaire ziekten, waaronder MI, HF en beroerte. Alvorens na te gaan of het stopzetten van antihypertensiva (ACE-inhibitoren, calciumantagonisten, β -blokkers en diuretica) geïndiceerd is, moet eerst nagegaan worden wat de streefwaarden zijn voor bloeddruk bij de oudere en wanneer het zin heeft om een antihypertensieve behandeling bij de oudere op te starten (54).

De drempelwaarden van hypertensie zijn onderwerp van controverse. In de jongere populatie spreekt men bij een bloeddruk van meer dan 140/90 mmHg over hypertensie. Bij ouderen is er evidentie om deze afkapwaarden veel hoger te leggen, maar de exacte waarde verschilt van land tot land. In een Zweedse, 4 jaar durende follow-up studie, uitgevoerd bij 348 85-plussers die antihypertensiva nemen, werd aangetoond dat een lage systolische bloeddruk gecorreleerd is met een hogere mortaliteit. Dit zelfs na correctie voor confounders zoals dementie, hartfalen, zwakke gezondheidstoestand. De curve van de bloeddruk in functie van de mortaliteit was U-vormig, met de laagste mortaliteit bij 85-plussers bij een SBP van 182 ± 2 mmHg, een druk die veel hoger is dan deze in de huidige aanbevelingen (SBD 140 mmHg). De conclusie van deze studie was dat het verband tussen bloeddruk en mortaliteit varieert naargelang de leeftijd, met een kantelpunt rond de leeftijd van 80 jaar (57). In de Leiden-85-plus studie werd de bloeddruk bij 572 thuiswonende ouderen geobserveerd. Dit onderzoek toonde aan dat een hogere systolische bloeddruk en een hoger drukverschil (PP) leidt tot betere resultaten wat betreft fysieke en cognitieve prestaties (58). Uit bovenstaande studies kan men concluderen dat een lage SBP en lage PP (SBP-DBP) gecorreleerd wordt met slechtere prestaties op cognitief en fysiek vlak, alsook leidt tot een verhoogde mortaliteit (57, 58). Het effect van opstarten van antihypertensiva bij ouderen werd nagegaan in de HYVET (Hypertension in the Very Elderly Trial) studie. Deze grootschalige RCT (N=3845, indapamide versus placebo, follow up van 1.8 jaar) ging na of bloeddrukverlaging bij 80-plussers met een $SBD \geq 160$ mm Hg zinvol is en of de voordelen opwegen tegen de risico's. Er werd geen enkele patiënt van 85 jaar of ouder geïnccludeerd. De behandeling werd gedefinieerd als het toedienen van indapamide (thiazidediureticum), met of zonder perindopril (ACE-inhibitor), met als doel een bloeddruk van 150/80 mm Hg. Men concludeerde dat dergelijke antihypertensieve behandeling bij de 80-plusser leidt tot een reductie in aantal beroertes en totale mortaliteit. Twee kanttekeningen moeten hier gemaakt worden: vooreerst

verkeert de studiepopulatie in betere gezondheid (lagere prevalentie van voorafgaand cardiovasculair lijden, beroerte, overlijden) dan kwetsbare oudere, waardoor voorzichtigheid geboden is bij extrapolatie en dus generaliseerbaarheid van de resultaten (57, 59). Ook werd bovenstaand reeds aangehaald dat de bloeddrukken bij de oudere anders geïnterpreteerd moeten worden, waardoor het target, namelijk een BD van 150/80mmHg, bedenkelijk is. In de START-criteria wordt dan ook aangeraden om antihypertensiva pas op te starten bij een SBD>160mmHg (52).

Studies: Niet-medicamenteuze alternatieven kunnen het stopzetten van antihypertensiva vereenvoudigen. Uit de TONE (Trial Of Nonpharmacologic interventions in the Elderly)-studie blijkt dat verminderde zoutinname en gewichtsverlies leidt tot het stopzetten van antihypertensiva bij 40% van de interventiegroep (kenmerken: obesitas, 60-80 jaar en onder monotherapie) (60). In een andere studie concludeerden Iyer et al., door samenvoegen van de resultaten van 10 studies uitgevoerd tussen 1983 en 2003, dat na stopzetten van antihypertensieve medicatie in 20-85% het heropstarten niet nodig was. In enkele gevallen was heropstarten nodig omwille van een graduele toename van de bloeddruk of door het optreden van hartfalen (25).

STOPP: De criteria voor diuretica werden hierboven reeds aangehaald. Niet-selectieve β -blokkers moeten stopgezet worden bij patiënten met COPD. B-blokkers in het algemeen mogen niet gecombineerd worden met verapamil gezien het verhoogd risico op symptomatische hartblokkade. Calciumantagonisten worden best vervangen door een ander antihypertensivum in het geval van obstipatie, gezien dit leidt tot een verergering van de obstipatie (50-52).

GP-GP: Antihypertensiva ^{a+b} konden in totaal 101 keer stopgezet worden met een gemiddeld succes van 83% (23, 53).

Implicaties voor de praktijk: Het is onduidelijk bij welke ouderen al dan niet antihypertensieve medicatie moet opgestart worden, en welke streefwaarden hierbij gehanteerd moeten worden, blijft tevens een vraagteken (59). Door deze onduidelijkheden met betrekking tot opstarten, is het complex om aanbevelingen te formuleren in verband met stopzetten. Het reduceren of zelfs stopzetten van medicatie moet gebeuren op geleide van de initiële indicatie waarvoor de medicatie werd opgestart en welke bloeddrukwaarden hierbij nagestreefd werden. Of het stopzetten al dan niet succesvol is, wordt door volgende factoren bepaald: leeftijd (jonger is beter), initiële bloeddruk, bloeddruk bij behandeling en na stopzetting alsook aantal antihypertensiva (liefst monotherapie). Bij de jongere patiënt (65-74j)

met een goed gecontroleerde bloeddruk onder minimale therapie kan dus overwogen worden om de medicatie stop te zetten (61). Men kan hierbij opteren om een niet-medicamenteus beleid (voornamelijk zoutrestrictie) op te starten. Voor de oudere patiënt is er geen harde evidentie ter beschikking. Gezien een hogere bloeddruk en polsdruk geassocieerd is met beter presteren op cognitief en functioneel vlak, en zelfs een lagere mortaliteit vertoont, is afbouwen of stopzetten van antihypertensieve medicatie te verantwoorden. Dit is ten eerste aangewezen bij verhoogd valrisico, polyfarmacie met risico op interacties, bijwerkingen en specifieke comorbiditeit (62), zoals ook aangehaald in de STOPP-criteria (52).

4.2.1.2.1.4. *Digitalisglycosiden*

Indicatie: Digitalisglycosiden worden steeds minder gebruikt, maar hebben een plaats bij ernstig therapieresistent systolisch hartfalen (na β -blokker, ACE-inhibitoren en diuretica). Tevens worden ze gebruikt bij VKF en VKflutter om het ventriculair ritme te vertragen (2^e keuze na β -blokker) (26).

Studies: Stopzetten van digoxine op korte termijn leidt tot minder nausea, braken en stoornissen in het kalium, (46) maar kan ook een exacerbatie van het hartfalen in de hand werken (63). Uit de studie van Iyver et al. bleek dat het op korte termijn noodzakelijk was in 56% van de gevallen digoxine terug op te starten (25). De effecten op lange termijn van stoppen van digoxine inzake mortaliteit en morbiditeit werden bestudeerd door Ahmed et al. in 2007 (63). Deze grootschalige gerandomiseerde studie in ambulante setting met 3365 participanten, die een deelpopulatie vormden van de Digoxin Investigation Group trial deelnemers (N=7788), onderzocht het effect van stopzetten of continueren van digoxine. De doelpopulatie bestond uit participanten met een gemiddelde leeftijd van 63 jaar, die leden aan chronisch hartfalen met een sinusaal hartritme en digoxine innamen. Het stopzetten leidde tot een significante toename van het totaal aantal hospitalisaties op lange termijn, maar leidde niet tot een toename op de totale mortaliteit bij diegenen die tevens ACE-inhibitoren en diuretica innamen. De groep waarbij chronisch digoxine verdergezet werd aan een lage serumconcentratie van digoxine (0.5-0.9ng/ml), vertoonde een significante daling van de totale mortaliteit en hospitalisatie (63).

STOPP: Volgens de STOPP-criteria moet digoxine, voorgeschreven voor lange duur aan een dosis van meer dan 0.125 mg per dag bij patiënten met een eGFR<50ml/min sowieso stopgezet worden gezien het verhoogd risico op toxiciteit (50-52).

GP-GP: Het algoritme werd niet toegepast op het stopzetten van digoxine (23, 53).

Implicaties voor de praktijk: Digoxine kan worden toegediend bij een specifieke indicatie: bij ernstig therapieresistent hartfalen kan het nuttig zijn digoxine te continueren in een chronische lage dosis. Ook wordt het gegeven als 2^e optie na een β -blokker bij VKF en VKFlutter. Het beperkte voordeel moet worden afgewogen ten opzichte van de risico's, waaronder digitalisintoxicatie (26). Indien de initiële indicatie niet ernstig therapieresistent hartfalen was, of bij een hart in sinusritme mits hartondersteunde medicatie, kan digoxine beter afgebouwd en vervangen worden door veiliger alternatieven. Volgens de STOPP-criteria is digitalis potentieel ongewenst bij een dosering van >0.125 mg/dag met een verminderde nierfunctie (50-52).

4.2.1.2.1.5. *Cholesterolverlagende middelen*

Indicatie: De cholesterolverlagende middelen, waarbij statines als eerste keuze naar voor geschoven worden, worden ingezet in primaire en secundaire preventie van cardiovasculaire aandoeningen (45). Het gebruik ervan is wijdverbreid en maakt voor velen deel uit van een dagelijkse routine. De START-criteria raden aan om statines op te starten bij DM met verhoogd risico op hart-en vaatziekten (52).

Studies: Uit studies bij een jongere risicopopulatie blijkt dat statines vijf majeure cardiovasculaire events per honderd patiënten voorkomen die gedurende vijf jaar behandeld worden, en leiden tot een reductie van de vijfjaars mortaliteit van 20-30% na een inname van één of twee jaar (64). De behandeling van hypercholesterolemie bij de 80-plusser steunt grotendeels op extrapolatie uit voorgaande studieresultaten met een compleet ander doelpubliek. Een aantal problemen steken hierbij de kop op. Vooreerst dient de tijd tot voordeel in beschouwing genomen te worden: deze kan de verwachte levenstermijn overschrijden. Bovendien worden bij de oudere vaker interacties (CYP450: calcium-antagonist, macroliden,...) en bijwerkingen (myopathie, gastro-intestinale ongemakken) gesignaleerd. De optimale waarde voor TC of LDL bij hoogbejaarden is tevens niet gekend (cfr. referentiewaarden), waardoor het doortrekken van studieresultaten niet geoorloofd is (65). Ook het kostenplaatje van dit abundant gebruik mag niet verwaarloosd worden (64). Continueren van deze therapie is daarom niet voor de hand liggend, maar het psychologisch effect van de dagelijkse routine en het actief kunnen deelnemen aan de verwezenlijking van de gezondheidstoestand mag niet uit het oog verloren worden (64).

Petersen et al. stellen in een literatuurstudie, waarin de resultaten van vier RCT's en twee observationele studies geïnccludeerd werden, dat er geen enkele evidentie is om statines op te starten of te continueren bij de 80-plusser, ongeacht de cardiovasculaire gezondheid, omdat er

totnogtoe geen bewijs is voor een gunstig effect op de totale mortaliteit (er wordt enkel gekeken naar cardiovasculaire mortaliteit). Integendeel, er zou zelfs een toename zijn van de totale mortaliteit bij een totaal cholesterol (TC) lager dan 5.5 mmol/l (equivalent van 212 mg/dL) (65).

STOPP: De oorspronkelijke STOPP criteria vermelden de statines niet (50-52).

GP-GP : Statines^b konden 14 maal stopgezet worden met een slaagpercentage van 72% (23, 53).

Implicaties voor de praktijk: Het staken van cholesterolverlagende middelen zou zeker moeten overwogen worden bij bijwerkingen of hoog risico op bijwerkingen, bij beperkte levensverwachting, indien de patiënt geen recent acuut coronair event heeft doorgemaakt of indien het oraal toedienen problemen oplevert (64).

4.2.1.2.1.6. *Salicylaten*

Indicatie: Salicylaten (acetylsalicylzuur of aspirine en carbasalaatcalcium) worden heden ten dage aangewend in de primaire en de secundaire preventie van cardiovasculaire events (66). Het nut in de secundaire preventie is goed aangetoond: de START-criteria raden het gebruik ervan aan bij chronisch stabiele angina pectoris, na AMI en bij chronische VKF met een contra-indicatie voor anticoagulantia (52). In de primaire preventie wordt het potentiële voordeel overschaduwed door het bloedingsrisico en is men sedert kort (2012) uiterst terughoudend bij het voorschrijven ervan (54). In de oorspronkelijke START-criteria wordt het gebruik van acetylsalicylzuur of carbasalaatcalcium en/of clopidogrel echter nog aangeraden bij een voorgeschiedenis van coronair, cerebraal of perifeer arterieel lijden met sinusritme (52). Dit werd niet opgenomen in de aangepaste START-criteria, tot enige zekerheid hieromtrent bekomen kan worden (zie onderstaand studiemateriaal).

Studies: Er werden geen studies gevonden die het stopzetten van aspirine bij de ouderen (75+,80+) bestuderen. De ASPREE- trial is een RCT, uitgevoerd bij 19000 70-plussers, waar gekeken wordt naar de effecten op een termijn van vijf jaar bij inname van 100mg aspirine per dag, vergeleken met een placebo. Deze studie wordt beëindigd in 2018 en zal kunnen aantonen of het zinvol is om aspirine in preventieve dosis te geven. Hieruit zal blijken of het (1) zinvol is aspirine toe te dienen in primaire preventie bij 70-plussers, wat zal leiden tot opstarten van aspirine bij heel wat ouderen of (2) niet zinvol is aspirine toe te dienen, waardoor aspirine op een evidence-based manier stopgezet kan worden bij heel wat ouderen (67).

STOPP: Uit de STOPP-criteria blijkt dat het geoorloofd is om acetylsalicylzuur in niet-preventieve dosis (>150mg/d) stop te zetten gezien hogere dosissen dan 100mg/d geen bewezen bijkomende bijdragen leveren en bovendien leiden tot een verhoogd bloedingsrisico. Ze kunnen ook stopgezet worden indien geen voorgeschiedenis van coronair, cerebraal of perifere arteriële symptomen en bij duizeligheid die niet gerelateerd is aan cerebrovasculaire ziekte (50-52).

GP-GP: Aspirine^b werd 2 maal stopgezet met een slaagpercentage van 100% (23, 53).

Implicaties voor de praktijk: Het routinegebruik van acetylsalicylzuur is niet zonder gevaar. In primaire preventie kan zeker en vast overwogen worden de medicatie stop te zetten gezien het verhoogd bloedingsrisico. In de secundaire preventie wordt het gebruik ervan aangeraden bij patiënten met (on)stabiele angor, doorgemaakt myocardinfarct (MI), transient ischemic attack (TIA), cerebrovasculair accident (CVA), patiënten met perifere arterieel vaatlijden (PAV), voorkamerfibrilleren (VKF) of kleplijden en bij patiënten die coronaire of perifere angioplastie of revascularisatiechirurgie hebben ondergaan (45). Bij deze patiëntenpopulatie is het dus aangewezen de medicatie te continueren. Een dosisreductie kan doorgevoerd worden in secundaire preventie indien de dosis de preventieve grenswaarde van 160mg/d overschrijdt.

4.2.1.2.2. Zenuwstelsel

4.2.1.2.2.1. Antipsychotica

Indicatie: Antipsychotica werken grotendeels door antagonisme ter hoogte van centrale en perifere dopaminereceptoren. Ze worden ondermeer gebruikt bij psychosen, agressiviteit, manische episodes en ernstige agitatie. Antipsychotica worden bij ouderen vaak voorgeschreven in kader van gedrags- en psychologische symptomen bij dementie (BPSD) en neuropsychiatrische symptomen (NPS). De werkzaamheid van antipsychotica bij BPSD blijkt echter zeer beperkt: er kon in verschillende studies geen verschil aangetoond worden tussen antipsychotica en een placebo voor deze indicatie (26). Chronisch gebruik van antipsychotica zouden tevens kunnen leiden tot een hogere morbiditeit (o.a. toegenomen valrisico) en mortaliteit (o.a. toegenomen risico op beroerte) bij de oudere (45).

Studies: In een Cochrane Review, waarbij 9 studies met in totaal 606 participanten, voldeden aan de inclusiecriteria, werd beschreven wat het effect is van het onthouden van verscheidene antipsychotica (toegediend gedurende minstens 3 maand) in verschillende verblijfsomstandigheden bij ouderen met dementie. Drie studies stopten abrupt de antipsychotica, vier studies werkten volgens een afbouwschema en twee studies maakten

gebruik van een abrupt stoppen in combinatie met een substitutietherapie. Telkens werden de patiënten die de medicatie verder toegediend kregen, vergeleken met diegene waarbij medicatie stopgezet/afgebouwd was. Doorgaans werden geen significante verschillen gevonden tussen beide groepen wat betreft onttrekkingsverschijnselen, gedrags- en psychologische symptomen, cognitieve functie en levenskwaliteit. Er kon niet aangetoond worden dat staken van de medicatie zou leiden tot gunstige cognitieve of psychomotorische effecten, of algemeen een betere levenskwaliteit, gezien de hoge graad van frailty en drop-out (68). Twee belangrijke kanttekeningen dienen hierbij gemaakt: stopzetting kan leiden tot een verergering van BPSD indien het stopzetten te snel volgt op een goede respons na opstarten. Er werd tevens meer herval gezien bij diegenen die ernstige gedragsstoornissen vertoonden net voor het stopzetten van de therapie (68).

STOPP: De STOPP-criteria raden aan om antipsychotica maximaal 1 maand te gebruiken, omdat het risico op verwardheid, hypotensie, vallen en extrapiramidale bijwerkingen zeer groot is. Ook wordt aangeraden antipsychotica stop te zetten bij parkinsonisme, gezien er een verergering kan zijn van de extrapiramidale bijwerkingen (behalve bij clozapine en quetiapine). Fenothiazine antipsychotica moeten stopgezet worden bij patiënten met epilepsie omdat dit de convulsiedrempel kan verlagen (50-52).

GP-GP: Antipsychotica ^{a+b} konden 13 maal in het rusthuis en 3 maal in ambulante setting worden stopgezet. In het rusthuis lag het slaagpercentage 31% lager dan in ambulante setting (100%) (23, 53).

Implicaties voor de praktijk: Antipsychotica worden vaak voorgeschreven zonder vastleggen van een einddatum van toediening, waardoor ze te lang worden toegediend. In de STOPP-criteria wordt aangeraden om deze niet langer dan 1 maand voor te schrijven. Geleidelijk afbouwen en uiteindelijk stopzetten van antipsychotica bij ouderen met dementie/NPS dient zeker in overweging genomen te worden, gezien het gebruik ervan leidt tot een verhoogde mortaliteit en ADRs in deze kwetsbare groep. Of een gunstig effect bekomen wordt, valt niet te voorspellen, maar het is het proberen waard.

4.2.1.2.2.2. *Benzodiazepines*

Indicatie: Benzodiazepines (BZD) worden veelvuldig en vaak langdurig voorgeschreven in kader van insomnie en angst. Bij ouderen kunnen benzodiazepines leiden tot geheugen- en concentratiestoornissen, verwardheid in de hand werken, spierkracht verminderen en het risico op vallen en de daarmee gepaard gaande fracturen verhogen. Het is bewezen bij ouderen dat langdurig gebruik (>3 jaar) leidt tot een vermindering van de fysieke capaciteiten

(rechtstaan, evenwicht, snel stappen) (26). Desondanks blijven ouderen de grootste groep aan wie benzodiazepines langdurig wordt voorgeschreven (69).

Studies: In een RCT (N=138) bij ouderen met een gemiddelde leeftijd van 77 jaar, waarvan 60 % langer dan 10 jaar en 27% langer dan 20 jaar benzodiazepines innam, werd nagegaan wat het effect was van afbouwen versus continueren. De ingenomen BZD waren temazepam, laproazolam (middellange werking) en nitrazepam (lange werking). De onderzoeksgroep werd opgedeeld in 3 deelgroepen: groep 1 - voorzichtig afbouwen van benzodiazepines na 1 week van de start van de trial; groep 2 - voorzichtig afbouwen van benzodiazepines na 12 weken van de start van de trial; groep 3 - continueren van benzodiazepines. Bij al deze ambulante patiënten werd bij 80% een succesvolle stopzetting genoteerd binnen 6 maand. Tussen de eerste en de tweede interventiegroep werden geen significante verschillen gezien, maar het verschil met groep 3 was duidelijk. Deze studie toont niet alleen aan dat er een positief effect is op de cognitieve en psychomotorische functie (snelheid en accuraatheid van informatieverwerking, visuo-spatieel vermogen, ...), maar ook dat langdurige inname van benzodiazepines uiteindelijk geen effect meer heeft op de kwaliteit van de slaap (tolerantie) (69).

De resultaten van deze studie bij een ambulante populatie werden vergeleken met ziekenhuispatiënten door raadpleging van een RCT. Hier werd in de interventiegroep een plotse stopzetting van het initieel BZD een substitutie met 1 mg lormetazepam (kortwerkend BZD in lage dosis) voorzien gedurende een week, in de controle-groep werd gebruik gemaakt van een placebo. Beide armen werden 30 dagen opgevolgd. Bij de interventiegroep werd een significant betere slaapkwaliteit en minder onttrekkingsverschijnselen geconstateerd, met een slaagpercentage van eveneens 80% (69)

STOPP: In de STOPP-criteria wordt gewezen op een maximum gebruik van 1 maand voor langwerkende benzodiazepines (chloordiazepoxide, flurazepam, nitrazepam, clorazepinezuur, diazepam), omdat er een verhoogd risico is op sedatie, verwardheid, evenwichtsproblemen en vallen (50-52).

GP-GP: Benzodiazepines^b konden 35 maal worden stopgezet met een slaagpercentage van 97% (53).

Implicaties voor de praktijk: Indien een BZD nodig geacht wordt, moet het gebruik ervan reeds bij opstart afgebakend worden in dosis en duur (69). Deze worden best maximaal 1 maand gebruikt gezien de vele bijwerkingen en tolerantie. Om de slaagkansen van stopzetting

te maximaliseren, kan men de volgende twee mogelijkheden in optie nemen. Een eerste mogelijkheid bestaat erin een afbouwschema van het BZD over langere termijn op te stellen. Een tweede mogelijkheid is het abrupt stopzetten van het BZD, waarbij er kortstondig een overgangstherapie met bijvoorbeeld 1mg lormetazepam opgestart dient te worden. Er moet ten alle tijde adequate psychologische ondersteuning (cognitieve gedragstherapie) mogelijk zijn (69).

4.2.1.2.2.3. *Anti-depressiva*

Indicatie: Depressie kent een klassieke indeling in licht, mild of ernstig (majeur) en is geassocieerd met een verhoging in morbiditeit en mortaliteit. Een duidelijke diagnosestelling met behulp van DSM-V/ICD-10 criteria is noodzakelijk (maar uiterst moeilijk) alvorens medicatie op te starten. Vaak wordt depressie miskend en onderbehandeld bij de geriatrische patiënt. Epidemiologische gegevens, gepubliceerd in de Lancet in 2005, suggereren dat 1-4% van de oudere populatie aan een majeure depressie lijdt. Zowel de incidentie als de prevalentie van majeure depressies verdubbelt na de leeftijd van 70-85 jaar. (70). Enkel bij majeure depressie is het obliagaat om antidepressiva op te starten, in de andere gevallen moet eerst psychotherapie overwogen worden of een combinatie van antidepressiva en psychotherapie. Ondanks deze lage prevalentiecijfers, wees de PHEBE-studie uit dat 40% van de bewoners van een woonzorgcentrum in België, een antidepressivum toegediend kreeg (28, 62).

Indien toch geïndiceerd, wordt bij voorkeur TCA's (tricyclische antidepressiva) of SSRI's (selectieve serotonine reuptake inhibitors) opgestart, wat tevens wordt aangeraden in de START-criteria (52). De keuze tussen een TCA (bv. nortriptyline) of een SSRI (bv. sertraline) heeft niet te maken met de werkzaamheid, wel met het bijwerkingenprofiel en de contra-indicaties. Zo worden TCA's niet voorgeschreven bij hartlijden en bij patiënten bij wie de anticholinerge bijwerkingen nefast zouden kunnen zijn. SSRI's worden dan weer best niet voorgeschreven bij de ziekte van Parkinson, slapeloosheid, concomitant gebruik van NSAID's, thiazide-/lisdiuretica en antipsychotica. Indien de balans van contra-indicaties en bijwerkingen in evenwicht is voor beide groepen, gaat de voorkeur uit naar SSRI's (45, 62).

STOPP: Volgens de STOPP-criteria is het noodzakelijk TCA's stop te zetten bij dementie, bij glaucoom, cardiale geleidingsstoornissen, obstipatie, prostatisme of bij een voorgeschiedenis van urineretentie en in combinatie met opiaten en/of calciumantagonisten. SSRI's moeten stopgezet worden bij een niet-iatrogene hyponatriëmie (natrium <130mmol/l in de laatste 2 maand) gezien het verhoogd risico op een recidiverende hyponatriëmie (50-52).

GP-GP: Antidepressiva^{a+b} konden worden stopgezet in 28 gevallen, met een slaagpercentage van 74%^a tot 90%^b (23, 53).

Implicaties voor de praktijk: Er moet steeds gezocht worden naar een mogelijke onderliggende lichamelijke oorzaak (maligniteiten, cerebrovasculaire ziekte,...) voor depressie. Tevens kunnen een aantal geneesmiddelen een depressie uitlokken of een bestaande depressie verergeren (methyldopa, benzodiazepines, propranolol, corticosteroiden, antiparkinsonmiddelen, β -blokkers, clonidine, cimetidine) (26, 70). Het stopzetten van antidepressiva kan in drie gevallen nodig zijn: in de eerste plaats kunnen ze geleidelijk afgebouwd (4-6 weken) worden indien er geen duidelijke indicatie voor opstarten was. In de tweede plaats kunnen ze geleidelijk afgebouwd worden bij een patiënt die chronisch behandeld wordt, gezien de gebrekkige evidentie voor behandeling op een termijn langer dan 6 maand indien er geen verhoogde recidiefkans is (62). Als derde moeten ze stopgezet of geswitcht worden indien er een contra-indicatie voor gebruik is. Cognitieve gedragstherapie wordt aangeraden als alternatief (71).

4.2.1.2.2.4. *Cholinesterase-inhibitoren*

Indicaties: Acetyl-cholinesterase inhibitoren worden gebruikt als symptomatische behandeling van Alzheimer dementie (AD). Het werkingsmechanisme berust op de inhibitie van acetylcholine-afbraak. Drie producten zijn vandaag de dag in omloop: donepezil, rivastigmine, en galantamine. De voorkeur voor een product wordt niet bepaald door de werkzaamheid, wel door de kost, ervaring van de arts en tolerantie door de patiënt. Algemeen worden cholinerge bijwerkingen zoals diarree en urinaire incontinentie gezien. Gemiddeld leidt behandeling tot een beperkte verbetering op vlak van cognitie en ADL bij beginnende dementie. Wat betreft de lange-termijn voordelen (hospitalisatie,...) zijn de resultaten tegenstrijdig (24).

STOPP / GP-GP: Geen van beide vermelden de cholinesterase-inhibitoren (23, 50-53).

Implicaties voor de praktijk: Voor het opstarten van deze middelen is er onvoldoende evidentie (62). Er is slechts een bescheiden stabiliserend effect op de cognitie en functioneren met veel bijwerkingen zoals bradycardie en syncope (72). Ze zijn enkel zinvol voor stabilisatie van vroege dementie bij een selecte groep van patiënten, in gevorderde stadia is het gebruik ervan zinloos (24). Stopzetten is in drie gevallen geïndiceerd: (1) indien er geen correcte indicatie was voor opstarten, worden deze best langzaam gestopt, (2) bij optreden van een levensbedreigende ADR, wanneer toediening onmogelijk wordt en indien reeds de laagste dosis gegeven werd, is abrupt stoppen aangewezen (73), (3) cholinesterase-inhibitoren

worden langzaam gestopt in een afbouwschema indien na 1 jaar maximale therapie geen verbetering gezien wordt. Er is meer onderzoek nodig naar het effect op cognitie, gedrag en psychologische problemen bij stopzetting (62).

4.2.1.2.3. Gastro-intestinaal en endocrien stelsel

4.2.1.2.3.1. *Laxativa*

Indicatie: Obstipatie bij de oudere is frequent. Er wordt echter weinig evidentie gevonden omtrent laxativa-gebruik. In het WZC-formularium worden bisacodyl (contactlaxativum) voor acute constipatie en sorbitol (osmotisch laxativum) voor chronische constipatie naar voor geschoven (26). Laxativa zijn wel steeds aangewezen bij gebruik van opioïden (52).

Studies: Er werden geen specifieke studies gevonden die de effecten van het stopzetten van laxativa evalueerden. Wel wordt de werkzaamheid van het zeer frequent chronisch laxativumgebruik sterk in twijfel getrokken (26).

STOPP / GP-GP: Geen van beide vermelden de laxativa (23, 50-53).

Implicaties voor de praktijk: Stopzetting kan overwogen worden indien het laxativum niet meer duidelijk geïndiceerd is. In de praktijk dient men steeds niet-medicamenteuze opties in het achterhoofd te houden (vochtinname met vezelrijke voeding, fruit,...) als alternatief na stopzetting (26, 46).

4.2.1.2.3.2. *Protonpompinhibitoren*

Indicatie: Protonpompinhibitoren worden volgens de START-criteria best opgestart bij ernstige gastro-oesophagale refluxziekte (GEFRZ) of peptische strictuur waarvoor dilatatie nodig is. Ook bij het gebruik van NSAID én een peptisch ulcus of een complicatie hiervan in de anamnese, ≥ 70 jaar, leeftijd van 60-70 jaar en gelijktijdig gebruik van orale anticoagulantia, oraal glucocorticoïd, SSRI, acetylsalicylzuur of carbasalaatcalcium. Ook wordt een PPI aangeraden bij gebruik van een preventieve dosis acetylsalicylzuur/carbasalaatcalcium én ≥ 60 jaar en peptisch ulcus in anamnese, ≥ 70 jaar en gelijktijdig gebruik van orale anticoagulantia, oraal glucocorticoïd, SSRI en bij ≥ 80 jaar (52). Ongewenste effecten die specifiek de ouderengroep aanbelangen, werden de laatste jaren meer onderzocht gezien het abundant gebruik (45). Zo zou er een associatie zijn tussen chronisch PPI gebruik en osteoporotische heupfracturen, zeker bij personen die rookten (74). Tevens wordt continu gebruik van PPI's geassocieerd met C.difficile infecties en CAP (75, 76). Daarnaast is er ook een interactie bij concomittant gebruik van clopidogrel(45).

Studies: Er werden geen specifieke studies gevonden die zich toespitsen op het stopzetten van PPI's bij de oudere.

STOPP: Volgens de STOPP-criteria dient een PPI stopgezet te worden bij een maximale therapeutische dosis gedurende meer dan 8 weken bij ulcuslijden omdat er geen bewijs is voor extra effectiviteit (50-52).

GP-GP : Omeprazole^b werd 9 maal stopgezet met een slaagpercentage van 90% (53).

Implicaties voor de praktijk: Er werden geen specifieke praktijkgerichte studies gevonden voor stopzetting. Er kunnen evenwel een aantal aanbevelingen geformuleerd worden. Zoals steeds moet de oorspronkelijke indicatie nagegaan worden en indien dit nodig blijkt, moet het continu gebruik van een PPI stopgezet worden. PPI's hebben geen zin indien NSAID's gestopt werden. Ze zijn niet essentieel bij de behandeling van functionele dyspepsie en worden dan ook best stopgezet of op vraag ingenomen. Behandeling wordt tevens best gestaakt bij een bevestigde *H. pylori* eradicaatie (26, 45). Algemeen wordt aangenomen dat PPI's best worden stopgezet na 8 weken maximale dosis. Deze medicatie stoppen is echter geen sinecure: vaak treden er rebound-effecten op zoals misselijkheid, verminderde eetlust en verzwakking. Dit vraagt dan ook veel discipline van zowel arts als patiënt en een verhoogde waakzaamheid van de arts voor dergelijke rebound (62).

4.2.1.2.3.3. *Oraal hypoglycemierende middelen en insuline*

Indicatie: Een grote groep ouderen lijdt aan DM type 2, met stijgende incidentie en prevalentie. Deze aandoening heeft belangrijke microvasculaire en macrovasculaire complicaties, en bij de oudere ligt het totaal cardiaal risico veel hoger dan bij een jongere populatie met DM type 2. Ook is het risico op een iatrogene hypoglycemie (glucose ≤ 4 mmol/L) opmerkelijk verhoogd bij de oudere populatie. Het opstarten van metformine is eerste keus bij diagnose van DM type 2 volgens de START-criteria (52). Er wordt een algemene trend waargenomen die het belang van een minder strikte glycemiecontrole onderstreept. De streefwaarde voor HbA1c wordt bij de gezonde oudere met een levensverwachting van meer dan tien jaar gelegd op $<7\%$. Voor de kwetsbare subgroep van ouderen met een levensverwachting van minder dan tien jaar met belangrijke medische en functionele comorbiditeit wordt de streefwaarde vastgepind op $\leq 8\%$ (77).

Studies: Een studie uitgevoerd bij 98 rusthuispatiënten met een gemiddelde leeftijd van 84.1 jaar en beperkte resterende levensverwachting, bestudeerde het effect van stopzetten van antidiabetica. Een voorwaarde voor stopzetting was een HbA1C van $\leq 6\%$. Uit deze studie

bleek dat orale antidiabetica succesvol konden worden stopgezet, en dat insuline tevens kon gereduceerd of zelfs stopgezet worden bij deze selecte, fragiele groep ouderen. Hierdoor nam ook het risico op hypoglycemie af (78).

STOPP: Glibenclamide moet gestopt worden bij ouderen met DM type 2 omdat dit de hypoglycemieperiode kan verlengen (50-52).

GP-GP: Sulfonylureum^b kon 5 maal worden stopgezet met een succes van 100%. Metformine^b werd 3 maal stopgezet met een slaagcijfer van 60% (53).

Implicaties voor de praktijk: Er wordt aangeraden er een minder strikte glycemiecontrole op na te houden. Bij patiënten met een scherp geregeld HbA1C ($\leq 6\%$), kunnen antidiabetica gereduceerd en zelfs stopgezet worden, waardoor het risico op hypoglycemie aanzienlijk ingedijkt wordt. Glibenclamide moet stopgezet worden bij ouderen met DM type 2.

4.2.1.2.4. Locomotorisch stelsel

4.2.1.2.4.1. Vitamine D en calcium

Het gebruik van vitaminepreparaten is alomtegenwoordig, maar de evidentie hiervoor is schaars. Vitamines worden voorgeschreven omwille van een preventief karakter, en ‘ut aliquid fiat’ (om iets te doen) onder het motto ‘baat het niet, het schaadt niet’ bij moeilijk te verklaren psychologische en fysiologische klachten (40). Er zijn echter niet te onderschatten nadelen gecorreleerd aan overmatig gebruik van dergelijke supplementen (bv. Vitamine A toxiciteit met leverschade en neurologische verschijnselen, overmaat aan vitamine C leidt tot diarree, etc.). Ouderen hebben vaak te kampen met eiwittekort, vitamine D, vitamine C tekort, ijzertekort en calciumtekort door een ongevarieerd en onevenwichtig voedingspatroon en een continu verblijf binnenshuis. Optimale waarden en streefwaarden bij de oudere worden echter ook hier betwist (26). In wat volgt, wordt enkel het nut van vitamine D gecombineerd met calciumsupplementen besproken.

Indicatie: Vitamine D en calcium worden voorgeschreven in de preventie van osteoporotische fracturen, waarbij vitamine D de gastro-intestinale absorptie van calcium bevordert (24). Bij geïnstitutionaliseerde vrouwen is er een gunstig effect van de combinatie calcium en vitamine D in de preventie van heupfracturen (26). De START-criteria bevestigen deze bevindingen: calcium en vitamine D moeten worden opgestart bij osteoporose of verhoogd risico hierop tenzij er een voldoende inname is van calcium via de voeding en voldoende blootstelling is aan zonlicht (52). In geen enkele richtlijn in de literatuur wordt de optimale behandelingsduur weergegeven (79).

Studies: Uit een studie, uitgevoerd bij 295 mannen en vrouwen ouder dan 68 jaar, waarbij na 3 jaar inname van vitamine D en calcium de behandeling de daaropvolgende 2 jaar wordt stopgezet, blijkt dat er geen residueel gunstig effect op het bot van voorgaande behandeling wordt gezien na stopzetten van de therapie. Dit pleit voor het continu voortzetten van calcium en vitamine D bij deze populatie (79).

STOPP/GP-GP: De STOPP-criteria en GP-GP vermelden niets in verband met een eventuele stopzetting (50-52).

Implicaties voor de praktijk: Vitamine D en calciump supplementen zijn zinvol bij personen met gekende valproblematiek en osteoporose. Het stopzetten ervan wordt in de literatuur niet beschreven.

4.2.1.2.4.2. *Bisfosfonaten*

Indicatie: Bisfosfonaten zijn het meest gebruikte preparaat bij de behandeling van postmenopauzale osteoporose. Ze remmen de botresorptie en leiden tot een verhoging van de botmineraaldensiteit (BMD). Bisfosfonaten worden ingebouwd in het bot en blijven daar inactief totdat botresorptie optreedt. Hierdoor is de halfwaardetijd zo'n 10.5 jaar. Alendronaat, een krachtig bisfosfonaat, vermindert het risico op ondermeer wervelfracturen en heupfracturen. Volgens de START-criteria worden ze best opgestart bij een onderhoudstherapie van >3 maanden met glucocorticoïden (≥ 7.5 mg/d prednison) (52).

Studies: De optimale behandelingsduur is onzeker en werd bestudeerd in de FLEX-trial (the Fracture intervention trial Long-term Extension), een RCT waarbij 1099 postmenopauzale vrouwen met een gemiddelde leeftijd van 73 jaar gedurende 5 jaar opgevolgd werden. Men kwam tot de constatacie dat het fractuurrisico nauwelijks toeneemt wanneer de behandeling na vijf jaar onderbroken wordt, ondanks waargenomen veranderingen in botdensiteit (lichte daling) en parameters van botafbraak (lichte stijging). Dit wordt verklaard uit de halfwaardetijd van alendronaat, waardoor een residueel effect van tenminste 5 jaar na stopzetten van 5-jaar durende therapie. Alleen vrouwen met een zeer hoog risico, zijnde vrouwen met een voorgeschiedenis van wervelfractuur of vrouwen met een zeer lage BMD, zouden baat hebben bij een meer langdurige behandeling (80).

STOPP/ GP-GP: In de STOPP- criteria en GP-GP wordt alendronaat niet vermeld (23, 50-53).

Implicaties voor de praktijk: Er is evidentie voor het stopzetten van alendronaat na 5 jaar behandeling, tenzij bij vrouwen met een verhoogd fractuurrisico. Alendronaat moet wel

gegeven worden bij concomitant gebruik van corticosteroïden (>3mnd, >7.5mg prednison/d) (80).

4.2.2. *OPSTARTEN VAN COMFORTTHERAPIE*

4.2.2.1. “Start low, go slow”

In wat volgt, wordt het opstarten van comforttherapie in de laatste 48 uur besproken, omdat levenskwaliteit - meer dan ooit tevoren - hier primeert. Hierbij dient men zoals steeds alert te zijn voor mogelijke ADRs (81). Het opstarten van dergelijke medicatie moet in overleg gebeuren met de verschillende zorgverleners en mantelzorgers, daar waar mogelijk met de patiënt zelf. In deze context is ‘advance care planning’ zinvol (82), beschreven in bijlage 5. De aanbevelingen voor opstarten van comforttherapie zijn ontstaan door bundelen van richtlijnen uit het Oxford Handbook of Palliative Care en het WZC formularium 2013 (26, 32). Daar waar mogelijk werd deze gekoppeld aan recente literatuur uit online databases, voornamelijk uit Cochrane collaboration reviews.

4.2.2.2. Bespreking per lichaamstelsel

4.2.2.2.1. Zenuwstelsel

4.2.2.2.1.1. *Delirium*

Een delirium wordt gedefinieerd als een acute niet-specifieke, globale cerebrale dysfunctie die gekenmerkt wordt door een verstoorde graad van bewustzijn, aandacht, denken, perceptie, geheugen, psychomotorisch gedrag, emotie en dag-nacht cyclus. Reversibele oorzaken zijn ondermeer: hypercalciëmie, hyponatriëmie, hypoglycemie, nier-of leverfalen, iatrogeen (opioïden, corticoïden of benzodiazepines die opgestart of acuut gestopt worden, digoxine, lithium, SSRI stopzetting,...) infectie en hypoxie (32, 83). De incidentie in de palliatieve setting varieert van 28-88%, met de hoogste percentages tijdens de laatste levensfase. Symptomen gerelateerd aan het delirium kunnen tot drie maanden na de diagnose aanhouden en kennen een sterk fluctuerend verloop (84).

Om te beginnen is zoeken naar en het prioritair aanpakken van reversibele oorzaken belangrijk want in 50% van de gevallen wordt inderdaad een reversibele oorzaak gevonden (84). Bij de behandeling zijn niet-farmacologische interventies zinvol, waarbij vooral stabiliteit en evenwichtigheid in de omgeving moet nagestreefd worden (dag-nacht ritme, voedingstoestand,...). Naast deze supportieve ondersteuning, is een farmacologische benadering soms aan de orde. Antipsychotica (haloperidol, thioridazine, chlorpromazine, methotrimeprazine) en benzodiazepines (lorazepam, midazolam) worden naar voor geschoven. Er is tevens een plaats voor psychostimulantia. Haloperidol wordt beschouwd als de gouden

standaard, hoewel er slechts twee placebocontroleerde trials voorhanden zijn (83, 84). Doch, in een systematische review, uitgevoerd door de Cochrane collaboration, worden drie bezwaren geformuleerd tegen het gebruik van deze medicatie in de laatste levensfase: (1) delirium is eigen aan de laatste levensfase: hallucineren en het niet ten volle beseffen van de gezondheidstoestand zou in zekere mate troost kunnen bieden aan de patiënt, (2) sommige geneesmiddelen zouden de symptomen verergeren en sneller tot de dood leiden, (3) het gebrek aan evidence-based aanbevelingen rechtvaardigt het nalaten van medicamenteuze interventies (83).

Implicaties voor de praktijk: De oorzakelijke en niet-medicamenteuze benadering van delirium is belangrijk. Indien toch geopteerd wordt voor medicatie, dient haloperidol (1-5mg/dag, indien nodig meer) eerste keuze te zijn. De kritische noot, aangebracht door de Cochrane collaboration, moet in het achterhoofd gehouden te worden en moet de arts ervan weerhouden te snel te interveniëren.

4.2.2.2.1.2. Angst

Angst kan acuut of chronisch zijn en kan ‘normaal’ tot ernstig zijn. Bij de patiënt moet steeds nagevraagd worden of er pijn of zorgen zijn, die aan de basis kunnen liggen van de angst.

De angstige patiënt moet vertoeven in een veilige omgeving, eventueel gebruik makend van relaxatietherapie. Door een gebrek aan RCT's inzake de behandeling van angst in de laatste levensfase, is de evidentie voorlopig nog gebaseerd op klinisch oordeel en extrapolatie van gegevens uit andere populaties (85). Benzodiazepines zijn de gouden standaard in de behandeling van angst, gezien hun anxiolytisch en/of sederend effect. Er kan geopteerd worden een middellangwerkend preparaat zoals lorazepam (1-2mg/24u sublinguaal). In de acute fase kan ook midazolam (5-10mg sc, im, iv) overwogen worden (32, 85).

Implicaties voor de praktijk: Vooreerst moet duidelijk gecommuniceerd worden met de angstige patiënt door het expliciet bevragen van pijn en/of ongemakken. De omgeving moet aangepast worden aan de wensen van de patiënt. Er kan ook geopteerd worden voor het toedienen van een benzodiazepine.

4.2.2.2.1.3. Pijn

Pijn is zeer frequent in palliatieve setting en is vaak onderbehandeld (86). Bij de behandeling van tracht men een beeld te vormen van het ‘totaal pijn syndroom’, rekening houdend met psychosociale factoren. Regelmatige herevaluatie van de pijn is noodzakelijk om pijnvrijheid te verzekeren. De WHO publiceerde meer dan 20 jaar geleden de pijnladder: een step-up

schema met drie trappen ingedeeld volgens pijnintensiteit. Drie klassen pijnstillers worden voorgesteld: opioïden, niet-opioïden en adjuvante pijnstilling of co-analgetica. De voorkeur gaat uit naar pijnstilling per os op vaste tijdstippen ('by mouth en by the clock') (32, 81).

Paracetamol (en NSAID) behoort tot de niet-opioïden. Zij zijn eerste keus bij de behandeling van pijn. De opioïden (zwakke en sterke) oefenen hun effect uit ter hoogte van verschillende receptoren: μ -, δ -, κ - receptoren. Opioïd-rotatie of opioïd switching kan aldus zinvol zijn. Stimulatie van deze receptoren leidt tot analgesie, maar ook tot respiratoire depressie, euforie, miose en gedaalde gastro-intestinale motiliteit. De adjuvante analgetica zijn geneesmiddelen die pijnstilling niet als primaire indicatie hebben, maar wel een pijnstillend effect kunnen bewerkstelligen. Voorbeelden hiervan zijn antidepressiva, anticonvulsiva en corticosteroïden (32).

Implicaties voor de praktijk: Onderstaand worden praktische richtlijnen uitgeschreven voor pijncontrole volgens het WHO step-up schema.

Trap 1 niet-opioïden ± adjuverende therapie bij milde pijn: Paracetamol is analgetisch en anti-pyretisch en is de basisbehandeling. Men moet rekening houden met leverfunctiestoornissen, nierfalen, deshydratatie en malnutritie (46). NSAID's zijn dan weer gecontraïndiceerd bij de oudere omwille van verhoogd risico op gastro-intestinale bloedingen en nierfunctiestoornissen (45).

Trap 2 zwakke opioïden ± stap 1 ± adjuverende therapie bij matige pijn: Codeïne wordt geïnhibeerd door antipsychotische agentia (bv. haloperidol) en antidepressiva (bv. amitriptyline). Per 24 uur mag maximaal 240mg (analgetisch plafond) gegeven worden. Het heeft een tien keer zwakker analgetisch effect dan morfine, en kan in combinatie met paracetamol gebruikt worden (stap 1). Het analgetisch effect van tramadol wordt verminderd bij genesmiddelen die CYP2D6 inhiberen/ CYP3A4 induceren. Bijwerkingen zijn ondermeer duizeligheid, nausea, verwardheid en het serotoninesyndroom (26).

Trap 3 sterkwerkende opioïden ± stap 1 ± adjuverende therapie bij ernstige pijn: Opioïden, zoals morfine, zijn veilig indien ze correct gebruikt worden (startdosis met normale vrijstelling, later vertraagde vrijstelling; titratie, monitoring van ADE). Morfine wordt bij voorkeur per os toegediend, en indien niet mogelijk subcutaan. De startdosis bedraagt 2-5mg per os/4u. Bij onvoldoende pijncontrole kan de dosis verhoogd worden tot 25-50% van de dagelijkse dosis. Bij doorbraakpijn kan men een dosis van $1/6^e$ van de totale dagdosis toedienen. Het wordt gemetaboliseerd door de lever en geklaard door de nier,

dosisaanpassingen dienen aldus te gebeuren in kader van lever-en nierfunctie. Overdosering leidt tot een neuro-excitatie syndroom, gekenmerkt door hyperalgesie, delirium en myoclonus. Bijwerkingen zijn frequent, en dienen pro-actief behandeld te worden daar waar mogelijk. Fentanyl wordt transdermaal toegediend met een werkingsduur van 72 uur als alternatief voor morfine (bijwerkingen, slikstoornissen met behoorlijke levensverwachting) of bij stabiele pijn (26).

4.2.2.2.1.4. *Insomnia*

Insomnia of slapeloosheid is het subjectief gevoel van een onvolledige, niet verkwikkende slaap met een impact op het dagelijks functioneren (32, 87). Er moet gezocht worden naar een aanwijsbare oorzaak (angst, nachtzweeten, pijn, depressie, lichamelijke ongemakken, medicatiegebruik (bronchodilatoren, steroïden, ...)). Indien deze niet gevonden wordt, is het volgens sommige bronnen (26, 87) verantwoord een hypnoticum voor te schrijven, zoals BZD: in de laatste levensfase kan een benzodiazepine de levenskwaliteit enerzijds verbeteren, anderzijds kan het ook leiden tot een achteruitgang van de algehele toestand (87). Volgens het Oxford Handbook of Palliative Care, is het gebruik van middellangwerkende benzodiazepines, type lorazepam in kader van insomnia de gouden standaard (32).

Implicaties voor de praktijk: In eerste instantie moet gedacht worden aan slaaphygiëne en cognitieve gedragstherapie, maar in de palliatieve setting zal dit vaak weinig tot geen zin hebben. Medicamenteuze behandeling kan met een middellang werkend benzodiazepine, type lorazepam.

4.2.2.2.2. Gastro-intestinaal stelsel

4.2.2.2.2.1. *Nausea en braken*

Nausea en braken noodzaken verdere investigatie, gezien het multicausaal karakter. Meest frequente oorzaken zijn: iatrogeen (opiaten), pathologie van het gastro-intestinaal stelsel (carcinoom, gastroparese, intestinale obstructie,...), biochemische stoornissen (nierinsufficiëntie, hypercalciëmie, infecties), intracraniele overdruk. Daar waar mogelijk, geniet een etiologische behandeling de voorkeur (46). Verschillende receptoren zijn betrokken bij nausea en braken. Het kan, omwille van deze grote variëteit aan oorzakelijke mechanismen, noodzakelijk zijn verschillende klassen farmaca te combineren (32, 45). Nausea en braken ten gevolge van opioïdgebruik, kunnen behandeld worden met metoclopramide (10mg/6u per os, rectaal, IV), domperidon (20mg/6u per os, rectaal) of haloperidol (1.5mg/12u per os of 5mg/24u subcutaan infuus) (32). Over de doeltreffendheid van domperidon bestaat er geen duidelijkheid en haloperidol werd voor deze indicatie niet bestudeerd in een RCT (26). Bij

nausea en braken ten gevolge van metabole oorzaken, zoals nierinsufficiëntie en hypercalciëmie, is de voorkeursbehandeling haloperidol. Bij functionele gastroparese zijn metoclopramide of domperidon eerste keuzepreparaten. Bij verhoogde intracraniale druk is dexamethason aangewezen. Bij vestibulair lijden wordt cyclizine (150mg/24h sc) voorgeschreven (46). Bij darmobstructie kan cyclizine, hyoscine butylbromide (40-100mg/24 uur subcutaan), octreotide (300-1000µg/24uur subcutaan) of ondansetron (8-24mg/24uur per os, iv, sc) gegeven worden (32).

Implicaties voor de praktijk: Nausea en braken zijn multicausaal en vergen intensieve investigatie alvorens een geneesmiddel wordt opgestart. Indien opioïden werden opgestart, moet nagekeken worden of er een dosisaanpassing mogelijk is. Als tweede optie kan opstarten van metoclopramide gunstig zijn. Indien geen opioïden werden opgestart, moet nagegaan worden of er een functionele gastroparese, (sub)obstructie, metabole oorzaak, verhoogde intracraniale druk of vestibulair lijden is.

4.2.2.2.2. *Obstipatie*

Obstipatie is een veelvoorkomend probleem in de geriatrie. Oorzaken zijn velerlei: immobiliteit, geringe vochtinname, algemene zwakte, obstructie, hypercalciëmie of hypokaliëmie, medicatie (32). Gevolgen zijn pijn en ongemak, urinaire problemen, overflow-diarree, fecale incontinentie, en indien ernstig verwardheid en rusteloosheid (32).

Heel wat preparaten zijn voorhanden, arbitrair ingedeeld in stimulantia, osmotische agentia, bulkvormers en preparaten die de stoelgang zachter maken. De therapeutische keuze is afhankelijk van de bevindingen bij rectaal toucher. Indien het rectum vol met faecalomen zit, dienen deze manueel verwijderd te worden, eventueel na toediening van glycerinesuppositoria. Indien het rectum vol zachte stoelgang zit, wordt bisacodyl (peristaltiek stimulerend) per os toegediend. Indien er geen stoelgang in het rectum zit, wordt bisacodyl gecombineerd met sorbitol (osmotisch laxativum) (46). Bij intestinale obstructie wordt morfine in combinatie met haloperidol en butylhooscine aanbevolen (26).

Implicaties voor de praktijk: Bij constipatie is een grondig klinisch onderzoek noodzakelijk, eventueel aangevuld met een RX abdomen. Voorkeurspreparaten zijn glycerinesuppositoria, sorbitol en bisacodyl. Bij intestinale obstructie wordt morfine in combinatie met haloperidol en butylhooscinebromide aanbevolen.

4.2.2.2.3. *Diarree*

Diarree treedt minder frequent op dan constipatie. Er dient steeds gezocht te worden naar de oorzaak alvorens medicatie op te starten. Verschillende oorzaken bieden een verklaring voor diarree: iatrogeen (onjuist gebruik van laxativa, antibiotica, antacida, NSAID's, ijzerpreparaten, colchicine, chemo-en radiotherapie), fecale impactie, tumoren (32).

Gezien het niet te verwaarlozen risico op deshydratatie, is een verhoogde vochtinname is geïndiceerd. Meestal is de diarree zelflimiterend en dient slechts zelden een behandeling opgestart te worden (32).

Implicaties voor de praktijk: Bij diarree is een adequaat vochtbeleid primordiaal. Medicatie is zelden nodig.

4.2.2.2.3. Respiratoir stelsel

4.2.2.2.3.1. *Dyspnoe*

Ademnood heeft een prevalentie van 40-80% in de palliatieve setting en is multicausaal. Daar waar mogelijk, dient een etiologische behandeling opgestart te worden (antibiotica bij pneumonie, diuretica bij decompensatio cordis) (32).

Initieel dient een proefbehandeling met bronchodilatoren opgestart te worden, gezien de mogelijkheid van een reversibele bronchoconstrictie. Hierbij kan geopteerd worden voor het β -mimeticum salbutamol (2.5-5mg/6uur met voorzetkamer) of anticholinergica zoals ipratropiumbromide (250-500 μ g met voorzetkamer), evt. in combinatie met salbutamol. Verder wordt matige tot ernstige dyspnoe wordt behandeld met opioïden per os (morphine 2.5mg indien nodig of om de 4 uur) of subcutaan. Morfine vertraagt de hyperactieve ademhaling door de respons op hypoxie en hypercapnie te reduceren waardoor een meer efficiënte ademhaling bewerkstelligd wordt. De angstige patiënt dient tevens benzodiazepines te krijgen om hyperventilatie en angst voor verstikking te onderdrukken. Hiervoor kan een middellangwerkend benzodiazepine opgestart worden. Benzodiazepines hebben echter geen plaats bij de behandeling van dyspnoe bij COPD of gevorderd carcinoom (86). Cannabinoïden, zoals nabilon (0.1-0.2mg per os/6u) kunnen gegeven worden aan zeer angstige, therapieresistente patiënten zonder lever-of hartlijden (32). Zuurstoftoediening in de afwezigheid van hypoxie heeft in de terminale fase vaak geen fysiologisch nut maar wel een psychologisch placebo-effect op patiënt en omgeving (86). Bij gevorderd hart-of longlijden kan zuurstof zinvol zijn bij hypoxie of pulmonale hypertensie (46).

Implicaties voor de praktijk: Bij dyspnoe moet steeds gepoogd worden de etiologie te achterhalen. Behandelingsopties zijn: bronchodilatoren, opioïden, benzodiazepines en cannabinoïden. Zuurstof wordt enkel toegediend omwille van het psychologisch effect.

4.2.2.2.3.2. *Excessieve respiratoire secreten ‘doodsreutel’*

Door veranderingen in het bewustzijn en verzwakking slagen patiënten er vaak niet in de bovenste luchtwegsecreten op te hoesten, waardoor een luide, rochelende ademhaling optreedt. Dit wordt door de patiënt meestal niet als een last ervaren, echter wel door de omgeving (81). Uit verschillende RCT's (een cochrane systematische review van 4 studies die voldeden aan de inclusiecriteria) is bovendien gebleken dat geen enkele farmacologische interventie superieur is ten opzichte van een placebo. Ondanks het gebrek aan evidentie blijven de hieronder vermelde therapeutische opties de standaard, omwille van het psychologisch effect op de omgeving, die tevens ervan verzekerd moet worden dat deze secreten in de hypopharynx niet zullen leiden tot ademnood of verstikking (88).

Initieel kan men proberen de patiënt zo te positioneren dat secreten opgehoest kunnen worden, later kan men overgaan tot oppervlakkig wegzuigen van de secreten. Farmacologisch kan scopolamine (hyoscinehydrobromide, 0.4-0.6mg/4-8uur subcutaan) soelaas bieden (46). Dit kan leiden tot sedatie en confusie door passage van de BBB. In dat geval kan glycopyrronium-bromide (0.2mg onmiddellijke toediening of 0.6-1.2mg/24u via subcutaan infuus) gegeven worden, maar dit is duurder (32, 81). Tevens is het mogelijk atropine oogdruppels per os toe te dienen of hyoscine butylbromide. Er kon geen verschil in werkzaamheid aangetoond worden tussen atropine, scopolamine en hyoscine butylbromide. Daarenboven werd een gunstig effect slechts gerapporteerd in 37-42% van de gevallen (88).

Implicaties voor de praktijk: Geruststelling van de patiënt en diens omgeving is het belangrijkste. Niet-farmacologische interventies verdienen de voorkeur. Eventueel kan overgegaan worden tot scopolamine, atropine of hyoscine butylbromide.

4.2.3. *CASUÏSTIEKE TOEPASSING VAN DE HUIDIGE EVIDENTIE*

Tijdens de stage in het AZ St. Rembert Torhout werd een casus geselecteerd. Onderstaand een korte weergave van de casusbespreking, die in zijn volledigheid kan teruggevonden worden in bijlage 12.

Een vrouwelijke 85-jarige patiënte met een belangrijke cardiovasculaire voorgeschiedenis (VKF waarop CVA), schildklierlijden en een Parkinson-plus syndroom met belangrijke slikproblematiek, wordt getransfereerd vanuit haar verblijfplaats (het woonzorgcentrum) naar

het ziekenhuis met een vermoeden van aspiratiepneumonie. Deze patiënte is volledig bed- en zetelgebonden en weinig tot niet aanspreekbaar. De medicatielijst toont 13 medicijnen die op heden worden ingenomen. In ieder geval kan geadviseerd worden om het diureticum (patiënte is hypotensief), de statines en acetylcysteïne stop te zetten. Het gebruik van laxativa moet gejustificeerd worden op basis van een abdominaal onderzoek of rectaal toucher. De Parkinsonmedicatie die 5 toedieningen per dag vereist bij een gekende slikproblematiek, moet in twijfel getrokken worden. In de laatste 48 uur kan alvast medicatie met een preventief karakter stopzetten. Dit geldt zeker en vast voor vitamine D en calcium, en met moet zich afvragen of de β -blokker, digoxine, orale anticoagulantia en levothyroxine bijdragen tot het dagelijks comfort van deze patiënte. Wat betreft comforttherapie, kan zeker paracetamol opgestart worden. De slaapmedicatie, die reeds bij opname ingenomen werd, mag geenszins gestopt worden.

5. DISCUSSIE

Om discussiegewijs te besluiten, worden drie essentiële vraagstukken behandeld die de fundamentele vormen van deze systematische review. Verder wordt een antwoord op de onderzoeksvraag geformuleerd en worden aanbevelingen voorgesteld die in de toekomst kunnen bijdragen tot het zinvol voorschrijven van medicatie in de laatste levensfase bij de oudere, gebaseerd op wetenschappelijke evidentie. Tot slot worden de tekortkomingen van deze scriptie aan de kaak gesteld.

Drie essentiële vraagstukken

Een eerste vraagstuk situeert zich op het maatschappelijk macro-niveau: we merken dat het aantal chronische aandoeningen doorheen de levensloop accumuleert, waardoor het gros van de gezondheidszorguitgaven te situeren is binnen de oudste subgroep. Dit terwijl de draagkracht van de beroepsactieve bevolking zienderogen slinkt. De financiële repercussies die deze vergrijzingsgolf met zich meebrengt, zullen ongetwijfeld een belangrijke uitdaging vormen in de toekomst (1, 2, 4).

Ten tweede merken we op micro-niveau dat de identificatie van de kwetsbare geriatrische patiënt geen sinecure is vanwege het gebrek aan uniforme en allesomvattende definities. Zo vormt de incongruentie tussen chronologische en fysiologische leeftijd, met daarenboven een niet te miskennen heterogeniteit met interindividuele variatie, een eerste struikelblok. Voorts is het belangrijk om de meest kwetsbare subgroep binnen de ouderen, die drager is van het ‘frailty syndroom’, zo snel mogelijk te (h)erkennen en te signaleren. Frailty wordt immers geassocieerd met een slechte prognose en hoge mortaliteit (10). Daarnaast blijkt tevens dat een compleet nieuwe en gevalideerde set aan referentiewaarden noodzakelijk is. Des te meer daar er reeds aangetoond werd dat men voor bloeddruk, glycemie en lipidenprofiel minder strikte waarden moet nastreven in de oudere populatie (57, 58, 65, 77). Hier geldt immers de paradox van de inverse epidemiologie, waarbij bij ouderen hogere waarden beter lijken in het kader van functionele onafhankelijkheid en levensduur (72). In de toekomst zal het dus belangrijk zijn om een identificatietool voor de oudere in de laatste levensfase te operationaliseren, die rekening houdt met onder meer de fysiologische leeftijd, comorbiditeit, kwetsbaarheid, polyopathie, polyfarmacie en bovenal heterogeniteit.

Een derde vraagstuk omhelst het farmacotherapeutisch beleid in de laatste levensfase waarbij de focus ligt op het stopzetten van medicatie in de laatste levensfase en het opstarten van medicatie in de laatste 48 uur.

Wat betreft het stopzetten van medicatie in de laatste levensfase, kon voor de bestudeerde medicatie teruggevonden worden dat dit in geselecteerde gevallen vaak succesvol was. Er werd vastgesteld dat nitraten, diuretica, antihypertensiva, statines, aspirine, antipsychotica, antidepressiva, cholinesterase-inhibitoren, laxativa, protonpompinhibitoren, antidiabetica en bisfosfonaten in bepaalde gevallen konden worden stopgezet. Wanneer men zich de kritische vraag stelt waarom dit in de praktijk zo weinig gebeurt (cfr. de hoge percentages van onoordeelkundig voorschrijfgedrag) (16), kan men hiervoor twee verklaringen formuleren. Ten eerste blijkt uit een studie waarbij artsen werden geïnterviewd, dat bijna de helft van de artsen zich realiseert dat ze overbehandelen bij de patiënt in de laatste levensfase. De belangrijkste redenen die werden aangehaald, zijn overmatig belang hechten aan de autonomie van de patiënt, medelijden hebben met de familie, willen voldoen aan de wensen van de familie, angst, het vermijden van de dood en het niet durven stopzetten van een (al dan niet) goed getolereerd geneesmiddel dat voorheen werd opgestart door een collega (35). Ten tweede is er een schrijnend gebrek aan concrete wetenschappelijk evidentie met betrekking tot dit vraagstuk waardoor het stopzetten van geneesmiddelen moeilijk justifybaar is op basis van dergelijke wetenschappelijke evidentie.

Wat betreft het opstarten van medicatie in de laatste 48 uur, konden tevens belangrijke hiaten gevonden worden in de wetenschappelijke evidentie. De specifieke setting laat immers, omwille van ethische bezwaren, geen conventioneel gecontroleerd onderzoek toe onder vorm van een RCT. Artsen zien zich bijgevolg genoodzaakt te handelen op empirische basis, op basis van de mening van een expert of door extrapolatie van resultaten uit een andere klinische setting (bijvoorbeeld oncologische setting) (26). Toch werd gepoogd om op basis van de informatie die vandaag de dag voorhanden is, aanbevelingen te formuleren voor de behandeling van delirium, angst, pijn, insomnia, obstipatie en diarree, dyspnoe en excessieve respiratoire secreten. Men kan zich hier de kritische vraag stellen of bij het opstarten van dergelijke pijn-en symptoomcontrole, met als intentie het waken over het comfort van de patiënt, dit comfort van de patiënt überhaupt verzekerd wordt. In een studie, die deze problematiek aan de kaak stelt, wordt inderdaad vermeld dat in de laatste 48 uur vaak geen of onvoldoende controle is van respiratoire problemen, pijn en agitatie (89).

De toekomst in een notendop

Gedurende dit onderzoek werd duidelijk dat er een gebrek aan evidentie heerst voor geneesmiddelengebruik bij de ouderen, daar waar de nood net het hoogst is (43, 66). De complexiteit van deze scriptie bestaat erin dat dit gebrek aan evidentie het volledige spectrum van voorschrijven in de laatste levensfase behelst: er is weinig onderzoek naar het gebruik van geneesmiddelen bij ouderen tout court, waardoor een kritische reflectie over het stopzetten of opstarten van medicatie, die al dan niet geïndiceerd was, een moeilijke evenwichtsoefening blijkt. Dit gebrek aan evidentie kan verklaard worden door het feit dat er een belangrijke ondervertegenwoordiging is van ouderen, en dan vooral de groep van uitermate kwetsbare ouderen, in klinische trials, wat leidt tot off-label voorschrijfgedrag (6, 86). De redenen aangehaald voor deze exclusie zijn onder andere de leeftijd an sich, polyopathie, polyfarmacie en een hoge kwetsbaarheid (6, 66). Daarenboven zijn studies vaak gericht op de effectiviteit van één geneesmiddel in een homogene studiegroep met één enkele aandoening. De ziektegerichte richtlijnen die hieruit voortvloeien, worden vaak noodgedwongen gecombineerd om de oudere met comorbiditeit te benaderen. De langetermijnvoordelen en eventueel nadelige effecten bij een combinatie van verschillende behandelingen bij polyopathie zijn echter minder duidelijk (19). Als gevolg hiervan zien artsen zich genoodzaakt om te handelen op empirische basis, naar mening van een expert of op basis van gegevens geëxtrapolerd uit studies met een compleet andere, veelal jonge en gezonde doelpopulatie (53). De vigerende rigide focus op een vitale populatie gekenmerkt door monomorbiditeit is bijgevolg moeilijk hanteerbaar in de geriatrische setting. Dit vraagt met nadruk om een realistische herziening van de huidige methodologie, waarbij de klemtoon ligt op een flexibele en patiëntgerichte focus, die in staat is om complexiteit in te bouwen.

In de PREDICT studie (increasing the participation of the elderly in clinical trials) werd bovenstaande problematiek reeds geïdentificeerd door de visie van patiënt en arts hieromtrent in kaart te brengen (90). Ook de ICH (The International Conference on Harmonisation of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use) topic E7 reikt een aantal handvaten aan voor de ideale studieopzet in de geriatrische setting (91). Zo stelt men voor dat er bij geneesmiddelenonderzoek voor pathologie die ook - maar niet alleen - voorkomt bij de geriatrische patiënt, minstens 100 ouderen geïnccludeerd worden in fase II en III van het onderzoek om op die manier mogelijks klinisch belangrijke verschillen te detecteren. Tevens wordt hier geopperd om rekening te houden met verschillende leeftijdscategorieën (bv. <65, 65-74, 75-84, en >85). Dit beantwoordt aan de reeds

aangehaalde discrepantie tussen chronologische en fysiologische leeftijd en toont ook aan dat het weinig zinvol is om een afkappunt voor ‘de oudere’ te definiëren. Daarnaast dienen, in het licht van een gewijzigde farmacokinetiek en -dynamiek, leeftijdsgerelateerde veranderingen, die niet toe te schrijven zijn aan een gewijzigde nier-en/of leverfunctie of gewichtsdaling, genoteerd te worden. Voorts dient polyopathie, polyfarmacie en ‘frailty’ in rekening gebracht te worden. Na de selectieprocedure voor inclusie, is het noodzakelijk om een kosten-baten balans op te maken met specifieke aandacht voor de gevoeligheid voor bijwerkingen, evaluatie van cognitieve functie, evenwicht en vallen, urineretentie/incontinentie, gewichtsverlies en sarcopenie (6, 91). Het risico op commerciële belangenvermenging en publicatiebias kan worden vermeden door deze studies te laten financieren door de overheid, daar de overheid ook de kost draagt van de volksgezondheid (66).

Door het uitvoeren van dergelijke studies bekomt men aanbevelingen voor medicatiegebruik in de laatste levensfase, waarbij duidelijkheid geschept wordt omtrent geschiktheid, veiligheid, effectiviteit (en eventueel kostprijs). Deze vaak zuiver farmacologische aanbevelingen, kunnen gezien worden als een leidraad voor rationeel en klinisch effectief voorschrijfgedrag.

Om te komen tot zinvol voorschrijfgedrag echter, kunnen deze niet los worden gezien van een aantal zinvolheidsvragen en het klinisch oordeel van de arts, in onderling overleg met de patiënt (vertegenwoordiger). Op die manier kunnen prioriteiten gesteld worden in het belang van de patiënt en diens levenskwaliteit. In bijlage 11 wordt daarom voorgesteld hoe de benadering van de geriatrische patiënt in praktijk kan gebracht worden door middel van een stappenplan. Men vertrekt hierbij vanuit de identificatie van de patiënt met tevens het doorvoeren van een CGA. Om te eindigen wordt het farmacotherapeutisch behandelplan opgesteld, waarbij rekening wordt gehouden met de aangepaste START/STOPP criteria en de twee flow-charts voor het stopzetten (‘stop most, reduce dose’) van geneesmiddelen in de laatste levensfase of het opstarten (‘start low, go slow’) van geneesmiddelen in de laatste 48 uur. Continue follow-up en monitoring is cruciaal op vaste tijdstippen of sleutelmomenten. Dit niet alleen om bijwerkingen te detecteren (12, 27), maar ook omwille van de graduele verschuivingen binnen het voorschrijfmodel: de resterende levensverwachting en doel van de zorg veranderen immers doorheen de tijd (40). Door dit 4-fasenplan in gedachten te houden, kan men een verschuiving van een ziekte-gerichte naar een holistische visie, van polyfarmacie naar oligofarmacie en tot slot van een gefragmenteerde naar een totale zorg bewerkstelligen.

Concluderend mogen we stellen dat toekomstig onderzoek zich dient toe te spitsen op het opstellen van werkbare definities gezien het huidige gebrek hieraan. Door de doelgroep

nauwkeurig af te bakenen met objectieve maatstaven, kan op een correcte wijze een onderzoekspopulatie voor verder onderzoek geselecteerd worden. Vervolgens is het zo dat voor zowel wat betreft het stopzetten als het opstarten van medicatie in de laatste levensfase, het voor het gros van de geneesmiddelen voorlopig tasten in het duister is. Als antwoord hierop dienen er ethisch verantwoorde studies georganiseerd te worden bij de oudere in de laatste levensfase voor het opstarten en stopzetten van geneesmiddelen. Dankzij de evidentie die voortvloeit uit dergelijke studies kunnen immers voorschrijfcriteria opgesteld worden. Deze dienen gezien te worden als een primair vertrekpunt en niet als een eindpunt, en kaderen best binnen een specifiek farmacotherapeutisch behandelplan en een algemeen behandelplan waarin individueel maatwerk naar voor geschoven wordt. Tal van criteria en richtlijnen (bv. Beers, START/STOPP) werden reeds voorgesteld, maar desalniettemin biedt geen enkele van deze volledigheid of internationaal toepasbare rechtlijnigheid. Vanuit de bevindingen uit de literatuur, werden de STOPP/START criteria aangevuld. Het aanreiken van een gunstig alternatief (STOPP) of therapeutische eerste keuze (START) is onontbeerlijk, waardoor mogelijks de beslissing van de behandelende clinicus vereenvoudigd wordt (Bijlage 10).

Beperkingen van het eigen onderzoek

De wetenschappelijk meest gefundeerde methodologie om een antwoord te bieden op de onderzoeksvraag bestaat uit RCT's zonder beperkingen of observationele studies met sterk overtuigende evidentie. Dergelijke studie heeft volgens het GRADE-systeem een hoge graad van evidentie (bewijskracht) en kent een sterke aanbeveling indien de voordelen duidelijk de nadelen of risico's overtreffen, en indien de richtlijn kan worden toegepast bij de meeste patiënten in de meeste omstandigheden (graad 1A).

De geconsulteerde literatuur in deze scriptie bestaat uit RCT's en observationele studies (longitudinale studies en expert opinions). Er werd echter ook grijze literatuur geraadpleegd, wegens gebrek aan heldere evidentie en rechtlijnigheid uit deze studies (92). De toepassing van het GRADE systeem op deze scriptie, brengt dan ook een aantal moeilijkheden en vraagstukken met zich mee. Niet zozeer op de gehanteerde artikels an sich, maar wel op de gehanteerde artikels in combinatie met de beoogde onderzoeksdoelgroep binnen deze scriptie. Zo geeft, volgens dit GRADE-systeem, het niveau van bewijskracht aan in welke mate men mag aannemen dat het onderliggend studiemateriaal van voldoende kwaliteit is om een aanbeveling te formuleren. Zoals reeds gestipuleerd, is het echter zo dat het gehanteerde onderliggend studiemateriaal vaak een andere, meer vitale populatie bestudeert dan beoogd in deze scriptie, alsook dat er zelden rekening wordt gehouden met comorbiditeit en

polyfarmacie. Daarenboven worden resultaten van RCT's en longitudinale, observatie studies meer dan eens gebundeld in één enkele conclusie, wat het vanuit methodologische opzet moeilijk maakt een onderbouwde graad van evidentie toe te kennen aan de geformuleerde implicaties voor de praktijk. Vervolgens geeft de sterkte van aanbeveling aan of het toepassen van de onderzochte richtlijn meer kwaad dan goed aanricht bij de onderzochte populatie. Tijdens het bestuderen van de implicaties van de praktijk baseert men zich echter vaak op studies met een beperkte follow-up waardoor de potentiële voordelen op lange termijn minder duidelijk zijn. Als gevolg hiervan kan het noodgedwongen gebruik maken van datamateriaal, dat zich toespitst op verschillende settings (ziekenhuis, woonzorgcentrum, ambulante), verschillende leeftijdscategoriën (variërend van 65-jarigen tot 80-plussers), verschillende patiëntkenmerken en sterk uiteenlopende studieopzet beschouwd worden als een tekortkoming bij de totstandkoming van deze scriptie. Het distilleren van dergelijke heterogene informatie leidt tot een amalgaam van niet gevalideerde aanbevelingen met een gebrekkige directheid van bewijs. Tevens is het zo dat, om te komen tot kwalitatief zinvol voorschrijfgedrag, klinische praktijkervaring - die voorlopig ontbreekt - onontbeerlijk is. Toch werd getracht bij 'Implicaties voor de praktijk' om een zo accuraat mogelijke aanbeveling te formuleren, zowel wat betreft stopzetten als opstarten van medicatie.

6. REFERENTIELIJST

1. Federale Overheidsdienst Economie. Dossier levensverwachting: De kaap van 80 jaar overschreden Brussel: FOD Economie, KMO, Middenstand en Energie, 2013.
2. Duyck J, Englert M, Masure L, Paul JM. Bevolkingsvooruitzichten 2012-2060. Brussel: Federaal Planbureau, 2013.
3. World Health Organisation. World health organisation (who) 2014 [cited 2013 19 juni]. Available from: <http://www.who.int/healthinfo/survey/ageingdefnolder/en/>.
4. Van Damme B. Het grijze goud Roularta Books; 2010. Available from: http://www.itinerainstitute.org/sites/default/files/books/pdf/itiner_a_binnen_nl_def_hr1.pdf.
5. Stegemann S, Ecker F, Maio M, Kraahs P, Wohlfart R, Breitzkreutz J, et al. Geriatric drug therapy: Neglecting the inevitable majority. AGEING RESEARCH REVIEWS 2010;9(4):384-398.
6. Cho S, Lau SWJ, Tandon V, Kumi K, Pfuma E, Abernethy DR. Geriatric drug evaluation. ARCHIVE OF INTERNAL MEDICINE 2011;171(10):937-940.
7. Wou F, Conroy S. The frailty syndrome. MEDICINE 2013;41(1):13-15.
8. Fried LP, Tangen CM, Walston J, Newman AB, Hirsch C, Gottdiener J, et al. Frailty in older adults: Evidence for a phenotype. THE JOURNALS OF GERONTOLOGY SERIES A, BIOLOGICAL SCIENCES AND MEDICAL SCIENCES 2001;56(3):146-156
9. Rockwood K, Song X, MacKnight C, Bergman H, Hogan DB, McDowell I, et al. A global clinical measure of fitness and frailty in elderly people. CANADIAN MEDICAL ASSOCIATION JOURNAL 2005;173(5):489-495.
10. Clegg A, Young J, Iliffe S, Rikkert MO, Rockwood K. Frailty in elderly people. LANCET 2013;381(9868):752-762.
11. Gill TM, Gahbauer EA, Han L, Allore HG. Trajectories of disability in the last year of life. NEW ENGLAND JOURNAL OF MEDICINE 2010;362(13):1173-1180.
12. Petrovic M, van der Cammen T, Onder G. Adverse drug reactions in older people. DRUGS AGING 2012;29(6):453-462.
13. Mangoni AA, Jackson SHD. Age-related changes in pharmacokinetics and pharmacodynamics: Basic principles and practical applications. BRITISH JOURNAL OF CLINICAL PHARMACOLOGY 2003;57(1):6-14.
14. Turnheim K. When drug therapy gets old: Pharmacokinetics and pharmacodynamics in the elderly. EXPERIMENTAL GERONTOLOGY 2003;38(8):843-853.
15. Page RL, Linnebur SA, Bryant LL, Ruscin JM. Inappropriate prescribing in the hospitalized elderly patient: Defining the problem, evaluation tools, and possible solutions. JOURNAL OF CLINICAL INTERVENTIONS IN AGING 2010;5:75-87.
16. Gallagher P, Barry P, O'Mahony D. Inappropriate prescribing in the elderly . JOURNAL OF CLINICAL PHARMACY AND THERAPEUTICS 2007;32(2):113-121.
17. Marengoni A, Angleman S, Melis R, Mangialasche F, Karp A, Garmen A, et al. Aging with multimorbidity: A systematic review of the literature. AGEING RESEARCH REVIEWS 2011;10(4):430-439.
18. Elsayy B, Higgins KE. The geriatric assessment. AMERICAN FAMILY PHYSICIAN 2011;83(1):48-56.
19. Tinetti ME, Bogardus ST, Agostini J. Potential pitfalls of disease-specific guidelines for patients with multiple conditions. NEW ENGLAND JOURNAL OF MEDICINE 2004;351(27):2870-2874.
20. Formiga F, Ferrer A, Sanz H, Marengoni A, Alburquerque J, Pujol R, et al. Patterns of comorbidity and multimorbidity in the oldest old: The octabaix study. EUROPEAN JOURNAL OF INTERNAL MEDICINE 2013;24(1):40-44.
21. Victor CR. Ageing, health and care. Bristol (UK): The Policy Press; 2010.
22. Hajjar ER, Cafiero EC, Hanlon JT. Polypharmacy in elderly patients. AMERICAN JOURNAL OF GERIATRIC PHARMACOTHERAPY 2007;5(4):345-351.
23. Garfinkel D, Zur-Gil S, Ben-Israel J. The war against polypharmacy: A new cost-effective geriatric-palliative approach for improving drug therapy in disabled elderly people. THE ISRAEL MEDICAL ASSOCIATION JOURNAL 2007;9(6):430-434.
24. Rose B. Uptodate 2014 [cited 2014 21 februari]. Available from: <http://www.uptodate.com>.
25. Iyer S, Naganathan V, McLachlan A. Medication withdrawal trials in people aged 65 years and older. A systematic review. DRUGS AGING 2008;25(12):1021-1031.
26. Farmaka. Wzc formularium 2013: Leidraad bij het rationeel voorschrijven van geneesmiddelen bij ouderen. Christiaens T, Decat H, Lannoy J, Leunckens I, Staessen W, Van Elsen J, et al., editors. Gent Verhofstadt, K.; 2013.

27. Pirmohamed M, James P, Meakin S, Green C, Scott AK, JWalley T, et al. Adverse drug reactions as cause of admission to hospital: Prospective analysis of 18 820 patients. *BRITISH JOURNAL OF MEDICINE* 2004;329:15.
28. Vander stichele RH, Van de Voorde C, Elseviers MM, Verrue C, Soenen K, Smet M, et al. Medication use in rest and nursing homes in Belgium. Brussels: Health Services Research (HSR), 2006.
29. Universitair Medisch Centrum Utrecht. Verschil palliatieve en terminale zorg 2010 [cited 2013 10 oktober]. Available from: <http://www.umcutrecht.nl/subsite/cancercenter/Patienten/Palliatieve-zorg/Verschil-palliatieve-en-terminale-zorg.htm>.
30. Lynn J, Adamson DM. Living well at the end of life. Adapting health care to serious chronic illness in old age. Washington Rand Corporation; 2003. Available from: <http://www.rand.org/>
31. Nederlandse Vereniging voor Klinische Geriatrie (NVKG). De richtlijn 'comprehensive geriatric assessment'. 2010 [cited 2013 1 april]. Available from: [http://www.vmszorg.nl/_library/5502/Richtlijn Comprehensive geriatric assessment.pdf](http://www.vmszorg.nl/_library/5502/Richtlijn%20Comprehensive%20geriatric%20assessment.pdf).
32. Watson M, Lucas C, Hoy A, Wells J. Oxford handbook of palliative care. 2nd ed. Oxford: Oxford University Press; 2009.
33. Schiff GD, Galanter WL, Duhig J, Lodolce AE, Koronkowski MJ, Lambert BL. Principles of conservative prescribing. *ARCHIVE OF INTERNAL MEDICINE* 2011;171(16):1433-1440.
34. Holmes HM, Hayley DC, Alexander GC, Sachs GA. Reconsidering medication appropriateness for patients late in life. *ARCHIVE OF INTERNAL MEDICINE* 2006;166(6):605-609.
35. Jecker NS. Medical futility and care of dying patients. *WESTERN JOURNAL OF MEDICINE* 1995;163:287-291.
36. Steinhäuser KE, Christakis NA, Clipp EC, McNeilly M, McIntyre L, Tulsky JA. Factors considered important at the end of life by patients, family, physicians, and other care providers. *JOURNAL OF THE AMERICAN MEDICAL ASSOCIATION* 2000;284(19):2476-2482.
37. Dovjak P. Tools in polypharmacy. Current evidence from observational and controlled studies. *ZEITSCHRIFT FÜR GERONTOLOGIE UND GERIATRIE* 2012 Aug;45(6):468-472.
38. 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):173-184.
39. Hanlon JT, Schmader KE, Samsa GP, Weinberger M, Uttech KM, Lewis IK, et al. A method for assessing drug therapy appropriateness. *JOURNAL OF CLINICAL EPIDEMIOLOGY* 1992;45(10):1045-1051.
40. Holmes HM. Rational prescribing for patients with a reduced life expectancy. *CLINICAL PHARMACOLOGY AND THERAPEUTICS* 2009;85(1):103-107.
41. Stone MJ. Goals of care at the end of life. *BAYLOR UNIVERSITY MEDICAL CENTER PROCEEDINGS* 2001;14(2):134-137.
42. Molist Brunet N, Sevilla-Sánchez D, Amblàs Novellas J, Codina Jané C, Gómez-Batiste X, McIntosh J, et al. Optimizing drug therapy in patients with advanced dementia: A patient-centered approach. *EUROPEAN GERIATRIC MEDICINE* 2014;5(1):66-71.
43. Le Couteur DG, Ford GA, McLaclan AJ. Evidence, ethics and medication management in older people. *JOURNAL OF PHARMACY PRACTICE AND RESEARCH* 2010;40(2):148-152.
44. Verweij MF, Kortmann FA. Abstineren: Argumentatie voor staken of afzien van levensverlengend handelen. *NEDERLANDS TIJDSCHRIFT VOOR GENEESKUNDE* 1999;143(3):145-148.
45. Belgisch Centrum voor Farmacotherapeutische Informatie. Gecommentarieerd geneesmiddelenrepertorium 2014 [cited 2014 30 maart]. Available from: <http://www.bcfi.be/GGR/Index.cfm?ggrWelk=MAIN>.
46. Sturtewagen JP. Palliatieve zorg. Geneesmiddelenbrief. 2009.
47. Zhan C, Sangl J, Bierman A, Miller M, Friedman B. Potentially inappropriate medication use in the community-dwelling elderly. Findings from the 1996 medical expenditure panel survey. *JOURNAL OF THE AMERICAN MEDICAL ASSOCIATION* 2001;286(22):2823-2829.
48. American Geriatrics Society Beers Criteria Update Expert Panel. American geriatrics society updated beers criteria for potentially inappropriate medication use in older adults. *JOURNAL OF AMERICAN GERIATRICS SOCIETY* 2012;60(4):616-631.
49. 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):632-638.
50. Gallagher P, O'Mahony D. Stopp (screening tool of older persons' potentially inappropriate prescriptions): Application to acutely ill elderly patients and comparison with beers' criteria. *AGE AGEING* 2008;37(6):673-679.

51. Vermeulen Windsant- van den Tweel AMA, Verduijn MM, Derijks HJ, van Marum RJ. Detectie van ongeschikt medicatiegebruik bij ouderen. *NEDERLANDS TIJDSCHRIFT VOOR GENEESKUNDE* 2012;156:1-8.
52. O'Mahony D, Gallagher P, Ryan C, Byrne S, Hamilton H, Barry P, et al. Stopp & start criteria: A new approach to detecting potentially inappropriate prescribing in old age. *EUROPEAN GERIATRIC MEDICINE* 2010;1(1):45-51.
53. Garfinkel D, Mangin D. Feasibility study of a systematic approach for discontinuation of multiple medications in older adults. *ARCHIVE OF INTERNAL MEDICINE* 2010;170(18):1648-1654.
54. Gillebert TC. *Cursus cardiologie*. Gent: Universiteit Gent; 2013. p. 53-85.
55. George J, Kitzis I, Zandorf D, Golovner M, Shapira I, Laniado S, et al. Safety of nitrate withdrawal in angine-free and hemodynamically stable patients with coronary artery disease. *CHEST* 2003;124(5):1652-1657.
56. Wehling M. Morbus diureticus in the elderly: Epidemic overuse of a widely applied group of drugs. *JOURNAL OF THE AMERICAN MEDICAL DIRECTORS ASSOCIATION* 2013 Jun;14(6):437-442. PubMed PMID: 23510827.
57. Molander L, Lovheim H, Norman T, Nordstrom P, Gustafson Y. Lower systolic blood pressure is associated with greater mortality in people aged 85 and older. *JOURNAL OF AMERICAN GERIATRICS SOCIETY* 2008;56(10):1853-1859.
58. Sabayan B, Oleksik AM, Maier AB, van Buchem MA, Poortvliet RK, de Ruijter W, et al. High blood pressure and resilience to physical and cognitive decline in the oldest old: The leiden 85-plus study. *JOURNAL OF AMERICAN GERIATRICS SOCIETY* 2012;60(11):2014-2019.
59. Beckett NS, Peters R, Fletcher AE, Staessen JA. Treatment of hypertension in patients 80 years of age or older. *NEW ENGLAND JOURNAL OF MEDICINE* 2008;358(18):1887-1898.
60. Kostis JB, Wilson AC, Shindler DM, Cosgrove NM, Lacy CR. Persistence of normotension after discontinuation of lifestyle intervention in the trial of tone. Trial of nonpharmacologic interventions in the elderly. *AMERICAN JOURNAL OF HYPERTENSION* 2002;15(8):732-734.
61. Nelson MR, Reid CM, Krum H, Muir T, Ryan P, McNeil JJ. Predictors of normotension on withdrawal of antihypertensive drugs in elderly patients: Prospective study in second australian national blood pressure study cohort. *BRITISH JOURNAL OF MEDICINE* 2002.
62. De Lepeleire J, Mannaerts J, Beyer I, Van Den Noortgate N, Joosten E, Petrovic M. Farmacologische behandeling in het woonzorgcentrum: Rationeel gebruik van zes medicatiegroepen. *TIJDSCHRIFT VOOR GENEESKUNDE* 2014;70(1):11-17.
63. Ahmed A, Gambassi G, Weaver MT, Young JB, Wehrmacher WH, Rich MW. Effects of discontinuation of digoxin versus continuation at low serum digoxin concentrations in chronic heart failure. *THE AMERICAN JOURNAL OF CARDIOLOGY* 2007;100(2):280-284.
64. Vollrath AM, Sinclair C, Hallenbeck J. Discontinuing cardiovascular medications at the end of life: Lipid-lowering agents. *JOURNAL OF PALLIATIVE MEDICINE* 2005;8(4):876-881.
65. Petersen LK, Christensen K, Kragstrup J. Lipid-lowering treatment to the end? A review of observational studies and rcts on cholesterol and mortality in 80+-year olds. *AGE AGEING* 2010;39(6):674-580.
66. Lindley RI. Drug trials for older people. *THE JOURNALS OF GERONTOLOGY SERIES A, BIOLOGICAL SCIENCES AND MEDICAL SCIENCES* 2012;67(2):152-157.
67. Nelson MR. Study design of aspirin in reducing events in the elderly (aspree): A randomized, controlled trial. *CONTEMPORARY CLINICAL TRIALS* 2013;36(2):555-564.
68. Declercq T, Petrovic M, Azermai M, Vander Stichele R, De Sutter AI, van Driel ML, et al. Withdrawal of chronic antipsychotic drugs for behavioural and psychological symptoms in older people with dementia. *COCHRANE DATABASE OF SYSTEMATIC REVIEWS* 2013 (3).
69. Curran HV, Collins R, Fletcher S, Kee SCY, Woods B, Iliffe S. Older adults and withdrawal from benzodiazepine hypnotics in general practice: Effects on cognitive function, sleep, mood and quality of life. *PSYCHOLOGICAL MEDICINE* 2003;33(7):1223-1237.
70. Alexopoulos GS. Depression in the elderly. *LANCET* 2005;365(9475):1961-1970.
71. Wilkinson P, Izmeth Z. Continuation and maintenance treatments for depression in older people. *COCHRANE DATABASE OF SYSTEMATIC REVIEWS* 2012 (11).
72. Vermeire E. *Tijdschrift voor evidence-based medicine* 2012 [cited 2013 12 Augustus]. Available from: <http://www.minerva-ebm.be/nl/home.asp>.
73. Johansen JL, Bain KT. Discontinuing medications near the end of life: A focus on dementia medications 2011 [cited 2013 mei]. Available from: <https://http://www.hospicepharmacia.com/assets/pdf/PMM0911-with-references.pdf>.

74. Khalili H, Huang ES, Jacobson BC, Camargo CA, Jr., Feskanich D, Chan AT. Use of proton pump inhibitors and risk of hip fracture in relation to dietary and lifestyle factors: A prospective cohort study. *BRITISH JOURNAL OF MEDICINE* 2012;344:1-13.
75. Yearsley KA, Gilby LJ, Ramadas AV, Kubiak EM, Fone DL, Allison MC. Proton pump inhibitor therapy is a risk factor for clostridium difficile-associated diarrhoea. *ALIMENTARY PHARMACOLOGY AND THERAPEUTICS* 2006 Aug 15;24(4):613-619. PubMed PMID: 16907893.
76. Laheij RJF, Sturkenboom MCJM, Hassing RJ, Dieleman J, Stricker BHC, Jansen JBMJ. Risk of community-acquired pneumonia and use of gastric acid-suppressive drugs. *JOURNAL OF THE AMERICAN MEDICAL ASSOCIATION* 2004;292(16):1995-1960.
77. Kirkman SM, Briscoe VJ, Clark N, Florez H, Haas LB, Halter JB, et al. Diabetes in older adults: A consensus report. *JOURNAL OF THE AMERICAN GERIATRICS SOCIETY* 2012 Dec;60(12):2342-2356. PubMed PMID: 23106132.
78. Sjoblom P, Tengblad A, Lofgren UB, Lannering C, Anderberg N, Rosenqvist U, et al. Can diabetes medication be reduced in elderly patients? An observational study of diabetes drug withdrawal in nursing home patients with tight glycaemic control. *DIABETES RESEARCH AND CLINICAL PRACTICE* 2008;82(2):197-202.
79. Hughes BD, Harris SS, Krall EA, Dallal GE. Effects of withdrawal of calcium and vitamin d supplements on bone mass in elderly men and women. *THE AMERICAN JOURNAL OF CLINICAL NUTRITION* 2000;72:745 - 750.
80. Black DM, Schwartz AV, Ensrud KE, Cauley JA, Levis S, Quandt SA, et al. Effects of continuing or stopping alendronate after 5 years of treatment. The fracture intervention trial long-term extension (flex): A randomized trial. *JOURNAL OF AMERICAN MEDICAL ASSOCIATION* 2006;296(4):2927-2938.
81. Clary P, Lawson P. Pharmacologic pearls for end of life care. *AMERICAN FAMILY PHYSICIAN* 2009;79(12):1059-1065.
82. Deliens L, De Gendt C, D'Haene I, Meeussen K, Van den Block L, vander Stichele R. Advance care planning Brussel: Koning Boudewijnstichting, 2009.
83. Candy B, Jackson KC, Jones L, Leurent B, Tookman A, King M. Drug therapy for delirium in terminally ill adult patients: Review. *COCHRANE DATABASE OF SYSTEMATIC REVIEWS* 2012 (11).
84. LeGrand SB. Delirium in palliative medicine: A review. *JOURNAL OF PAIN AND SYMPTOM MANAGEMENT* 2012;44(4):583-594.
85. Candy B, Jackson KC, Jones L, Tookman A, King M. Drug therapy for symptoms associated with anxiety in adult palliative care patients. *COCHRANE DATABASE OF SYSTEMATIC REVIEWS* 2012 (10).
86. Cruz-Jentoft AJ, Boland B, Rexach L. Drug therapy optimization at the end of life *DRUGS AGING* 2012;29(6):511-521.
87. Hirst A, Sloan R. Benzodiazepines and related drugs for insomnia in palliative care. *COCHRANE DATABASE OF SYSTEMATIC REVIEWS* 2009 (4).
88. Wee B, Hillier R. Interventions for noisy breathing in patients near to death. *COCHRANE DATABASE OF SYSTEMATIC REVIEWS* 2008 (1).
89. Ellershaw J, Smith C, Overill S, Walker SE, Aldridge J. Care of the dying: Setting standards for symptom control in the last 48 hours of life. *JOURNAL OF PAIN AND SYMPTOM MANAGEMENT* 2001;21(1):12-17.
90. Medical Economics and Research Centre. Increasing the participation of the elderly in clinical trials [cited 2014 20 februari]. Available from: <http://www.predicteu.org/>.
91. European medicines agency. Ich topic e7 studies in support of special populations: Geriatrics questions and answers 2012 [cited 2013 11 november]. Available from: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2009/10/WC500005218.pdf.
92. Van Royen P. Grade: Een systeem om niveau van bewijskracht en graad van aanbeveling aan te geven. *HUISARTS NU* 2008;37(9):505-509.

7. BIJLAGEN

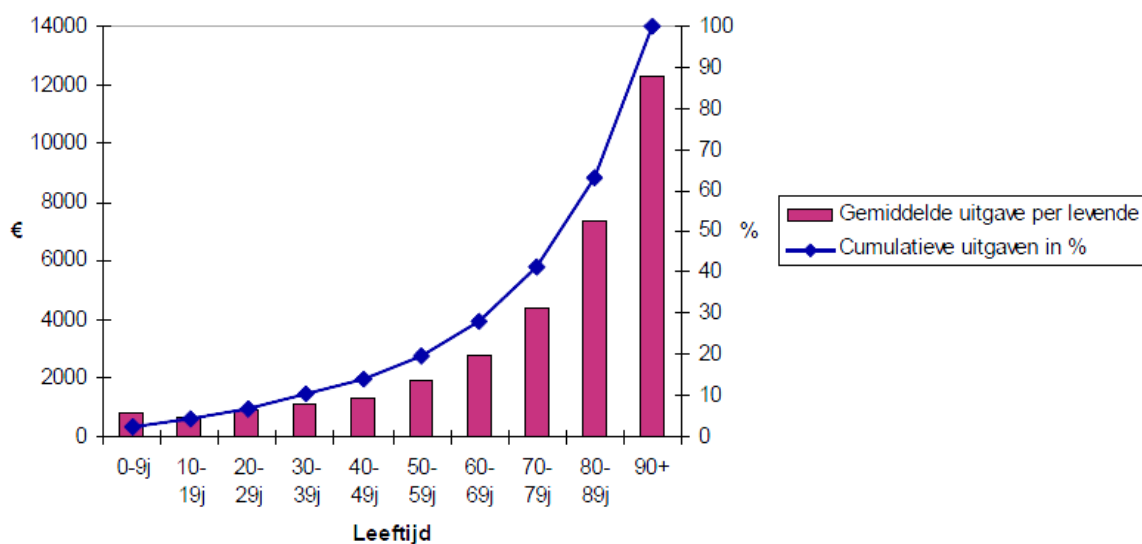
BIJLAGE 1: ALFABETISCHE LIJST MET GEBRUIKTE AFKORTINGEN

ACP	Advanced Care Planning
ACOVE	Assessing Care Of Vulnerable Elders
AD	Alzheimer Dementie
ADL	Activities of Daily Life
ADME	Absorptie, Distributie, Metabolisatie, Eliminatie
ADSEI	Algemene Directie Statistiek en Economische Informatie
ADR	Adverse Drug Reaction
ASPREE	ASPIrin in Reducing Events in the Elderly
BMD	Botmineraaldensiteit
BPSD	Behavioral and Psychological Symptoms of Dementia
BZD	Benzodiazepines
CAP	Community Acquired Pneumonia
CKS	Clinical Knowledge Summaries
COPD	Chronic Obstructive Pulmonary Disease
Cox	Cyclo-Oxygenase
CVA	Cerebrovasculair Accident
Cyp-450	Cytochroom-450 Enzymsysteem
DBP	Diastolische bloeddruk
DM	Diabetes Mellitus
DSM	Diagnostic and Statistical Manual of mental disorders
eGFR	Estimated Glomerular Filtration Rate
EPD	Elektronisch Patiëntendossier
FI	Frailty-Index
FPB	Federaal Planbureau
GEFRZ	Gastro-oesophagale refluxziekte
GP-GP	The Good Palliative-Geriatric Practice Algorithm
HF	Hartfalen
HYVET	HYpertension In The Very Elderly Trial
IADL	Instrumental Activities of Daily Living
ICH	The International Conference on Harmonisation of technical requirements for registration of pharmaceuticals for human use
IPET	Improved Prescribing In The Elderly Tool
LDL	Low-Density-Lipoproteïnen
MI	Myocardinfarct
MAI	Medication Appropriateness Index
NHG	Nederlands Huisartsen Genootschap
NPS	Neuropsychiatrische symptomen
NSAID	Non-Steroïdal Anti-Inflammatory Drugs
PAV	Perifeer Arterieel Vaatlijden
PHEBE	Prescribing in Homes for Elderly in Belgium
PIP/PIM	Potentially Inappropriate Prescribing/Medication
PP	Pulse Pressure
PREDICT	Participation of the Elderly in Clinical Trials
RCT	Randomized Controlled Clinical Trial
SBD	Systolische Bloeddruk
SSRI	Selective Serotonine Reuptake Inhibitors
START	Screening Tool To Alert Doctors To Right Treatment
STOPP	Screening Tool Of Older Person's Prescriptions
TC	Totaal Cholesterol
TCA	Tricyclische Antidepressiva
TIA	Transient Ischemic Attack
TONE	Trial Of Nonpharmacologic Interventions In The Elderly
VKF	Voorkamerfibrillatie
VKFlutter	Voorkamerflutter
WZC	Woon-Zorgcentrum
WHO	World Health Organization

BIJLAGE 2: CIJFERMATERIAAL EN GRAFIEK BIJ ‘SITUERING OP MACRO-NIVEAU’

Tabel 1 Structuur van de bevolking in België, de Gewesten en de Duitstalige Gemeenschap tussen 2000 en 2060 (Bron: Federale Overheidsdienst Economie. Dossier levensverwachting: de kaap van 80 jaar overschreden Brussel: FOD Economie, KMO, Middenstand en Energie, 2013.)

	2000	2012	2020	2030	2040	2050	2060
België							
Totale bevolking (in duizend)	10239,1	11035,9	11615,9	12080,3	12368,4	12578,9	12748,7
0-14 (%)	17,6	17,0	17,3	16,9	16,3	16,4	16,2
15-64 (%)	65,6	65,6	63,5	60,7	59,0	58,3	58,0
65+ (%)	16,8	17,4	19,1	22,4	24,6	25,3	25,8
85+(%)	1,82	2,36	2,87	3,08	4,37	5,69	6,11
Gemiddelde leeftijd	39,6	41,0	41,7	42,8	43,9	44,3	44,6
Afh. van de ouderen (65+)/(15-64)	25,5	26,6	30,1	36,9	41,8	43,4	44,4
Actieven per oudere (15-64)/(65+)	3,9	3,8	3,3	2,7	2,4	2,3	2,3



Figuur 1 Leeftijd en gezondheidsuitgaven op basis van cijfers van het RIZIV uit 2010 (Bron: Petrovic M. CURSUS PROBLEMEN VAN DE OUDERE. Onderdeel Gezondheidseconomie. Gent: Universiteit Gent; 2013.)

BIJLAGE 3: TWEE MODELLEN VOOR DEFINIËRING VAN 'FRAILITY'

Fenotype model volgens Fried et al. (2001)

Dit model werd opgesteld door middel van een prospectieve observationele cohorte studie, uitgevoerd met 5317 participanten van 65 jaar en ouder. Hiervoor werden data van de CHS (Cardiovascular Health Study) gebruikt. Er werd een mogelijke definitie voor frailty opgesteld, zoals weergegeven in onderstaande tabel. Men kwam tot de conclusie dat dit model in de mogelijkheid verkeert om de term 'frailty' te standaardiseren en te herleiden tot een aantal basiskenmerken. Tevens werd een intermediair stadium geïdentificeerd, waarbij de patiënt een verhoogd risico heeft op het ontwikkelen van frailty.

CRITERIA GEBRUIKT VOOR DE DEFINITIE VAN HET FRAILITY-FENOTYPE			
1. Gewichtsverlies: niet-intentioneel gewichtsverlies			
a. Meer dan 4,5 kg in het voorbije jaar			
b. $\geq 5\%$ van het lichaamsgewicht in het voorbije jaar			
$\frac{\text{Gewicht vorig jaar} - \text{huidig gewicht}}{\text{Gewicht vorig jaar}} \geq 0.05$			
2. Grijpkracht (afhankelijk van geslacht, BMI)			
Man	Grijpkracht in kg	Vrouw	Grijpkracht in kg
BMI ≤ 24	≤ 29	BMI ≤ 23	≤ 17
BMI 24.1-26	≤ 30	BMI 23.1-26	≤ 17.3
BMI 26.1-28	≤ 30	BMI 26.1-29	≤ 18
BMI > 28	≤ 32	BMI > 29	≤ 21
3. Uitputting: zelf-rapportering van energiepeil, geïdentificeerd door middel van 2 vragen uit de CES-D schaal (Center for Epidemiological Studies-Depression scale) :			
4.			
(1) alles wat ik doe vraagt grote inspanning			
(2) ik slaag er niet in te starten			
Gedurende drie dagen of meer per week			
5. Wandeltijd: meten van tijdsduur tijdens wandelen van 4.75 meter (15 feet)			
Man	Wandeltijd	Vrouw	Wandeltijd
Lengte ≤ 173 cm	≥ 7 s	Lengte ≤ 159 cm	≥ 7 s
Lengte > 173 cm	≥ 6 s	Lengte > 159 cm	≥ 6 s
6. Lage graad van fysieke activiteit: verbruik van calorieën			
Wordt gebaseerd op een aantal basisactiviteiten (wandelen, fietsen, ...). Het aantal kCal verbruikt per week wordt berekend aan de hand van een gestandaardiseerd algoritme.			
Man	Vrouw		
< 383 kCal per week	< 270 kCal per week		
Aanwezigheid van frailty:			
Positief voor het frailty-fenotype: 3 of meer criteria aanwezig, intermediair type of 'pre-frail': 1 of 2 criteria aanwezig.			

Bron: Fried LP, Tangen CM, Walston J, Newman AB, Hirsch C, Gottdiener J, et al. Frailty in older adults: evidence for a phenotype THE JOURNALS OF GERONTOLOGY SERIES A, BIOLOGICAL SCIENCES AND MEDICAL SCIENCES. 2001;56(3):146-56

Clinical Frailty Scale volgens Rockwood et al. (2005)

Dit werd toegepast tijdens een prospectieve cohorte studie, uitgevoerd bij 2305 65-plussers die deelnamen aan de CSHA (Canadian Study of Health and Aging).

DE CSHA KLINISCHE FRAILITY SCHAAL
<ol style="list-style-type: none">1. Zeer fit: actief, vol energie, goed gemotiveerd en fit; deze mensen doen regelmatig aan fysieke activiteit en zitten in de meest fitte groep voor hun leeftijd2. Goed: geen actieve ziekte, maar minder fit dan de personen in de eerste categorie3. Goed, met behandelde comorbiditeit: ziekte symptomen zijn goed onder controle in vergelijking met de personen in categorie 44. Klaarblijkelijk kwetsbaar: deze patiënten klagen dat alles trager gaat of hebben klachten van ziektesymptomen, maar zijn niet duidelijk afhankelijk5. Mild frail: beperkte afhankelijkheid voor IADL6. Matig frail: hulp is nodig voor zowel IADL als ADL7. Ernstig frail: volledig afhankelijk van anderen voor ADL of terminaal ziek

Bron: Rockwood K, Song X, MacKnight C, Bergman H, Hogan DB, McDowell I, et al. A global clinical measure of fitness and frailty in elderly people. CANADIAN MEDICAL ASSOCIATION JOURNAL. 2005;173(5):489-95.

BIJLAGE 4: GERONTONET ADR RISK SCORE, NARANJO ALGORITME EN WHO-UMC CAUSALITY CATEGORIES

GerontoNet ADR Risk Score

De GerontoNet ADR Risk Score is een gevalideerd instrument dat patiënten met een verhoogd risico op ADR identificeert. Onderstaand de variabelen (vertaald naar het Nederlands uit het oorspronkelijk artikel) die deze score bepalen, met toekenning van een puntensysteem van 0 tot en met 10.

Variabele	Score
≥4 comorbiditeiten	1
Hartfalen	1
Leverlijden	1
Aantal geneesmiddelen	
• ≤5	0
• 5-7	1
• ≥ 8	4
Voorgeschiedenis van ADR	2
Nierfalen (GFR<60mL/min)	1

Bron: Onder G, Petrovic M, Tangiisuran B, Meinardi MC, Markito-Notenboom WP. Development and validation of a score to assess risk of adverse drug reactions among in-hospital patients 65 years or older. ARCHIVES OF INTERNAL MEDICINE. 2010;170(13):1142-1148

Het Naranjo-algoritme

Het Naranjo-algoritme werd opgesteld door Naranjo et al. om na te gaan of de bijwerking (ADR) effectief te wijten is aan de inname van het geneesmiddel in kwestie. Onderstaand de tabel met 10 vraagstellingen en score, vertaald naar het Nederlands uit het oorspronkelijk artikel.

Vraag	Ja	Nee	Ik weet het niet
1. Zijn er voorgaande sluitende rapporteringen over deze reactie?	+1	0	0
2. Trad de bijwerking op nadat het geneesmiddel in kwestie werd toegediend?	+2	-1	0
3. Verbeterde de bijwerking nadat het geneesmiddel werd gestopt of een specifieke antagonist werd toegediend?	+1	0	0
4. Trad de bijwerking opnieuw op wanneer het geneesmiddel in kwestie opnieuw werd toegediend?	+2	-1	0
5. Zijn er andere oorzaken (verschillend van het geneesmiddel in kwestie) die op zichzelf dergelijke reactie konden veroorzaken?	-1	+2	0
6. Trad de bijwerking opnieuw op wanneer een placebo werd toegediend?	-1	+1	0
7. Kon het geneesmiddel gedetecteerd worden in bloed, ... in concentraties waarvan geweten is dat ze toxisch zijn?	+1	0	0
8. Was de bijwerking ernstiger wanneer de dosis werd opgedreven, of nam ze af in ernst wanneer de dosis werd verlaagd?	+1	0	0
9. Heeft de patiënt een gelijkaardige reactie of bijwerking doorgemaakt op hetzelfde of gelijkaardige geneesmiddelen bij eender welke blootstelling in het verleden?	+1	0	0
10. Werd de reactie of bijwerking bevestigd door eender welk objectief bewijs?	+1	0	0
Totale score: De ADR is te wijten aan de inname van het geneesmiddel in kwestie: Zeker (totale score >8); Waarschijnlijk (totale score 5-8); Mogelijks (totale score 1-4); Onwaarschijnlijk (totale score <1)			

Bron: Naranjo CA, Busto U, Sellers EM, Sandor P, Ruiz I, Roberts EA, et al. A method for estimating the probability of adverse drug reactions. CLINICAL PHARMACOLOGY AND THERAPEUTICS. 1981;30:239-245.

De WHO-UMC-Uppsala causality categories

Een groot probleem binnen het domein van de farmacovigilantie, is dat in het merendeel der gevallen ‘vermoedelijke’ bijwerkingen worden gerapporteerd. Het WHO-UMC systeem werd ontwikkeld om aan dergelijke ‘vermoedelijke’ bijwerkingen een oorzakelijk verband toe te kennen, om aldus met grotere zekerheid bijwerkingen te kunnen rapporteren. Onderstaand de tabel uit de oorspronkelijke richtlijn, vertaald naar het Nederlands.

Oorzakelijkheid	Criteria
Zeker	<ul style="list-style-type: none"> • Gebeurtenis of abnormale laboratoriumtest, met een zeer waarschijnlijke tijdsrelatie tussen de inname en het event/abnormale test • Kan niet verklaard worden door ziekte of andere geneesmiddelen • Reactie op onthouden aannemelijk (farmacologisch, pathologisch) • Gebeurtenis is zeker farmacologisch of fenomenologisch (objectieve en specifieke medische afwijking of een erkend farmacologisch fenomeen) • Opnieuw blootstellen leidt versterkt het vermoeden
Waarschijnlijk	<ul style="list-style-type: none"> • Gebeurtenis of abnormale laboratoriumtest, met een aannemelijke tijdsrelatie tussen de inname en het event/abnormale test • Onwaarschijnlijk dat dit kan verklaard worden door ziekte of andere geneesmiddelen • Reactie op onthouden aannemelijk (farmacologisch, pathologisch) • Opnieuw blootstellen niet nodig
Mogelijks	<ul style="list-style-type: none"> • Gebeurtenis of abnormale laboratoriumtest, met een aannemelijke tijdsrelatie tussen de inname en het event/abnormale test • De reactie kan ook verklaard worden door ziekte of door andere geneesmiddelen • Informatie i.v.m onthouden ontbreekt of is niet duidelijk
Onwaarschijnlijk	<ul style="list-style-type: none"> • Gebeurtenis of abnormale laboratoriumtest, maar met een tijdsrelatie die ertoe leidt dat bijwerking ten gevolge van inname onwaarschijnlijk (maar niet onmogelijk) is • Ziekte of andere geneesmiddelen bieden een plausibele verklaring
Onder bepaalde voorwaarden/ niet geclassificeerd	<ul style="list-style-type: none"> • Gebeurtenis of abnormale laboratoriumtest • Meer data zijn noodzakelijk of bijkomende data door verder onderzoek
Niet te bepalen/ onclassificeerbaar	<ul style="list-style-type: none"> • Rapportering doet een ADR vermoeden • Kan niet beoordeeld worden omdat er onvoldoende informatie is, of omdat er tegenstrijdigheden zijn • Data kunnen niet aangevuld of gecontroleerd worden

Bron: World Health Organisation. The use of the WHO-UMC system for standardised case causality assessment. [Cited 2014 10 Maart]. Available from: <http://www.WHO-UMC.org/graphics/4409.pdf>

BIJLAGE 5: ANDERE RICHTLIJNEN EN DEFINITIES

McLeod/ IPET

De IPET (improved prescribing in the elderly tool, 'Canadian criteria') werd gepubliceerd in 2000 en was de hernieuwde versie van McLeod's criteria (1997). Voor de ontwikkeling van deze tool, werden de 14 meest prevalentie voorschrijffouten geïdentificeerd. Deze tool is echter gedateerd (bv 'geen bèta-blokkers bij hartfalen, nooit langwerkende benzodiazepines). Er is ook een beperkte relevantie (3 van de 14 criteria handelen over TCA's) met ondervetegenwoordiging van andere geneesmiddelen categorieën

(Bron: McLeod PJ, Huang AR, Tamblyn RM, Gayton DC. Defining inappropriate practices in prescribing for elderly people: a national consensus panel CANADIAN MEDICAL ASSOCIATION JOURNAL. 1997;156(3):385-391.)

ACOVE

Het ACOVE- (assessing care of vulnerable elders) project identificeert kwaliteitsindicatoren voor geschikt geneesmiddelengebruik bij de kwetsbare oudere. De vijf belangrijkste pijlers hier zijn: indicatiestelling, patiënteducatie, bijhouden van een medicatielijst, nauwgezet de respons op een bepaalde behandeling bijhouden, periodisch herzien van het medicatiebeleid. Daarenboven worden geneesmiddelen vermeld die beter niet worden voorgeschreven bij de oudere, of die een nauwgezette monitoring vereisen na opstarten. Geriatrie syndromen zoals dementie en vallen worden in rekening gebracht en de indicatoren betrekken ook overbehandeling, verkeerd behandelen en onderbehandeling. De meeste indicatoren zijn toepasbaar op personen met dementie en personen met een slechte prognose

(Bron: Spinewine A, Schumaker 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.)

Definitie palliatieve zorg:

Volgens de WHO is palliatieve zorg *“een benadering die de kwaliteit van leven verbetert van patiënten en hun naasten die te maken hebben met een levensbedreigende aandoening, door het voorkomen en verlichten van lijden door middel van vroegtijdige signalering en zorgvuldige beoordeling van pijn en andere problemen van lichamelijke, psychosociale en spirituele aard.”*

(Bron: World Health Organisation. World Health Organisation (WHO) Geneva: World Health Organisation; 2014 [cited 2013 5 april]. Available from: <http://www.who.int/cancer/palliative/definition/en/>)

Definitie ACP

Patiënten kunnen aan het levenseinde vaak niet meer deelnemen aan besluitvorming omtrent medicatie. Een goede voorafgaande zorgplanning, die anticipeert op dit moment is essentieel. Een instrument dat antwoord biedt op deze zorgvraag, is de 'advance care planning'. Het doel is om, in onderling overleg tussen zorgverleners en patiënt(vertegenwoordigers), de beoogde richting van de zorg voor de patiënt op voorhand ruwweg uit te tekenen.

(Bron: Deliens L, De Gendt C, D'Haene I, Meeussen K, Van den Block L, vander Stichele R. Advance care planning Brussel: Koning Boudewijnstichting, 2009.)

BIJLAGE 6: OVERZICHTSSHEMA BRONNEN EN METHODOLOGISCH OVERZICHT VAN DE GEBRUIKTE ARTIKELS

Onderstaand wordt een geklasseerd overzicht gegeven van alle bronnen uit 'Referenties'. Daarnaast werd ook de SJR (scientific journal ranking) opgezocht, om op die manier een aantal conclusies te trekken zoals weergegeven in methodologie. Uiteraard zegt dergelijke SJR niet alles: een goed artikel kan ook gepubliceerd worden in een tijdschrift met een lage ranking, maar wanneer artikels worden gepubliceerd in top-tijdschriften binnen het volledig vakgebied van de Geneeskunde of specifiek het vakgebied van de Geriatrie en Gerontologie, zegt dit toch iets meer over de wetenschappelijke waarde hiervan.

Engelstalige wetenschappelijke artikels via Pubmed en gerelateerde referenties	
Titel (eerste auteur)	Tijdschrift
1. Treatment of hypertension in patients 80 years of age or older. (Beckett NS.)	New England Journal of Medicine
2. Potential pitfalls of disease-specific guidelines for patients with multiple conditions. (Tinetti ME.)	New England Journal of Medicine
3. Trajectories of disability in the last year of life. (Gill TM.)	New England Journal of Medicine
4. Frailty in elderly people. (Clegg A.)	Lancet
5. Appropriate prescribing in elderly people: how well can it be measured and optimised? (Spinewine A.)	Lancet
6. Depression in the elderly. (Alexopoulos GS.)	Lancet
7. Geriatric drug evaluation. (Cho S.)	Archives of Internal Medicine (Journal of the American Medical Association Internal Medicine)
8. Reconsidering medication appropriateness for patients late in life. (Holmes HM.)	Archives of Internal Medicine (Journal of the American Medical Association Internal Medicine)
9. Feasibility study of a systematic approach for discontinuation of multiple medications in older adults. (Garfinkel D.)	Archives of Internal Medicine (The Journal of the American Medical Association Internal Medicine)
10. Principles of conservative prescribing. (Schiff GD.)	Archives of Internal Medicine (The Journal of the American Medical Association Internal Medicine)
11. Potentially Inappropriate Medication Use in the Community-Dwelling Elderly. Findings From the 1996 Medical Expenditure Panel Survey. (Zhan C.)	Journal of the American Medical Association
12. Risk of community-acquired pneumonia and use of gastric acid-suppressive drugs. (Laheij RJ.)	Journal of the American Medical Association
13. Effects of continuing or stopping alendronate after 5 years of treatment. The fracture intervention trial long-term extension (FLEX): a randomized trial. (Black DM.)	Journal of the American Medical Association
14. Factors considered important at the end of life by patients, family, physicians, and other care providers. (Steinhauser KE.)	Journal of the American Medical Association
15. Morbus diureticus in the elderly: epidemic overuse of a widely applied group of drugs. (Wehling M.)	Journal of the American Medical Directors Association
16. Pharmacotherapy at the end-of-life. (O'Mahony D.)	Age and Ageing
17. STOPP (Screening Tool of Older Persons' potentially inappropriate Prescriptions): application to acutely ill elderly patients and comparison with	Age and Ageing

Beers' criteria. (Gallagher P.)	
18. START (screening tool to alert doctors to the right treatment): an evidence-based screening tool to detect prescribing omissions in elderly patients. (Barry PJ.)	Age and Ageing
19. Lipid-lowering treatment to the end? A review of observational studies and RCTs on cholesterol and mortality in 80+-year olds. (Petersen LK.)	Age and Ageing
20. Medication withdrawal trials in people aged 65 years and older. A systematic review. (Iyer S.)	Drugs and Aging
21. Adverse drug reactions in older people. (Petrovic M.)	Drugs and Aging
22. Drug therapy optimization at the end of life. (Cruz-Jentoft AJ.)	Drugs and Aging
23. Defining inappropriate practices in prescribing for elderly. (McLeod PJ.)	Canadian Medical Association Journal
24. A global clinical measure of fitness and frailty in elderly people. (Rockwood K.)	Canadian Medical Association Journal
25. Geriatric drug therapy: neglecting the inevitable majority. (Stegemann S.)	Ageing Research Reviews
26. Aging with multimorbidity: a systematic review of the literature. (Marengoni A.)	Ageing Research Reviews
27. The Geriatric Assessment. (Elsawy B.)	American Family Physician
28. Pharmacologic pearls for end of life care. (Clary P.)	American Family Physician
29. Frailty in older adults: evidence for a phenotype. (Fried LP.)	Journals of Gerontology Series A: Biological Sciences and Medical Sciences
30. Drug trials for older people. (Lindley LI.)	The Journals of Gerontology Series A: Biological Sciences and Medical Sciences
31. Beers Criteria Update Expert P. American Geriatrics Society updated Beers Criteria for potentially inappropriate medication use in older adults. (Am. Ger. Soc.)	Journal of the American Geriatrics Society
32. Lower systolic blood pressure is associated with greater mortality in people aged 85 and older. (Molander L.)	Journal of the American Geriatrics Society
33. High blood pressure and resilience to physical and cognitive decline in the oldest old: the Leiden 85-plus Study. (Sabayan B.)	Journal of the American Geriatrics Society
34. Diabetes in older adults: a consensus report. (Kirkman SM.)	Journal of the American Geriatrics Society
35. Predictors of normotension on withdrawal of antihypertensive drugs in elderly patients: prospective study in second Australian national blood pressure study cohort. (Nelson MR.)	British Medical Journal
36. Adverse drug reactions as cause of admission to hospital: prospective	British Medical Journal

analysis of 18 820 patients. (Pirmohamed M.)	
37. Use of proton pump inhibitors and risk of hip fracture in relation to dietary and lifestyle factors: a prospective cohort study. (Khalili H.)	British Medical Journal
38. STOPP & START criteria: a new approach to detecting potentially inappropriate prescribing in old age. (O'Mahony D.)	European Geriatric Medicine
39. Optimizing drug therapy in patients with advanced dementia: a patient-centered approach. (Molist B.)	European Geriatric Medicine
40. Rational prescribing for patients with a reduced life expectancy. (Holmes HM.)	Clinical Pharmacology and Therapeutics
41. Inappropriate prescribing in the elderly (Gallagher P.)	Journal of Clinical Pharmacy and Therapeutics
42. Inappropriate prescribing in the hospitalized elderly patient: Defining the problem, evaluation tools, and possible solutions. (Page RL.)	Journal of Clinical Interventions in Aging
43. Age-related changes in pharmacokinetics and pharmacodynamics: basic principles and practical applications. (Mangoni AA.)	British Journal of Clinical Pharmacology
44. When drug therapy gets old: pharmacokinetics and pharmacodynamics in the elderly. (Turnheim K.)	Experimental Gerontology
45. Polypharmacy in elderly patients. (Hajjar ER.)	American Journal Geriatric Pharmacotherapy
46. The war against polypharmacy: a new cost-effective palliative approach for improving drug therapy in disabled elderly people. (Garfinkel D.)	The Israel Medical Association Journal
47. The frailty syndrome. (Wou F.)	Medicine
48. Medical futility and care of dying patients. (Jecker NS.)	The Western Journal of Medicine
49. Tools in polypharmacy. Current evidence from observational and controlled studies. (Dovjak P.)	Zeitschrift fur Gerontologie und Geriatrie (engelstalige publicatie)
50. A method for assessing drug therapy appropriateness. (Hanlon JT.)	Journal of Clinical Epidemiology
51. Evidence, ethics and medication management in older people. (Le Couteur DG.)	Journal of Pharmacy Practice and Research
52. Safety of nitrate withdrawal in angine-free and hemodynamically stable patients with coronary artery disease. (George J.)	Chest
53. Persistence of normotension after discontinuation of lifestyle intervention in the trial of TONE. (Kostis JB.)	American Journal of Hypertension
54. Effects of discontinuation of digoxin versus continuation at low serum digoxin concentrations in chronic heart failure. (Ahmed A.)	American Journal of Cardiology
55. Discontinuing cardiovascular medications at the end of life: lipid-lowering agents. (Vollrath AM.)	Journal of Palliative Medicine

56. Study design of ASPirin in Reducing Events in the Elderly (ASPREE): A randomized, controlled trial. (Nelson MR.)	Contemporary Clinical Trials
57. Older adults and withdrawal from benzodiazepine hypnotics in general practice: effects on cognitive function, sleep, mood and quality of life. (Curran HV.)	Psychological Medicine
58. Proton pump inhibitor therapy is a risk factor for Clostridium difficile-associated diarrhoea. (Yearsley KA.)	Alimentary Pharmacology and Therapeutics
59. Can diabetes medication be reduced in elderly patients? An observational study of diabetes drug withdrawal in nursing home patients with tight glycaemic control. (Sjoblom P.)	Diabetes Research and Clinical Practice
60. Effects of withdrawal of calcium and vitamine D supplements. (Dawson-Hughes B.)	American Journal of Clinical Nutrition
61. Delirium in palliative medicine: a review. (LeGrand SB.)	Journal of Pain and Symptom Management
62. Care of the dying: setting standards for symptom control in the last 48 hours of life. (Ellershaw J.)	Journal of Pain and Symptom Management
Engelstalige wetenschappelijke artikels via Cochrane Collaboration	
1. Withdrawal of chronic antipsychotic drugs for behavioural and psychological symptoms in older people with dementia. (Declercq T.)	
2. Continuation and maintenance treatments for depression in older people. (Wilkinson P.)	
3. Drug therapy for delirium in terminally ill adult patients. (Candy B.)	
4. Drug therapy for symptoms associated with anxiety in adult palliative care patients (Candy B.)	
5. Benzodiazepines and related drugs for insomnia in palliative care. (Hirst A.)	
6. Interventions for noisy breathing in patients near to death. (Wee B.)	
Nederlandstalige wetenschappelijke artikels via Nederlands tijdschrift voor geneeskunde	
1. Abstineren: argumentatie voor staken of afzien van levensverlengend handelen. (Verweij MF.)	
2. Detectie van ongeschikt medicatiegebruik bij ouderen. (Vermeulen-Windsant A.)	
3. Farmacologische behandeling in het woonzorgcentrum: rationeel gebruik van zes medicatiegroepen. (De Lepeleire J.)	
Andere bronnen	
Boek (auteur, taal)	
Het grijze goud (B. Van Damme, Nederlands) [volledig online]	
Farmaka WZC Formularium 2013: leidraad bij het rationeel voorschrijven van geneesmiddelen bij ouderen (Verhofstadt K., Nederlands)	
The Oxford Handbook of Palliative Care (Watson M., Engels)	
Gecommentarieerd geneesmiddelenrepertorium 2014 (Christiaens T., Nederlands)	
Ageing, health and care 2010 (Victor CR., Engels) [sectie online]	
Cursus cardiologie 1e Master Geneeskunde 2013 (Gillebert TC) [volledig online]	

Online artikel	
Titel (eerste auteur of eindverantwoordelijke), land/continent waarop informatie wordt toegepast	Oorspronkelijke website
Living well at the end of life. (Lynn J.), Verenigde Staten	http://www.rand.org
Bevolkingsvooruitzichten 2012-2060. (Duyck J.), België	http://www.statbel.fgov.be
Dossier levensverwachting: de kaap van 80 jaar overschreden. (n.v.t), België	http://www.statbel.fgov.be
Medication use in rest and nursing homes in Belgium. (Vander Stichele RH.), België	http://www.kce.fgov.be
Richtlijn comprehensive geriatric assessment van de Nederlandse Vereniging voor Klinische Geriatrie (n.v.t), Nederland	http://www.nvkg.nl
Farmaka Geneesmiddelenbrieven (Verhofstadt K.), België	http://www.farmaka.be
Discontinuing medications near the end of life: a focus on dementia medications. (Johansen JL.), Verenigde Staten	http://www.hospicepharmacia.com
Advance Care Planning: overleg tussen zorgverleners, patiënten met dementie en hun naasten (Deliens L.), België	http://www.kbs-frb.be
ICH Topic E7: studies in support of special populations: geriatrics questions and answers. (n.v.t), Europa	http://www.fda.gov
Goals of care at the end of life. (Stone MJ.), Verenigde Staten	http://www.baylorhealth.edu
GRADE: een system om niveau van bewijskracht en graad van aanbeveling te geven. (Van Royen P.), België	http://www.pallialine.be
Website	
World Health Organisation (WHO) via http://www.who.int	
Up to Date via http://www.uptodate.com	
Universitair Medisch Centrum Utrecht via http://www.umcutrecht.nl	
Minerva Evidence Based Medicine via http://www.minerva-ebm.be	
PREDICT: increasing the participation of elderly in clinical trials via http://www.predicteu.org	

Om de wetenschappelijke relevantie van de besproken richtlijnen (Beers, START/STOPP, MAI, GP-GP) in de resultatensectie na te gaan, werd per richtlijn gezocht naar de ‘scientific journal ranking’ van het tijdschrift en ‘times cited’ via Google Scholar. Om de wetenschappelijke waarde van de individuele richtlijn na te gaan, werd nagegaan volgens welke methode deze richtlijn tot stand kwam en welke conclusies hieruit voortvloeiden. Onderstaand bevinden zich de resultaten van deze zoektocht.

Richtlijn	Tijdschrift met SJR ; times cited	1. Methode voor totstandkoming 2. Conclusies
Beers (2012) <i>Beers Criteria Update Expert P. American Geriatrics Society updated Beers Criteria for potentially inappropriate medication use in older adults.</i>	Journal of the American Geriatrics Society (1,673 ; 266)	1. Evaluatie door een expertenpanel met 11 leden door middel van Delphi-consensus-techniek. 2. De Beers-criteria zijn een betrouwbare methode voor de detectie van PIM. 3. Niveau van bewijskracht IV, gradatie van aanbeveling C
MAI <i>A method for assessing drug therapy appropriateness.</i>	Journal of Clinical Epidemiology (2,22 ; 415)	1. Beoordeling van de chronische medicatie door apothekers/internisten op basis van een aantal parameters met statistische analyse van de interrater betrouwbaarheid. 2. De MAI-index is een betrouwbare methode voor de evaluatie van de geschiktheid van bepaalde chronische medicatie met een goede interrater betrouwbaarheid. 3. Niveau van bewijskracht IV, gradatie van aanbeveling C
START en STOPP <i>STOPP (Screening Tool of Older Person's Prescriptions) and START (Screening Tool to Alert doctors to Right Treatment). Consensus validation.</i>	International Journal of Clinical Pharmacology and Therapeutics (0,352 ; 368)	1. Evaluatie van een lijst opgesteld door een arts door een Delphi-consensus panel van 18 experte met statistische analyse van de interrater betrouwbaarheid. 2. De START/STOPP criteria is een gevalideerde en betrouwbare screeningsmethode met een goede interrater betrouwbaarheid. 3. Niveau van bewijskracht IV, gradatie van aanbeveling C
GP-GP <i>The war against polypharmacy: a new cost-effective geriatric-palliative approach for improving drug therapy in disabled elderly people.</i>	The Israel Medical Association Journal (0,355 ; 72)	1. Onmiddellijke toepassing van het algoritme op een patiëntengroep met controlegroep, op basis van klinisch oordeel 2. Toepassen van het GP-GP algoritme draagt belangrijke voordelen met zich mee. Verdere implementatie in RCT's en statistische analyse is sterk aanbevolen. 3. Niveau van bewijskracht IIa, gradatie van aanbeveling B

Auteur (jaar)	Studiedesign en graad van evidentie en aanbeveling	Studie setting	N	Inclusiecriteria en leeftijd van deelnemers	Interventie	Benadering	Resultaten	Exclusiecriteria
Gallagher (2011)	RCT 1A	1 universitair ziekenhuis in Ierland	400 gehospitaliseerde patiënten (200 controlegroep, 200 interventiegroep)	≥65 jaar (in urgentie opgenomen)	Herziening van medicatiebeleid op basis van de START/STOPP criteria door arts in overleg met medisch team en 24u follow-up	START/STOPP (expliciete richtlijn)	Reductie van onoordeelkundig voorschrijven, duplicaties, verkeerde dosis en potentiële interacties in interventiegroep (risicoreductie van 35,7%) en reductie van omissies in interventiegroep (risicoreductie van 21,2%)	Exclusie van terminale patiënten
Garfinkel (2007)	Gecontroleerde longitudinale trial 1B	6 rusthuizen in Israël	190 patiënten (71 controlegroep, 119 interventiegroep)	Alle patiënten in de deelnemende rusthuizen Gemiddelde leeftijd 82 jaar in controlegroep en 81.2 jaar in interventiegroep	Herziening van het medicatiebeleid door de arts op basis van het GP-GP algoritme Follow up van 12 maand	Good Palliative-Geriatric Practice (impliciete richtlijn)	332 geneesmiddelen werden stopgezet (gemiddeld 2.8 per patiënt) met falen in 18% van de gevallen (10% van de stopgezette geneesmiddelen)	Geen
Garfinkel (2010)	Niet gecontroleerde longitudinale studie 1B	Ambulant in gemeenschap	70 patiënten	gemiddelde leeftijd van 82.8 jaar	Herziening van medicatiebeleid door arts in overleg met de familie op basis van GP-GP algoritme; richtlijnen via mail om levensreddende medicatie ten minste 3 maand te stoppen, te reduceren of te veranderen; follow up van 19 maand	Good Palliative-Geriatric Practice (impliciete richtlijn)	bij 64 van de 70 patiënten werd stopzetting aangeraden (58% van alle geneesmiddelen); in 256 van de 311 aangeraden geneesmiddelen (bij 58 van de 64 patiënten) werden de instructies opgevolgd, falen werd genoteerd in 2% van alle geneesmiddelen (6 van de 256 aangeraden) succes: 81% falen: 2%	Exclusie indien verwachte levensverwachting <3 maand of indien follow-up niet verzekerd kon worden
Iyer (2008)	Systematische review van 13 RCT's en 18 observationele studies n.v.t	Heteroog	8972 patiënten in 31 studies	Studies bij 65-plussers met een klinisch relevante uitkomst	Heteroog	Inclusie van studies over stopzetting uitgevoerd tussen 1966-2007 bij 65+	Medicatie inwerkend op cardiovasculair en centraal zenuwstelsel kunnen vaak worden stopgezet	Exclusie van studies over dosisreductie, die zich niet alleen focussen op stopzetting of die geen specifiek medicijn(klasse)bespreken

BIJLAGE 7: EVALUATIE WETENSCHAPPELIJKE EVIDENTIE

Vervolgens werden de geconsulteerde artikels die het stopzetten van medicatie bespreken, op eenzelfde wetenschappelijke wijze systematisch geëvalueerd. Er werd nagegaan wat de doelstelling van de studie was, via welke methodologie deze tot stand kwam en wat de belangrijkste resultaten waren voor de bestudeerde geneesmiddelen.

Titel (eerste auteur)	1. Doelstelling 2. Studieopzet 3. Belangrijkste resultaat	Bestudeerd geneesmiddel	Studietype
Effects of discontinuation of digoxin versus continuation at low serum digoxin concentrations in chronic heart failure. (Ahmed A.)	<ol style="list-style-type: none"> 1. Nagaan wat het effect is van stopzetten van digoxine op morbiditeit en mortaliteit en welke dosis optimaal is bij continueren 2. RCT met 3365 participanten van gemiddeld 63 jaar 3. Stopzetten leidde tot meer hospitalisatie (om welke reden dan ook), maar had geen effect op de mortaliteit. Continueren aan lage dosis leidde tot een daling in de mortaliteit en hospitalisatie. 	Digoxine	RCT
Study design of ASPirin in Reducing Events in the Elderly (ASPREE): A randomized, controlled trial. (Nelson MR.)	<ol style="list-style-type: none"> 1. Nagaan of aspirine in primaire preventie bij de ouderen opweegt tegen de risico's. Harde eindpunten zijn hier niet typisch cardiovasculair, maar algemeen functioneren. 2. RCT, dubbelblind, gerandomiseerd, placebo-gecontroleerd bij 19.000 65-plussers en 70-plussers 3. Resultaten worden gepubliceerd in 2018. Opmerking: dit artikel wordt beschouwd onder 'stopzetten' gezien de implicaties voor de praktijk. Gezien de huidige terughoudendheid i.v.m opstarten van aspirine in primaire preventie. 	Aspirine	RCT
Older adults and withdrawal from benzodiazepine hypnotics in general practice: effects on cognitive function, sleep, mood and quality of life. (Curran HV.)	<ol style="list-style-type: none"> 1. Nagaan welke effecten stopzetten van benzodiazepines heeft op cognitief functioneren, levenskwaliteit, slaap en stemming 2. RCT, dubbelblind en placebo-gecontroleerd bij 192 65-plussers (ambulant) 3. Stopzetten leidt tot subtiele cognitieve voordelen zonder duidelijk effect op de slaap. 	Benzodiazepines (temazepam, nitrazepam, loprazolam)	RCT
Effects of continuing or stopping alendronate after 5 years of treatment. The fracture intervention trial long-term extension (FLEX): a randomized trial. (Black DM.)	<ol style="list-style-type: none"> 1. Nagaan wat de effecten zijn van stopzetten van alendronaat na 5 jaar gebruik, versus continueren gedurende 10 jaar 2. RCT, dubbelblinde studie met 1099 postmenopauzale vrouwen (55-81jaar) 3. Stopzetten van alendronaat na 5jaar leidt niet tot een significante verhoging van het fractuurrisico. 	Alendronaat	RCT
Withdrawal of chronic antipsychotic drugs for behavioural and psychological symptoms in older people with	<ol style="list-style-type: none"> 1. Nagaan of stopzetten van antipsychotica succesvol is bij de dementerende oudere, welke strategie hiervoor het best is en of er een effect kan waargenomen worden op het gedrag 2. Selectie van 9 RCT's met 606 participanten van verschillende leeftijdscategorie 	Antipsychotica (thioridazine, chlorpromazine, haloperidol,	9 RCT's

dementia. (Declercq T.)	(50-95,65+,70+) 3. Chronisch gebruik van antipsychotica zou kunnen worden stopgezet zonder duidelijk effect op gedrag	trifluoperazine, risperidone, olanzapine)	
Drug therapy for delirium in terminally ill adult patients. (Candy B.)	1. Evaluatie en onderzoek van medicatie gebruikt bij delirium in palliatieve setting 2. Selectie van 13 prospectieve studies, al of niet gerandomiseerd/enkel-of dubbelblind waarvan 1 geïncludeerd met 30 participanten (zeer jonge populatie van gem. 39j) 3. Geen evidentie voor gebruik chlorpromazine, haloperidol en lorazepam. Verder onderzoek sterk aanbevolen.	Chlorpromazine, haloperidol, and lorazepam	RCT
Drug therapy for symptoms associated with anxiety in adult palliative care patients (Candy B.)	1. Evaluatie van de doeltreffendheid van de behandeling van angst in de palliatieve setting 2. Selectie van 8 RCT's, al of niet gerandomiseerd/ enkel-of dubbelblind waarvan geen enkele geïncludeerd (vandaar cursief) 3. Onvoldoende tot geen evidentie voor de behandeling van angst in palliatieve setting. Verder onderzoek sterk aanbevolen.	5-HT3 receptor antagonists, anxiolytic agents, antiepileptic agents, antidepressive agents, antipsychotic agents, benzodiazepines, butyrophenones, phenothiazines, antihistamines, barbiturates, sedative hypnotics, antiepileptic drugs and beta-blockers.	RCT's
Benzodiazepines and related drugs for insomnia in palliative care. (Hirst A.)	1. Doeltreffendheid en veiligheid van benzodiazepines nagaan voor insomnia in palliatieve setting 2. Selectie van 37 RCT's bij patiënten in palliatieve setting (ongeacht medische conditie) allen geëxcludeerd (vandaar cursief) 3. Geen evidentie voor superioriteit van benzodiazepinegebruik. Verder onderzoek sterk aanbevolen.	Benzodiazepines versus placebo/actieve controle	RCT's
Interventions for noisy breathing in patients near to death. (Wee B.)	1. Doeltreffendheid van behandeling voor excessieve secreten/ reutelende ademhaling in palliatieve setting 2. Selectie van 32 RCT's bij patiënten in palliatieve setting, waarvan 4 geïncludeerd. Leeftijd sterk variabel maar allen 65+ 3. Geen evidentie voor superioriteit van farmacologische en niet-farmacologische interventies in de behandeling van reutelende ademhaling. Verder onderzoek sterk aanbevolen	atropine, hyoscine hydrobromide en hyoscine butylbromide, octeotride, glycopyrronium vergeleken ten opzichte van elkaar, soms met placebo controle	4 RCT's
Medication withdrawal trials in people aged 65 years and older. A systematic review. (Iyer S.)	1. Nagaan wat de voordelen en risico's zijn van het stopzetten van verschillende medicatietypes bij de 65-plusser 2. Selectie van 31 studies met in totaal 8972 participanten met verschillende	Thiazide-diuretica, antihypertensiva, psychotrope farmaca,	15 RCT's 9 niet gecontroleerde

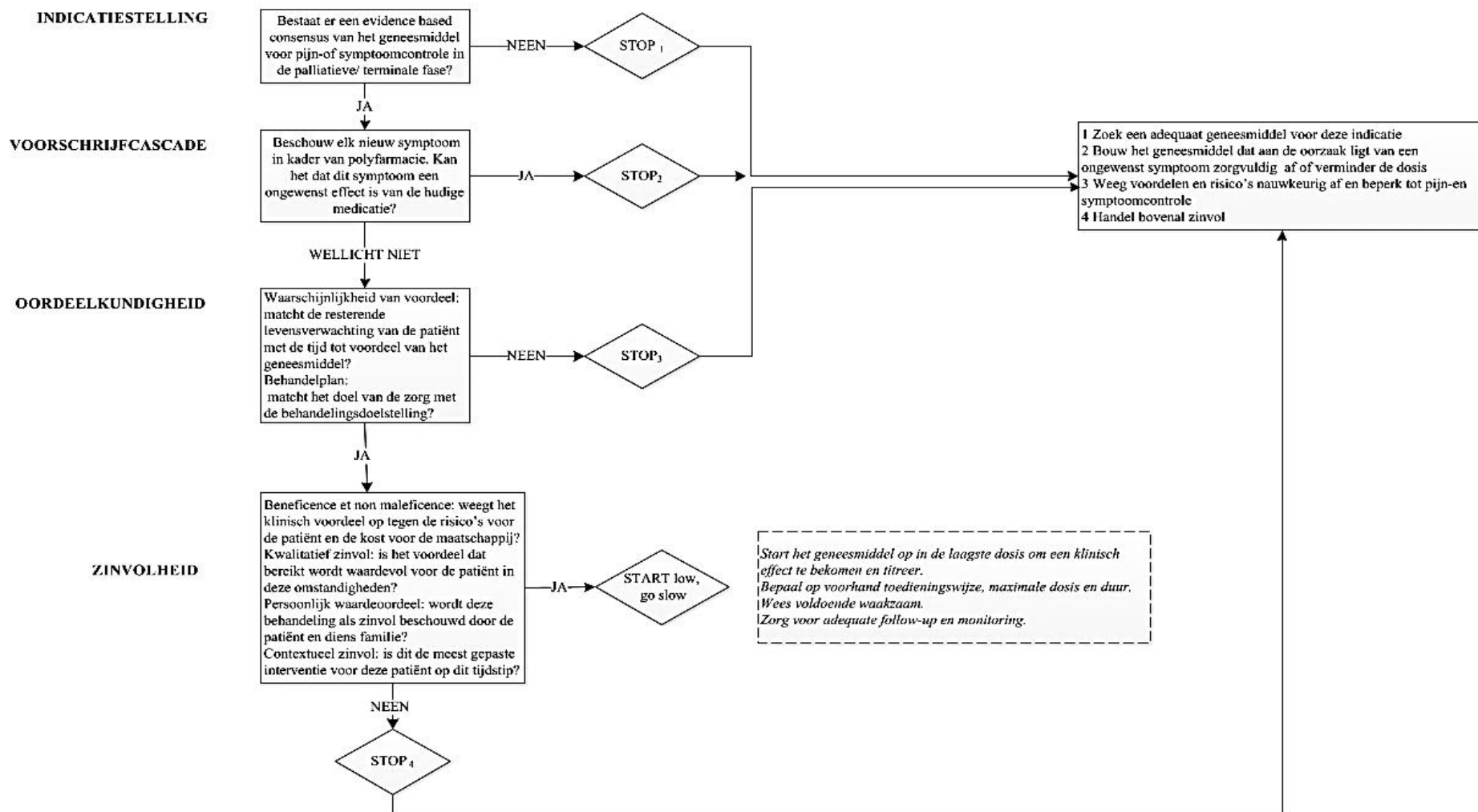
	<p>studieopzet en follow-up.</p> <p>3. Stopzetten van medicatie blijkt in geselecteerde gevallen succesvol (zie resultatensectie). Gunstige effecten werden vooral gerapporteerd bij stopzetten van psychofarmaca.</p>	<p>nitraten, donepezil, digoxine</p>	<p>longitudinale studies 7 studies met uiteenlopende opzet</p>
<p>Lipid-lowering treatment to the end? A review of observational studies and RCTs on cholesterol and mortality in 80+-year olds. (Petersen LK.)</p>	<p>1. Nagaan of het zinvol is om statines te continueren bij de 80-plusser</p> <p>2. 4 RCT's en 2 observationele studies bij 70-plussers met minstens 50 participanten</p> <p>3. Er is geen bewezen effect van statines bij de 80-plusser op de totale mortaliteit. Er is onvoldoende evidentie voor het continueren bij de 80-plusser met cardiovasculaire ziekte en zou zelfs leiden tot een verhoogde mortaliteit bij de 80-plusser zonder gekende cardiovasculaire ziekte.</p>	<p>Statines</p>	<p>4 RCT's 2 longitudinale niet-gecontroleerde studies</p>
<p>Can diabetes medication be reduced in elderly patients? An observational study of diabetes drug withdrawal in nursing home patients with tight glycaemic control. (Sjoblom P.)</p>	<p>1. Nagaan of antidiabetische medicatie kan worden stopgezet bij patiënten met een HbA1C van 6% of minder</p> <p>2. Observationele studie met inclusie van 98 ouderen waar bij 32 patiënten de medicatie werd stopgezet, gemiddelde leeftijd 84.1 jaar</p> <p>3. In de meerderheid van de gevallen kon de medicatie succesvol worden stopgezet met een gunstig effect op aantal hypoglycemieën.</p>	<p>Orale antidiabetica Insuline</p>	<p>Gecontroleerde longitudinale studie</p>
<p>Safety of nitrate withdrawal in angine-free and hemodynamically stable patients with coronary artery disease. (George J.)</p>	<p>1. Nagaan wat de gevolgen zijn van stopzetten van nitraten bij patiënten die hemodynamisch stabiel zijn, 3 maand angorvrij</p> <p>2. Gecontroleerde longitudinale studie met 120 patiënten gemiddeld 65jaar</p> <p>3. Nitraten kunnen gestopt worden bij deze bestudeerde populatie.</p>	<p>Nitraten</p>	<p>Gecontroleerde longitudinale studie</p>
<p>Effects of withdrawal of calcium and vitamin D supplements. (Dawson-Hughes B.)</p>	<p>1. Nagaan of er een residueel effect is op botmineraaldensiteit na stopzetten van vitame D en calcium bij de 68-plusser</p> <p>2. Opvolgen gedurende 2 jaar van 295 ouderen die geïncludeerd werden in een placebo-gecontroleerde RCT</p> <p>3. Stopzetten van vitamine D en calcium geeft geen residueel effect op het bot. Stopzetting wordt niet aanbevolen.</p>	<p>Vitamine D en calcium</p>	<p>Niet-gecontroleerde longitudinale studie</p>
<p>Feasibility study of a systematic approach for discontinuation of multiple medications in older adults. (Garfinkel D.)</p>	<p>1. Nagaan wat de effectiviteit is van het GP-GP algoritme bij ouderen in verzorgingstehuizen</p> <p>2. Toepassen van GP-GP algoritme op een cohorte van 70 ouderen (82.8jaar gemiddeld). Prospectieve cohortestudie met follow-up van 19 maand.</p> <p>3. Stopzetten van heel wat medicatie is haalbaar (hier: 81% van de gevallen met succes variërend van 33-100%) en leidt tot een reductie in polyfarmacie en verbetert morbiditeit en mortaliteit. Dit algoritme zou kunnen toegepast worden op RCT's.</p>	<p>Antihypertensiva, bèta-blokkers, calciumkanaalblokkers, disothiazide, ACE-inhibitoren, alfa-blokkers, nitraten, furosemide, aspirine, statines, sulfonyleurea, metformine, H₂-blokkers, ompeprazole,</p>	<p>Niet gecontroleerde longitudinale studie</p>

		benzodiazepines, SSRI's, antipsychotica, levodopa-carbidopa.	
Discontinuing cardiovascular medications at the end of life: lipid-lowering agents. (Vollrath AM.)	<ol style="list-style-type: none"> 1. Nagaan wat de evidentie is voor stopzetten van cholesterolverlagende middelen in de laatste levensfase 2. Review van evidentie voor gebruik zonder expliciete vermelding van methodologie van de oorspronkelijke studies 3. De huidige evidentie suggereert dat cholesterolverlagende medicatie weinig nut heeft in de palliatieve setting, een aantal aanbevelingen werden geformuleerd door experts na beschouwen van de literatuur. 	Statines	Expert opinie
Farmacologische behandeling in het woonzorgcentrum: rationeel gebruik van zes medicatiegroepen. (De Lepeleire J.)	<ol style="list-style-type: none"> 1. Nagaan wat de evidentie is voor 6 medicatiegroepen bij de 80-plusser in een woonzorgcentrum 2. Selectie van verschillende studietypes (niet verder vermeld) 3. Statines, acetylcholinesteraseremmers, antihypertensiva ter discussie; PPI's superieur t.o.v H2-antagonisten, antidepressiva enkel bij majeure depressie, NSAID's voorschrijven PPI's en stopzetten steeds in combinatie. Ondergebruik van antistolling. 	Statines, acetylcholinesteraseremmers, anticoagulantia, antihypertensiva, antidepressiva, protonpompinhibitoren	Expert opinie (geen expliciete vermelding van studietypes waarop de conclusies gebaseerd zijn) maar overeenstemmend met eigen bevindingen

Door een gebrek aan evidentie uit bovenstaande studies, werden volgende naslagwerken geraadpleegd: 'Oxford handbook of palliative care' en 'WZC Formularium: Leidraad bij het rationeel voorschrijven van geneesmiddelen bij ouderen'

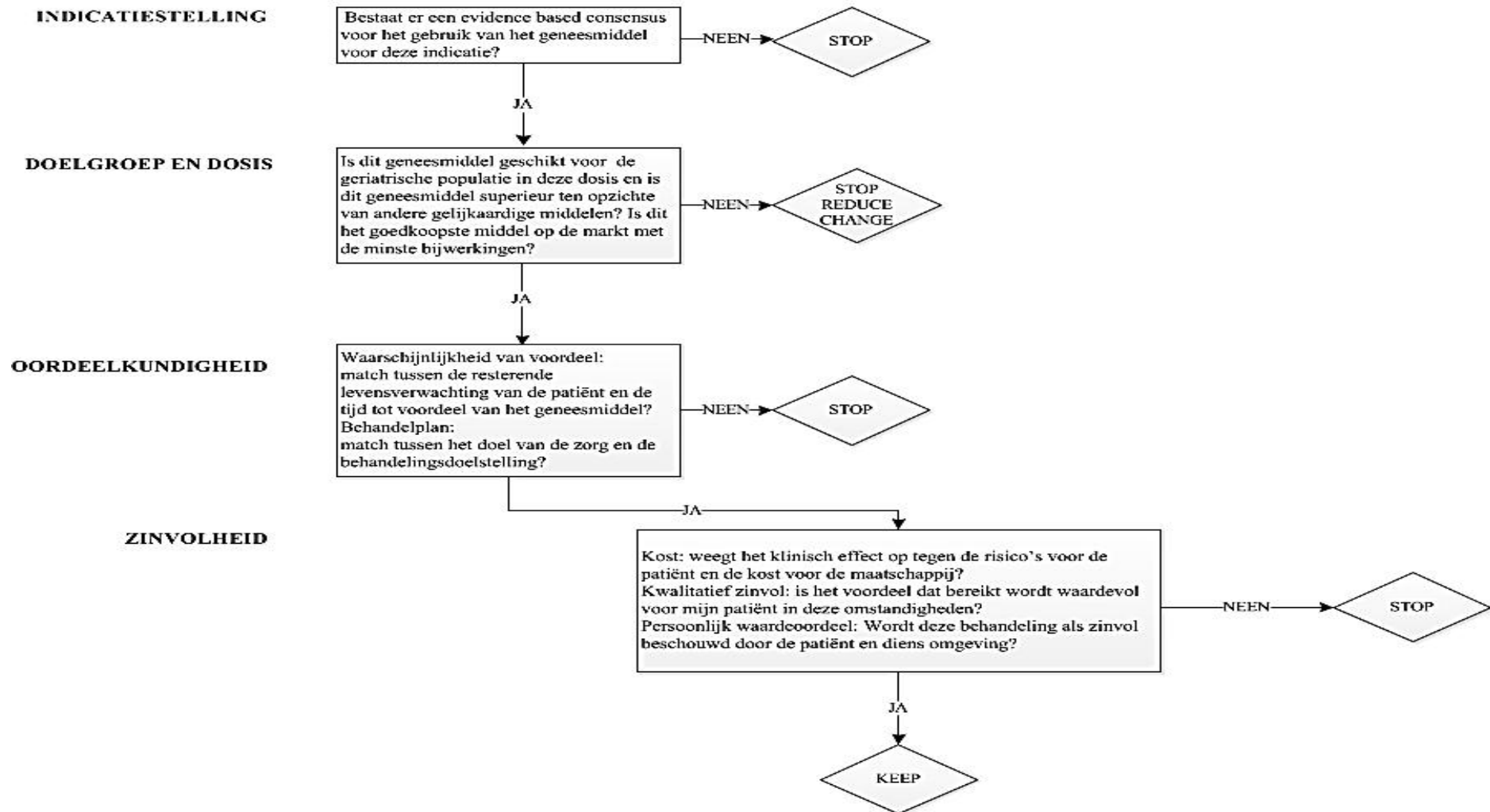
BIJLAGE 8: FLOW CHARTS “START LOW, GO SLOW” EN “STOP MOST, REDUCE DOSE”

FLOW-CHART: OPSTARTEN VAN COMFORTTHERAPIE IN DE LAATSTE LEVENSFASE “Start low, go slow”



De optimale resolutie kan bekeken worden op de digitale versie. De orders zijnde STOP, START, werden omwille van het verhoogd gebruiksgemak in het Engels gedefinieerd

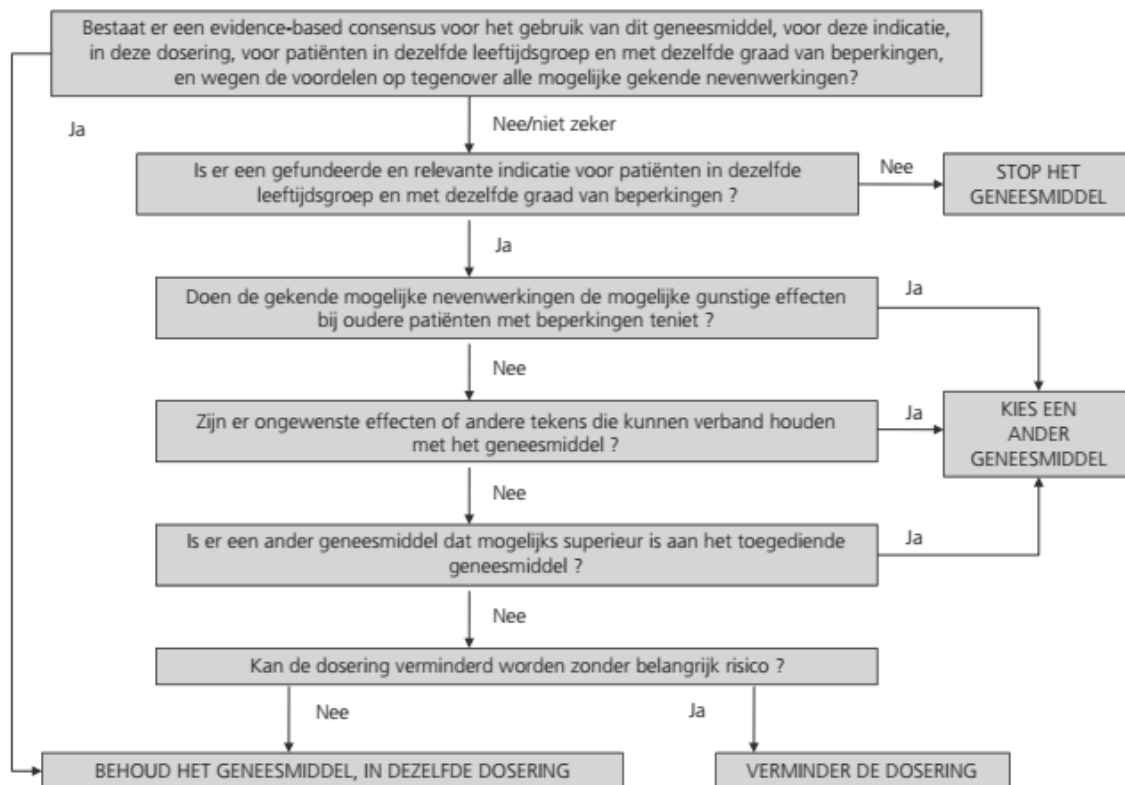
FLOW CHART: Stopzetten van medicatie in de laatste levensfase “Stop most, reduce dose”



De optimale resolutie kan bekeken worden op de digitale versie. De orders zijnde STOP, REDUCE (dosisreductie), KEEP (behoud), CHANGE (wijzig), werden omwille van het verhoogd gebruiksgemak in het Engels gedefinieerd.

BIJLAGE 9: BESPREKING VAN HET GP-GP ALGORITME

In een artikel gepubliceerd in 2007, stellen Garfinkel et al. een algoritme voor, genaamd ‘The Good Palliative-Geriatric Practice Algorithm (GP-GP)’ in verband met het stopzetten van medicatie, in de strijd tegen polyfarmacie. Het werd toegepast bij 190 rusthuispatiënten. Deze flow-chart werd in 2010 door Garfinkel et al. nogmaals toegepast op 70 ambulante patiënten. De flow-chart is eenduidig en houdt rekening met een aantal belangrijke pijlers van het voorschrijfgedrag: medicatie wordt niet ad random stopgezet, vervangen of gereduceerd, maar na raadplegen van evidence-based bronnen. Er wordt rekening gehouden met de karakteristieken van de patiënt, zijnde leeftijd en beperkingen. Tevens worden de voor- en nadelen (ADR, klinische symptomen gecorreleerd aan medicatiegebruik, risico van een dosisreductie) gebalanceerd. Bovendien wordt er rekening gehouden met de andere opties binnen het medisch arsenaal: men stelt zich de vraag of er betere geneesmiddelen op de markt zijn. Na het volgen van deze flow-chart zijn er drie opties mogelijk: (1) stop het geneesmiddel (2) kies een ander geneesmiddel (3) reduceer de dosis van het geneesmiddel.



Figuur 1 Flow chart van het ‘The Good Palliative-Geriatric Practice Algoritme (GP-GP)’

Bron: Sturtewagen JP. Keuzes bij de medicamenteuze behandeling als deel van advance care planning in woon- en zorgcentra. *Geneesmiddelenbrief* februari 2011. www.farmaka.be

Bij de studie in 2007 werd uitgegaan van de stelling dat heel wat medicijnen kunnen worden stopgezet, zonder dat dit belangrijke repercussies heeft op vlak van morbiditeit, mortaliteit en levenskwaliteit. Tevens zou dit kunnen leiden tot gunstige financiële gevolgen. Het algoritme werd toegepast in een kleinschalige studie met 190 deelnemers. De studiegroep bestond uit 119 rusthuispatiënten, gematcht met een controlegroep van 71 patiënten waarbij het medicatiebeleid onveranderd bleef. Het gemiddeld aantal ingenomen medicijnen was 7.09. Na een 12 maand durende follow-up, bleek dat er 332 verschillende geneesmiddelen stopgezet werden in de studie-groep, met een gemiddelde van 2.8 geneesmiddelen per patiënt. Vaak werden er meerdere middelen tegelijkertijd stopgezet, met monitoring van kliniek en labo-resultaten. Dit in tegenstelling tot de gangbare manier, omdat de onderzoekers hier van mening waren dat de tijd die de patiënt nog restte te kritisch was en er zo snel mogelijk geïntervenieerd moest worden. Het slaagpercentage van stopzetten bedroeg 82% (falen bij 18%), waarbij 10% van de stopgezette medicatie opnieuw opgestart moest worden. Reden voor falen

was vooral het heroptreden van de oorspronkelijke symptomen. De 1-jaars mortaliteit in de studiegroep was 21%, maar was meer dan dubbel zo hoog (45%) in de controle-groep. Van de patiënten waarop het algoritme werd toegepast, diende slechts 11.8% acuut doorverwezen te worden. In de controle-groep was dat bijna het drievoud (30%). Tevens kon een substantiële kostenbesparing gezien worden in de studiegroep. Maximaal succes (100%) werd gezien bij het stopzetten van nitraten, pentoxifylline en kaliumsupplementen. Ook het stopzetten van ijzersupplementen en H2-blokkers bleek zeer succesvol (respectievelijk slagen in 94 tot 95 % van de gevallen). Het stopzetten van antidepressiva en antipsychotica leek het minst succesvol.

In een tweede studie uitgevoerd in 2010 door Garfinkel et al. wordt het algoritme toegepast op een groep van 70 ambulante geriatrische patiënten. Het gemiddeld aantal ingenomen geneesmiddelen was 7.7. Bij 6 van de bestudeerde patiënten, was het medicatiebeleid adequaat en diende niets stopgezet te worden. Deze cohorte werd prospectief gevolgd gedurende 19 maanden, terwijl er gecommuniceerd werd naar de behandelende huisartsen om zoveel mogelijk niet levensreddende geneesmiddelen te stoppen/te reduceren gedurende minstens 3 maanden. Er werden in totaal 256 (van de 311 aangeraden) geneesmiddelen stopgezet in 64 patiënten, gemiddeld 4.2 per patiënt. De succesrate van stopzetten bedroeg 81% (falen bij 19%). Slechts 2% van de stopgezette geneesmiddelen werd opnieuw opgestart. 88% van de patiënten vermeldde een algehele verbetering van de gezondheidstoestand. Maximale successen (100%) werden gehaald bij het stopzetten van nitraten, aspirine, sulfonyleureum, antipsychotica (pentoxifylline en kaliumsupplementen werden hier niet weergegeven). Ook het stopzetten van benzodiazepines bleek in 97% van de gevallen succesvol te zijn. Stopzetten van alfa-blokkers, metformine en bèta-blokkers bleek wat minder succesvol: respectievelijk slagen in 33,60,67 percent van de gevallen.

Bovenstaande twee studies, gebaseerd op eenzelfde algoritme, hebben beiden de tekortkoming dat ze zeer kleinschalig uitgevoerd zijn met een beperkte follow-up tijd. Een kleine sample heeft te weinig statistische power en is niet representatief voor de heterogene populatie die ze voorstelt. Tevens is het moeilijk om uit te maken of het succes van dit beleid voortvloeit uit een voorheen inadequate behandeling. In de studie uitgevoerd bij de ambulante patiënt, zou de zelfgerapporteerde verbetering van de algehele toestand eventueel een placebo-effect kunnen zijn of een statistisch regressie-artefact (regression towards the mean). Ondanks de bovenvermelde tekortkomingen, demonstreren deze studies de haalbaarheid van het stopzetten van geneesmiddelen, zowel bij rusthuispatiënten als ambulante patiënten. Het toont aan dat het verstandig is elk geneesmiddel onder de loep te nemen wat betreft indicatie, dosering, duur van toediening. In de toekomst is er nood aan RCT's met lange follow-up en toegespitst op een specifieke setting (ambulant, hospitaal, WZC) om waterdichte evidentie te bieden voor het toepassen van dit algoritme. Onderstaand wordt het cijfermateriaal van beide studies samengebracht. Deze resultaten uit onderstaande tabel werden in de Masterproef geïncludeerd.

Tabel 1 Vergelijking cijfermateriaal van de studies uitgevoerd door Garfinkel et al. in 2007 en 2010: stopgezette medicatie met slaagcijfer in percent en aantal personen bij wie dit doorgevoerd werd.

Stopgezette medicatie	2007, Rusthuispatiënten: a slaa cijfer in %, (aantal pt'en)	2010, Ambulante patiënten: b slaa cijfer in % , (aantal pt'n*)
Nitraten	100 (22)	100 (5)
Antipsychotica	69 (13)	100 (3)
Pentoxifylline	100 (15)	-
Kaliumsupplement	100 (20)	-
Disothiazide **	100 (10)	91(10)
Aspirine	-	100 (2)
Sulfonylureum	-	100 (5)
Metformine	-	60 (3)
H2 blokkers	94 (35)	75 (6)
Omeprazole	-	90 (9)
Antihypertensiva	82 (51)	84 (50)
Furosemide	85 (27)	79 (13)
Ijzersupplement	95 (19)	-
Bèta-blokkers	-	67(11)
Calcium-kanaal blokkers	-	85 (11)
ACE-inhibitoren	-	89(8)
Alfa-blokkers	-	33 (2)
Statines	-	72(14)
Benzodiazepines	-	97(35)
SSRI	-	77 (11)
Antidepressiva***	74 (19)	90 (9)
Levodopa-carbidopa	-	71 (5)

(*) bij de aantallen werd rekening gehouden met duplicaties; indien 2 antihypertensiva werden stopgezet bij 1 patiënt telt deze patiënt dubbel (**) Hydrochlorothiazide, als dusdanig niet verkrijgbaar in België (***) Bij 2007 weten we niet of dit inclus SSRI is, wellicht wel.

Tabel 2 Definiëring van alen na stopzetten voor een aantal geneesmiddelen

Stopgezet geneesmiddel op indicatie	Definitie falen na stopzetting (reden tot heropstarten)
Nitraten indien geen sternale pijn in de laatste 3 maanden ^a / 6 maanden ^b	Symptomen of veranderingen op EKG
H2- blokkers/PPI indien geen bewijs van peptisch ulcer, GI bloeding of dyspepsie gedurende 1 jaar	Symptomen van bovenste gastro-intestinale tractus
Kaliumsupplement indien K ⁺ >4mEq/L	K ⁺ <3.5mEq/L (hypkaliëmie)
Ijzersupplement indien Fe >80µg/dl	Fe<50µg/dl (anemie)
Antihypertensivum indien meerdere antihypertensiva gebruikt worden	BD > 140/90mmHg ^a BD >150/90 tot 160/90 indien geen orgaanschade ^b

Tabel 3 Gecombineerde weergave van de bevindingen uit tabel 1 en tabel 2

Cardiovasculair
<ol style="list-style-type: none"> 1. Nitraten^{a+b} konden 27 maal stopgezet worden met een slaagpercentage van 100%. Er traden na stopzetting geen symptomen op en er werden geen veranderingen op het EKG geconstateerd. 2. Pentofyilline^a kon 15 maal stopgezet worden met groot succes (100%). 3. Aspirine^b werd 2 maal stopgezet met een slaagpercentage van 100%. 4. Disothiazide^{a+b} kon in totaal 20 maal stopgezet worden, met een slaagpercentage van 100% in het rusthuis en 91% in ambulante setting 5. Bèta-blokkers^b, calciumkanaal-blokkers^b, ACE-inhibitoren^b en alfa-blokkers^b werden allemaal stopgezet bij ambulante patiënten met wisselend succes: het hoogste slaagpercentage werd gehaald voor ACE-inhibitoren (89 %, 8 maal stopgezet), het laagste voor alfa-blokkers (33%, 2 maal stopgezet) 6. Statines^b konden 14 maal stopgezet worden met een slaagpercentage van 72%. 7. Antihypertensiva^{a+b} konden in totaal 101 maal stopgezet worden met een gemiddeld succes van 83%. 8. Furesomide^{a+b} kon worden 40 maal worden stopgezet met een succes dat varieerde van 79^b tot 85^a %.
Neurologisch
<ol style="list-style-type: none"> 1. Antipsychotica^{a+b} konden 13 maal in het rusthuis en 3 maal in ambulante setting worden stopgezet. In het rusthuis lag het slaagpercentage 31% lager dan in ambulante setting (100%). 2. SSRI's^b konden 11 maal stopgezet worden met een slaagpercentage van 77%. 3. Antidepressiva^{a+b} konden worden stopgezet in 28 gevallen, met een slaagpercentage van 74%^a tot 90%^b 4. Levodopa-carbidopa^b kon 5 keer worden stopgezet met een slaagpercentage van 71%. 5. Benzodiazepines^b konden 35 maal worden stopgezet met een slaagpercentage van 97%
Gastro-intestinaal en endocrien
<ol style="list-style-type: none"> 1. Kaliumsupplementen^a konden worden stopgezet in 20 gevallen met 100% succes. 2. Ijzersupplementen^a konden 19 maal worden stopgezet met een succes van 95% 3. Sulfonylureum^b kon 5 maal worden stopgezet met een succes van 100%. 4. Metformine^b werd 3 maal stopgezet met een beperkt succes van 60%. 5. H₂-blokkers^{a+b} werden in totaal 41 maal stopgezet met een succes van 75^b tot 94^a %. 6. Omeprazole^b werd 9 maal stopgezet met een slaagpercentage van 90%.

Bron: Garfinkel D, Zur-Gil S, Ben-Israel J. The war against polypharmacy: a new cost-effective geriatric-palliative approach for improving drug therapy in disabled elderly people. THE ISRAEL MEDICAL ASSOCIATION JOURNAL. 2007;9(6):430-434 (Code a).

Bron: Garfinkel D, Mangin D. Feasibility study of a systemic approach for discontinuation of multiple medications in older adults. ARCHIVES OF INTERNAL MEDICINE. 2011;171(16):1433:1140 (Code b)

BIJLAGE 10: AANGEPASTE START/STOPP CRITERIA

In bijlage worden de aangepaste START-STOPP criteria weergegeven, gestructureerd volgens orgaansysteem. De oorspronkelijke, Engelstalige criteria, werden grondig herwerkt op basis van de huidige evidentie uit de literatuurstudie en opgedane kennis tijdens de studie (Beers, cursusmateriaal). Een belangrijke toevoeging bij de START-criteria is de aanbeveling van een voorkeursproduct, conform de richtlijnen van het WZC formularium. Bij de STOPP-criteria wordt een therapeutisch alternatief aangereikt. Deze toevoegingen trachten de onmiddellijke bruikbaarheid van het criterium te verhogen. Wijzigingen aan de oorspronkelijke criteria werden weergegeven in cursief.

STOPP CRITERIA

GENEESMIDDEL	POTENTIEEL ONGEWENST BIJ	POTENTIEEL ONGEWENST OMDAT	THERAPEUTISCH ALTERNATIEF
CARDIOVASCULAIR STELSEL			
Digoxine	dosering >0.125mg/d bij eGFR<50ml/min <i>indien niet voorgeschreven voor ernstig therapieresistent hartfalen</i>	verhoogd risico op toxiciteit <i>veiliger alternatief voorhanden</i>	<i>dosisreductie</i> <i>voorkeur voor β-blokker, ACE-inhibitor, diureticum</i>
Lisdiuretica	bij enkeloedeem zonder klinische tekenen van HF als eerstelijnsbehandeling van hypertensie	niet bewezen effectief onvoldoende effectief en <i>veiliger alternatief beschikbaar</i>	<i>niet medicamenteuze alternatieven: hoogstand, steunkousen</i> <i>thiazidediureticum (chloortalidon), ACE-inhibitor (enalapril) calciumantagonist (amlodipine)</i>
Thiazidediuretica	bij jicht in de voorgeschiedenis <i>bij ernstige bijwerkingen zoals elektrolytenstoornissen, hypotensie met cerebrale hypoperfusie, daling van de nierfunctie</i>	verhoogd risico op jichtaanval <i>veiliger alternatief voorhanden</i>	<i>ACE-inhibitor (enalapril) calciumantagonist (amlodipine)</i> <i>dosisreductie of ACE-inhibitor (enalapril) calciumantagonist (amlodipine)</i>
Spironolacton	bij dosering van >25mg/dag bij patiënten met hartfalen of een verminderde nierfunctie (pas toedienen na ontoereikendheid van ACE-inhibitor en β -blokker)	verhoogd risico op hyperkaliëmie	<i>lagere dosis of ander kaliumsparend diureticum</i>
Niet-selectieve β-blokker (propranolol, carvedilol,	bij COPD	verhoogd risico op bronchospasmen	<i>cardioselectieve β_1-blokker (nebivolol,</i>

pindolol, labetalol, sotalol)			<i>bisoprolol)</i>
β-blokker	in combinatie met verapamil	verhoogd risico op symptomatische hartblokkade	
Diltiazem of verapamil	bij hartfalen NYHA-klasse III of IV	negatief inotrop, kan hartfalen verergeren	
Calciumantagonisten	bij chronische obstipatie	kan verergering van bestaande obstipatie geven	<i>ander antihypertensivum: ACE-inhibitor, β-blokker, calciumantagonist, diureticum</i>
Salicylaten (acetylsalicylzuur, carbasalaatcalcium)	bij primaire preventie of bij DM type 2 zonder 1 of meerdere andere risicofactor	<i>geen indicatie: terughoudendheid t.o.v aspirine in primaire preventie of bij diabetespatiënten zonder bijkomende risicofactor (bv. roken, hypertensie)</i>	<i>primaire preventie: terughoudend wegens onduidelijke risico-baten verhouding</i>
	bij te hoge dosis in secundaire preventie: dosering >160mg/d langer dan 1 maand na event	niet bewezen effectief en verhoogd bloedingsrisico	<i>secundaire preventie: lage dosis aspirine 75-100mg/d</i>
	bij duizeligheid niet gerelateerd aan cerebrovasculaire ziekte	<i>geen indicatie</i>	
Dipyridamol	als monotherapie voor cardiovasculaire secundaire preventie	niet bewezen effectief	<i>na AMI en instabiele angor: DAPT* 1j, nadien aspirine in monotherapie na ischemisch CVA: ofwel aspirine+dipyridamole, ofwel clopidogrel</i>
Orale anticoagulantia	bij gebruik >6 mnd bij een eerste ongecompliceerde DVT	geen bewijs voor aanvullende effectiviteit	
	bij gebruik >12mnd bij een eerste ongecompliceerd longembool	geen bewijs voor voordeel	
Trombocytenaggregatiere-mmers of orale anticoagulantia	bij stollingsstoornis	verhoogd risico op bloeding	

Nitraten	<i>bij de hemodynamisch stabiele patiënt die in de voorbije 6 maand geen sternale pijn gehad heeft</i>	<i>mogelijks geen indicatie meer</i>	
	<i>belangrijke bijwerkingen zoals ernstige hypotensie ,tolerantie</i>	<i>veiliger alternatief voorhanden</i>	<i>β-blokker</i>
Statines	<i>bij bijwerkingen, beperkte levensverwachting, geen recent acuut coronair event, orale toediening die problematisch is</i>	<i>evidentie op cardiovasculaire mortaliteit maar niet op totale mortaliteit, tijd tot voordeel overstijgt de levensverwachting</i>	
A- blokker	<i>bij hypertensie</i>	<i>veiliger alternatieven voorhanden, hoog risico op orthostatische hypotensie</i>	<i>Verkies ACE-inhibitor, CACB, ...</i>
Dronedarone	<i>bij permanente VKF of hartfalen</i>	<i>Slechtere outcome bij permanente VKF of hartfalen</i>	<i>Verkies frequentie-controle boven ritmecontrole; alternatief is metoprolol met anticoagulantia</i>
CENTRAAL ZENUWSTELSEL			
TCA	<i>bij dementie</i>	<i>kan leiden tot cognitieve achteruitgang</i>	<i>SSRI (sertraline, citalopram) TCA switch (anticholinerge effecten sterkst bij amitriptyline en minst uitgesproken bij nortriptyline)</i>
	<i>bij glaucoom</i>	<i>kan verergering van glaucoom geven</i>	
	<i>bij cardiale geleidingsstoornissen</i>	<i>pro-aritmogeen effect van TCA</i>	
	<i>bij obstipatie</i>	<i>kan verergering van obstipatie geven</i>	
	<i>bij prostatisme / urineretentie in combinatie met opiaten en/of calciumantagonist</i>	<i>verhoogd risico op urineretentie verhoogd risico op obstipatie</i>	
Langwerkende benzodiazepines (o.m. flurazepam, nitrazepam, chloorazepam, diazepam)	<i>bij gebruik >1mnd</i>	<i>verhoogd risico op verlengde sedatie, verwardheid, evenwichtsproblemen, vallen</i>	<i>verkies middellangwerkende BZD in een zo laag mogelijke dosis gedurende een zo kort mogelijke periode indien bij slapeloosheid: niet-medicamenteus of middellangwerkende benzodiazepines (type lorazepam) indien bij acute angst: lorazepam indien langdurige angst: overweeg</i>

			SSRI (sertraline)
Antipsychotica	bij parkinsonisme	vergergering van de extrapiramidale bijwerkingen (niet bij clozapine en quetiapine)	<i>clozapine of quetiapine</i>
	bij gebruik >1 mnd	risico op verwardheid, hypotensie, extrapiramidale bijwerkingen en vallen tot zelfs toegenomen mortaliteit	<i>alternatief voor langdurig gebruik: max. 1 maand met afbouwschema met klassieke antipsychotica (type haloperidol)</i>
	<i>bij gedragsproblemen bij dementie</i>	<i>gebrekkige evidentie voor gebruik; stopzetten</i>	<i>oorzaak nagaan, emotiegeoriënteerde aanpak, op stimulatie gerichte aanpak, cognitie georiënteerde aanpak</i>
Fenothiazine-antipsychotica (chloorpromazine, flufenazine en perfenazine)	bij epilepsie	kan convulsiedrempel verlagen	<i>atypische antipsychotica type risperidone of klassieke antipsychotica type haloperidol</i>
Parasympaticolytische antiparkinsonmiddelen (biperideen, trihexyfenidyl)	bij behandeling extrapiramidale bijwerkingen van antipsychotica	verhoogd risico op anticholinerge toxiciteit	<i>gebruik atypische antipsychotica</i>
SSRI's	bij niet-iatrogene hyponatriëme Na+ < 130mmol/l in de laatste 2 mnd	verhoogd risico op recidiverende hyponatriëmie met veiliger alternatief voorhanden	<i>steeds niet-medicamenteuze interventies overwegen (CGT, ...) of TCA (nortriptyline)</i>
	<i>bij contra-indicaties (Parkinson, slapeloosheid, NSAID, thiazide-/lisdiuretica, antipsychotica)</i>	veiliger alternatief voorhanden	
	<i>bij een niet-majeure depressie (DSM V)</i>	geen indicatie	<i>steeds niet-medicamenteuze interventies overwegen (CGT, ...)</i>
	<i>bij toediening >6 maand</i>	geen evidentie voor behandeling >6 maand	<i>afbouwen over 4-6 weken</i>

Klassieke antihistaminica (o.m. diphenhydramine, cyclizine, promethazine)	bij gebruik >1w	verhoogd risico op sedatie en anti-cholinerge bijwerkingen (vooral difenhydramine, hydroxyzine en promethazine)	<i>Vermijd antihistaminica met sterk anticholinerge werking; alternatieven met weinig sedatieve eigenschappen: bilastine, cetirizine/levocetirizine ebastine, fexofenadine loratadine/desloratadine, mizolastine</i>
Cholinesterase-inhibitoren	<i>bij gebruik van >1jaar in maximale dosis zonder verbetering van cognitie of ADL Bij gebruik bij vergevorderde ziekte van Alzheimer</i>	<i>geen evidentie voor langdurig gebruik enkel zinvol in vroege stadia van dementie</i>	
GASTRO-INTESTINAAL STELSEL			
Loperamide of codeïne (diphenoxylaate of loperamide, codeïne fosfaat)	bij diarree e causa ignota	verhoogd risico op vertraagde diagnose, vertraagd herstel van niet herkende gastro-enteritis, verergering van obstipatie met overloopdiarree, ontstaan van toxisch megacolon bij IBD	<i>orale rehydratie</i>
	bij ernstige infectieuze gastro-enteritis (bloederige diarree, hoge koorts, ernstige systemische toxiciteit)	verhoogd risico op exacerbatie of verlenging infectie	<i>hospitalisatie (AB)</i>
Metoclopramide	bij parkinsonisme	verhoogd risico op verergering parkinsonisme door centrale dopamineblokkade (alternatief: domperidon)	<i>5-HT₃-receptorantagonisten (ondansetron, granisetron,...) domperidone (minder extrapiramidale bijw. indien niet-parenteraal)</i>
Protonpompinhibitor	bij maximale therapeutische dosis >8w bij ulcuslijden	ontbreken van bewijs voor extra effectiviteit	<i>dosisaanpassing of stopzetting</i>
	bij stopzetten van NSAID	geen indicatie meer voor gebruik PPI	<i>stopzetting</i>
Anticholinerg antispasmodicum butylscopolamine	bij chronische obstipatie	door anti-cholinerge werking verhoogd risico op verergering obstipatie en cognitieve achteruitgang	<i>niet-medicamenteus (voeding) sorbitol, bisacodyl, glycerol+natriumdocusaat</i>

Laxativa	<i>bij chronisch gebruik zonder indicatie</i>	<i>geen duidelijke indicatiestelling en algemeen gebrekkige evidentie</i>	<i>herziening van dieet, vochtinname en eventueel meer beweging voorzien zoeken naar geneesmiddelen die constipatie veroorzaken</i>
RESPIRATOIR STELSEL			
Theofylline	als monotherapie bij COPD	veiligere en effectievere alternatieven beschikbaar in onderhoudstherapie	<i>theofylline wordt in de Gold-criteria niet aangeraden, tenzij andere bronchodilatoren onbeschikbaar of onbetaalbaar zijn inhalatie van β_2-agonist inhalatie van corticosteroiden (niet in monotherapie)</i>
Systemische glucocorticoïden	in plaats van inhalatieglucocorticoïden als onderhoudstherapie van matig-ernstig COPD	onnodige blootstelling aan langetermijnbijwerkingen van systemische glucocorticoïden	<i>inhalatie van β_2-agonist inhalatie van corticosteroiden (niet in monotherapie)</i>
Ipratropium of tiotropium	bij glaucoom	kan verergering van glaucoom geven	<i>inhalatie van β_2-agonist inhalatie van corticosteroiden (niet in monotherapie)</i>
BEWEGINGSAPPARAAT			
NSAID's	bij matige tot ernstige hypertensie	kan verergering hypertensie geven	<i>paracetamol</i>
	bij hartfalen	kan verergering hartfalen geven	
	bij chronische nierinsufficiëntie (eGFR<50ml/min)	kan nierfunctie verder doen verslechteren	
	bij gebruik >3maand voor symptoombestrijding van milde osteoarthritis	niet bewezen effectiever dan paracetamol	
	bij gebruik >3maand als onderhoudsbehandeling bij jicht zonder contra-indicatie of bewezen ineffectiviteit voor allopurinol	verhoogd risico op gastro-intestinale bloedingen en andere bijwerkingen	<i>allopurinol (initieel kortstondig + NSAID of colchicine omwille van exacerbatie)</i>

Glucocorticoïden	bij gebruik >3mnd als monotherapie bij reumatoïde artritis of osteoartritis	onnodige blootstelling aan langetermijnbijwerkingen van systemische glucocorticoïden	<i>bij reumatoïde artritis: DMARD (methotrexaat, leflunomide, sulfasalazine), biologicals bij osteoartritis: paracetamol, diclofenac gel indien oppervlakkig gewricht, ibuprofen, betamethason intra-articulair</i>
Colchicine	bij gebruik >3mnd als onderhoudsbehandeling bij jicht zonder contra-indicatie of bewezen ineffectiviteit voor allopurinol	voorkomen van een jichtaanval bij het begin van een urinezuur verlagende therapie	<i>allopurinol</i>
Bisfosfonaten	<i>bij gebruik van alendronaat ≥ 5 j met een levensverwachting van ≤ 5 j bij vrouwen zonder verhoogd fractuurrisico en zonder concomittant gebruik van corticosteroïden</i>	<i>overbodige medicatie gezien gunstig effect minstens 5 jaar na behandeling persisteert, zonder verhoogd fractuurrisico na stopzetting</i>	
UROGENITAAL STELSEL			
urogenitale parasymphaticolytica (anticholinergica: oxybutynine, tolterodine, darifenacine, fesoterodine)	bij dementie	verhoogd risico op verwardheid en agitatie	<i>niet-medicamenteuze interventies: bekkenbodetherapie, behandelen van constipatie</i>
	bij chronisch glaucoom	kan verergering van glaucoom geven	
	bij chronische obstipatie	kan verergering van obstipatie geven	
	bij chronische mictieklachten	verhoogd risico op urineretentie	
selectieve $\alpha 1$-blokkers (prazosine bij hypertensie en Raynaud, alfuzosine, silodosine en tamsulosine bij BPH)	bij mannen met dagelijks incontinentie	kan leiden tot toename mictiefrequentie/ incontinentie	<i>alternatief voor hypertensie (zie eerder) alternatief voor Raynaud: calciumantagonist (nifedipine) alternatief voor BPH : 5α-reductase inhibitor (finasteride/dutasteride)</i>
	bij urinekatheder in situ >2mnd	niet geïndiceerd	
Nitrofurantoïne	bij langdurig gebruik	veiliger alternatieven voorhanden mogelijks longtoxiciteit	nitrofurantoïne of trimethoprim 3 dagen
	bij verminderde nierfunctie	onvoldoende aanconcentreren in de blaas	trimethoprim

ENDOCRIEN SYSTEEM			
<i>Orale antidiabetica/insuline</i>	<i>bij fragiele 80-plusser met een beperkte levensverwachting en een HbA1C van ≤6%</i>	<i>overbodig gebruik met verhoogd risico op hypoglycemie</i>	
Glibenclamide (sulfonylureumverbinding met lange T_{1/2})	bij DM type 2	kan hypoglucemieperiode verlengen	<i>metformine of sulfamide gliquidon (opgepast met metformine bij nier-en leverlijden)</i>
Niet-selectieve β-blokker (propranolol, carvedilol, pindolol, labetalol, sotalol)	bij patiënten met DM en regelmatige hypoglycemie (>1/mnd)	kan hypoglycemie maskeren	<i>overschakelen naar cardioselectieve β-blokker afhankelijk van indicatie: ander antihypertensivum (ACE-inhibitor) indien opgestart bij angor: nitraten ander anti-aritmicum</i>
Oestrogenen	bij voorgeschiedenis van borstkanker	verhoogd recidiefrisico	<i>indien opgestart als postmenopauzale HST i.k.v osteoporose: vit D+calcium, bisfosfonaten indien opgestart i.k.v preventie: geen bewezen cardioprotectief effect, geen bewezen gunstig effect op cognitie</i>
	bij voorgeschiedenis van veneuze tromboembolie zonder progestagenen bij patiënten met intacte uterus	verhoogd risico op endometriumcarcinoom	
MOBILITEIT (valrisico)			
Benzodiazepines, antipsychotica, klassieke antihistaminica, langwerkende opiaten	bij voorgeschiedenis van val of valneiging	verhoogd risico op vallen vanwege onder andere sedatie, parkinsonisme, orthostatische hypotensie, duizeligheid (afhankelijk van medicament)	
Vaatverwijders	bij voorgeschiedenis van orthostatische hypotensie	verhoogd risico op vallen	
PIJN			
Opiaten	bij langdurige gebruik als eerstelijns therapie bij lichte of matige pijn	niet volgens WHO-pijnladder	<i>paracetamol, NSAID, codeïne</i>

	bij langdurig gebruik bij dementie	kan verergering van het cognitief functioneren geven (wel verantwoord indien palliatieve zorg of matige tot ernstige chronische pijn)	<i>paracetamol, NSAID, codeïne</i>
OVERIGE			
Dubbelmedicatie (verschillende geneesmiddelen uit dezelfde geneesmiddelgroep)	bij elk duplicaat voorschrift geldt niet voor opiaten (continu en doorbraakpijn) en β 2-agonisten (lang- en kortwerkend)		streven naar optimalisatie monotherapie

* DAPT: dubbele antiplaquettaire therapie = (aspirine + P2Y12 inhibitor zijnde ticagrelor/prasugrel of desnoods clopidogrel)

START CRITERIA

GENEESMIDDEL	WANNEER TOEVOEGEN?	VOORKEURSPRODUCT	AANVULLENDE INFORMATIE
CARDIOVASCULAIR			
Antihypertensiva (ACE-inhibitor/sartaan, β-blokker, CACB, diuretica)	indien SBD > 160 mmHg	<i>chloortalidon zo nodig enalapril en/of amlodipine toevoegen</i>	<i>streefdoel BD 140/90 mmHg met bij alleroudsten: - minder strikte grenswaarden - geen antihypertensieve behandeling bij ernstige comorbiditeit of kwetsbaarheid</i>
ACE-inhibitor/ sartaan	bij chronisch hartfalen bij DM met proteïnurie en levensverwachting > 10j na AMI	<i>enalapril</i>	<i>sartanen als alternatief bij optreden van hoest met ACE-inhibitoren</i>
Diuretica	bij chronisch hartfalen	<i>furosemide (lisdiureticum) chloortalidon (thiazidediureticum)</i>	<i>niet in monotherapie bij chronisch hartfalen (dus zeker geen eerste keuzepreparaat) gezien geen gekend effect op morbiditeit en mortaliteit</i>
β-blokker	bij stabiele angina pectoris na AMI	<i>Bisoprolol</i>	

	bij stabiele patiënt met chronisch hartfalen (lage dosis)	<i>Carvedilol</i>	
Statine	<i>na cardiovasculair event</i>	<i>Simvastatine</i>	<i>levensverwachting >5j</i> <i>- in primaire preventie bij de oudere niet opportuun</i> <i>- in de secundaire preventie bij ouderen tot 80 jaar met voldoende levensverwachting</i>
Anti-aggregantia: acetylsalicylzuur of carbasalaatcalcium	bij chronische VKF indien contra-indicatie voor orale anticoagulantia chronische stabiele angina pectoris na AMI	<i>acetylsalicylzuur</i> <i>carbasalaatcalcium</i>	<i>in lage dosis (resp. 100mg en 80mg/d)</i>
Orale anticoagulantia	bij chronische VKF	<i>warfarine</i>	<i>streven naar INR tussen 2.0-3.0</i>
RESPIRATOIR			
Inhalatie van een kortwerkende β_2-agonist of anticholinergicum	bij lichte tot matige astma of COPD	<i>salbutamol indien nodig</i> <i>ipratropium</i>	<i>Gold I licht COPD bij FEV1 > 80%</i> <i>Gold II matig COPD bij 50 \leq FEV1 < 80%</i> <i>Gold III ernstig COPD bij 30 \leq FEV1 < 50%</i>
Inhalatieglucocorticoïd	bij matige tot ernstige astma of COPD	<i>budesonide</i>	
Zuurstoftherapie	bij chronisch respiratoir falen		
CENTRAAL ZENUWSTELSEL			
Levodopa	bij ziekte van Parkinson met functionele beperkingen en handicaps	<i>levodopa+benserazide</i>	
Antidepressivum	bij depressie volgens DSM-V	<i>nortriptyline (TCA) of sertraline (SSRI)</i>	<i>indien psychotherapie gefaald heeft/ongewenst is</i>
GASTRO-INTESTINAAL STELSEL			
Protonpompinhibitor	bij ernstige GEFR of peptische strictuur waarvoor dilatatie noodzakelijk is	<i>zonder oesophagitis: ranitidine of omeprazol</i> <i>met oesophagitis:</i>	

	bij gebruik van NSAID én : - peptisch ulcus of complicatie hiervan in anamnese - leeftijd ≥ 70 j - leeftijd 60-70j en gelijktijdig gebruik van orale anticoagulantia, oraal glucocorticoïd, SSRI, acetylsalicylzuur of carbasalaatcalcium	<i>omeprazol</i>	
	bij gebruik van lage dosering acetylsalicylzuur of carbasalaatcalcium én: - ≥ 80 j - ≥ 60 j en peptisch ulcus in anamnese - ≥ 70 j en gelijktijdig gebruik van: orale anticoagulantia, oraal glucocorticoïd, SSRI		
Vezelsupplement	bij chronische symptomatische diverticulose met obstipatie	<i>ispaghul, sterculia, zemelen,</i>	
BEWEGINGSAPPARAAT			
DMARD	bij actieve matige tot ernstige reumatoïde arthritis gedurende >4 w	<i>ibuprofen, colchicine, allopurinol</i>	<i>verwijzen naar reumatoloog</i>
Bisfosfonaten	bij onderhoudstherapie >3 mnd met cortisone	<i>Alendronaat</i>	<i>indien prednison ≥ 7.5mg/d (of equivalent)</i>
Calcium en vitamine D	bij osteoporose of verhoogd risico hierop	<i>calcium + vit D</i>	<i>tenzij voldoende inname van calcium en voldoende blootstelling aan zonlicht</i>
ENDOCRIEN SYSTEEM			
Metformine	bij DM type 2	<i>Metformine</i>	<i>eGFR >30ml/min; starten met 500mg 2dd indien eGRF 30-50ml/min</i>
ACE-inhibitor/sartaan	bij DM en nefropathie	<i>Enalapril</i>	<i>proteïnurie of micro-albuminurie (30mg/24h) eventueel gecombineerd met eGFR <50ml/min CAVE nierfunctie</i>

Trombocytenaggregatieremmer	bij DM en bewezen hart-en vaatziekten (niet primair)	<i>Acetylsalicylzuur</i>	<i>indien ≥ 1 risicofactor: hypertensie, hypercholesterolemie, roken</i>
Statine	bij DM met verhoogd risico op hart-en vaatziekten ook zonder bewezen hart-en vaatziekten	<i>Simvastatine</i>	<i>indien ≥ 1 risicofactor: hypertensie, hypercholesterolemie (LDL > 100), roken</i>
OVERIGE			
Laxativa	bij opiaatgebruik	<i>sorbitol, bisacodyl</i>	

SBD= systolische bloeddruk, DM = diabetes mellitus, AMI= acuut myocardinfarct, VKF= voorkamerfibrilleren of atriumfibrilleren, j=jaar, mnd=maand, eGFR= geschatte glomerulaire filtratiesnelheid, DMARD= disease -modifying antirheumatic drugs

Aanvullend een aantal relevante aanbevelingen uit de BEERS-criteria (aangevuld met anticholinergica)

Geneesmiddel	Aanbeveling
Dabigatran (Pradaxa®) Factor II-a inhibitor	Voorzichtig bij gebruik bij 75-plusser: verhoogd bloedingsrisico vergeleken met Warfarine Voorzichtig bij een creatinineklaring van minder dan 30ml/min: gebrek aan evidentie inzake veiligheid Algehele voorzichtigheid geboden gezien afwezigheid antidotum
Prasugrel (Efiect®) ADP-receptor inhibitor	Voorzichtig bij gebruik bij 75-plusser: verhoogt bloedingsrisico (bij patiënt met diabetes of MI in de voorgeschiedenis kan het voordeel opwegen tegen de risico's)
Antipsychotica, carbamazepine, carboplatinum, vincristinecisplatinum, mirtazapine, SNRI, SSRI, TCA	Voorzichtig bij het gebruik gezien dit SIADH kan verergeren of hyponatriëmie kan veroorzaken
Vasodilatoren	Voorzichtig bij het gebruik gezien mogelijks verergering van syncopale episodes
Anticholinergica	Voorzichtigheid is geboden bij kwetsbare ouderen gezien verhoogde gevoeligheid voor centraal ongewenste effecten, verergering van cognitieve achteruitgang en hoger risico op interacties. Dosis zo laag mogelijk houden (1/4 ^e tot 1/2 ^e van de normale dosis, traag opbouwen met nodige waakzaamheid voor ongewenste effecten)

BIJLAGE 11: 4- FASENPLAN BIJ DE BENADERING VAN DE GERIATRISCHE PATIËNT

FASE	DOEL	OMSCHRIJVING	AANDACHTSPUNTEN
<p style="text-align: center;">I.</p> <p style="text-align: center;">IDENTIFICATIE VAN DE PATIËNT</p>	<p>Gegevensverzameling voor EPD:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Biologische parameters • Medicatielijst • Pathologielijst 	<p>Te bepalen:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Leeftijd van de patiënt • Metingen (BD, gewicht) • Labo (PBO, bezinking, nier-, lever- en schildklierfunctie, glucose, lipiden, vit B12, foliumzuur, totaal eiwit en albumine) • EKG • Medicatielijst opstellen (op voorschrift, OTC, andere) • Lijst van huidige pathologie 	<p>Detectie van risicofactoren:</p> <ul style="list-style-type: none"> • 75 jaar en ouder • Polyfarmacie (5 of meer geneesmiddelen) • Verminderde nierfunctie (eGFR < 50ml/min/1.73m²) • Verminderde cognitie • Verhoogd valrisico (≥ 1 vallen in voorafgaand jaar) • Signalen van verminderde therapietrouw • Niet zelfstandig wonend • Niet geplande opname
<p style="text-align: center;">II.</p> <p style="text-align: center;">CGA</p>	<p>Holistische benadering van de geriatrische patiënt:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Klinische, functionele cognitieve en sociale indicatoren bepalen • Doel van de zorg definiëren 	<p>Te bepalen:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Uitgebreide speciële-, tractus-, familieanamnese • Neurologische en psychische functies • Cognitieve functie • Factoren van ondervoeding • Valincidenten en beperkingen in de mobiliteit • Incontinentie • ADL en IADL functie • Gebruik van geotsmiddelen 	<ul style="list-style-type: none"> • Zowel lichamelijk, orthopedisch, neurologisch als psychiatrisch onderzoek • Aandacht voor frequent voorkomende aandoeningen • Rekening houden worden met de wensen van de patiënt • Gesprek met mantelzorgers essentieel

FASE	DOEL	OMSCHRIJVING	AANDACHTSPUNTEN
<p style="text-align: center;">III.</p> <p style="text-align: center;">FARMACOTHERAPEUTISCH BEHANDELPLAN</p>	<p>Behandelplan wordt opgesteld volgens individueel maatwerk:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Indicatiestelling • Doelgroep en dosis • Oordeelkundigheid • Zinvolheid 	<ul style="list-style-type: none"> • Definieer voor elk gegeven medicijn of dit preventief, therapeutisch of symptomatisch is . • Pas vervolgens de flow charts ‘start low, go slow’ of ‘stop most, reduce dose’ toe. • Breng de START/STOPP criteria in rekening daar waar mogelijk 	<ul style="list-style-type: none"> • Geneesmiddeleninteracties • Interacties tussen geneesmiddel en ziekte • Duplicaties • Eventueel aanpassing van dosis, duur
<p style="text-align: center;">IV.</p> <p style="text-align: center;">FOLLOW-UP EN MONITORING</p>	<p>Fase waarin continue opvolging en monitoring verzekerd wordt:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Medicatie: bijwerkingen en therapietrouw • Doel van de zorg herdefiniëren 	<ul style="list-style-type: none"> • Continu controleren van mogelijke ADR • Nagaan therapietrouw • Doel van de zorg telkens opnieuw herdefiniëren en behandelingsdoelstelling aligneren 	<ul style="list-style-type: none"> • Nagaan correctheid en praktiseerbaarheid van de richtlijnen aan de patiënt • Garanderen van continuïteit • Communicatie met zorgverleners, patiënt en diens familie

BIJLAGE 12: CASUSBESPREKING

Onderstaande casus werd opgesteld aan de hand van de medische gegevens van een patiënte die opgenomen werd in het AZ St.-Rembert te Torhout in juli 2013. De weergave ervan gebeurt anoniem. De wijzigingen aan het medicamenteus beleid werden hypothetisch doorgevoerd conform de bevindingen uit de literatuur. Het mag duidelijk zijn dat deze hypothetische aanpassingen slechts doorgevoerd kunnen worden mits nazicht door een ervaren clinicus.

1. Identificatie van de patient en CGA

Deze vrouwelijke patiënte is 85 jaar. Deze patiënte wordt gekarakteriseerd door een complexe chronische polyopathie. Ze heeft een belangrijke cardiovasculaire voorgeschiedenis met perifeer arterieel vaatlijden en VKF waarop CVA. Tevens is er een gekend schildklierlijden. Daarenboven werd een Parkinson-plus syndroom gediagnosticeerd. De patiënte in kwestie is een weduwe met 4 kinderen, opgenomen in het rustoord sedert 2009. Ze is incontinent en volledig hulpafhankelijk voor hygiënische zorgen. Qua mobiliteit scoort deze dame zeer slecht met in de voorgeschiedenis valincidenten, waarbij één incident met nood aan opname. Vandaag is ze volledig bed-en zetelgebonden en kan ze enkel transfers uitvoeren met volledige ondersteuning. Op communicatief vlak wordt een zeer sterke achteruitgang geconstateerd: de patiënte praat niet en er is een beperkte non-verbale respons. Omwille van een slikstoornis verloopt de voeding zeer moeilijk, vaak is er agitatie tijdens de maaltijd. Er zijn geen gegevens beschikbaar van een eventueel MMSE in het verleden. Ze wordt vandaag opgenomen op vraag van de huisarts wegens deterioratie van een aanslepende bronchopneumonie, waarvoor reeds clavucid per os gestart werd. Deze acute pathologie, ontstaan in kader van de slikproblematiek, leidt tot een veralgemeende achteruitgang van de patiënte.

De meest relevante klinische parameters bij opname:

- Hart: hartauscultatie met onregelmatige pols (VKF), RR 98/57mmHg, hartslag 78/min.
- Long: longauscultatie met diffuse grove ronchi.
- Abdomen :soepel, geen drukpijn.
- Geen malleolaire oedemen. Rechter hemibeeld. , T: 38.8°, gewicht 66.3 kg
- Labo: CRP 56 mg/dL , INR 2.02, gekend schildklierlijden, hypercholesterolemie, goede nier-en leverfunctie`
- EKG normaal pacemakerritme
- RX thorax toont een bilaterale pneumonie, links uitbreidend naar de onderkwab, vergezeld van een sterk inflammatoir bloedbeeld.

Tabel 1 Chronologisch overzicht pathologie

Jaartal	Medische informatie
1991	Transient Ischemic Attack
1993	Jood-Basedow hyperthyroïdie (factita?) verwickeld door VKF
1994	Recidief VKF op basis van recidief hyperthyroïdie; medicamenteuze controle met propylthiouracil
1996	Ischemisch CVA met rechterhemibeeld bij onderliggende chronische VKF; aansluitend chronische PO anticoagulantia
1996	Lage claudicatio door belangrijke atheromatose onder liesniveau Varicositas verwickeld door flebitis

2003	Mobilisatieproblematiek met kyfosescoliose, degeneratieve arthrose, vasculaire insufficiëntie
2006	Ziekte van Parkinson met nood aan hoge dosissen levodopa
2007	Syncope bij VKF met brady-tachysyndroom- minimaal MI- pacemakerimplantatie
2008	Traumatisch hematoom rechter flank na val, chirurgische behandeling
2009	Evolutie naar Parkinson Plus syndroom
2012	Slikpneumonie
07/ 2013	Recidief slikpneumonie
08/2013	Overlijden in het AZ St.-Rembert te Torhout

Tabel 2 Medicatielijst bij opname

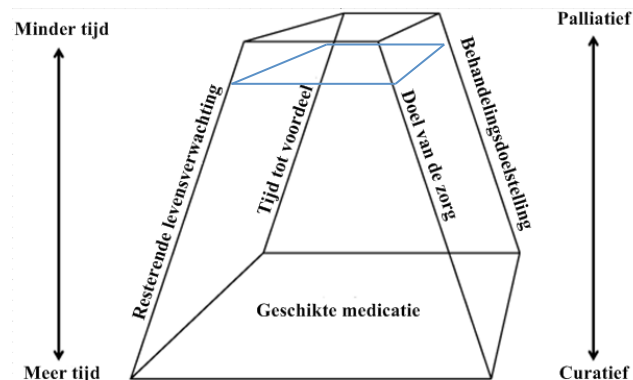
Geneesmiddel	Indicatie en behandelingsdoel (P, T, S)*	Posologie
Cardiovasculair stelsel		
Sotalex (sotalol)	VKF (T)	160 mg; ½ per dag
Lanoxin (digoxine)	VKF, symptomatisch hartfalen (T)	0,125mg; 1 om de 2 dagen
Zocor (simvastatine)	Secundaire preventie hypercholesterolemie, CVA (P)	20 mg; 1 per dag
Marcoumar(fenprocumon)	Behandeling en preventie van thrombo-embolische events in kader van VKF (P)	3 mg ½ per dag
Moduretic (amiloride, hydrochloride hydrochloorthiazide)	Diureticum in kader van hartfalen (T)	1 per dag (amiloride, hydrochloride 5mg + hydrochloorthiazide 50mg)
Endocrien stelsel		
Levothyroxine	Substitutietherapie in kader van hypothyroïdie (T)	25µg; 1 per dag
Centraal zenuwstelsel		
Stalevo (levodopa, carbodopa, entacapon)	Ziekte van Parkinson (T)	200/50/200 5 per d
Wellbutrin (bupropion)	Ziekte van Parkinson (T)	150 mg; 1 per dag
Zopiclone (zopiclon)	Insomnia (S)	7,5mg; 1 per dag
Prolopa (levodopa, benserazide)	Ziekte van Parkinson (T)	125mg; 1 per dag
Respiratoir stelsel		
Lysomucil (acetylcysteïne)	Mucolyticum en expectorantium in kader van recidief pneumonie en slijmproductie (S)	600mg; 1 per dag
Clavucid	Antibioticum pneumonie (T)	875/125 mg; 2 per dag
Gastro-intestinaal stelsel		
Movicol (macrogol)	Laxativum bij obstipatie (S)	1 zakje per dag
Locomotorisch stelsel		
D-cure (vitamine D3: colecalciferol)	Preventie van fracturen ten gevolge van osteoporose bij ouderen (P)	1 ampule per dag

P= preventief , T= therapeutisch , S= symptomatisch

2. Farmacotherapeutisch behandelplan

Wanneer de patiënt terechtkomt op de afdeling Geriatrie, kan geopteerd worden om een palliatief/terminaal beleid op te starten, in overleg met de familie. Door te sleutelen aan het medicamenteus beleid en alle overbodige medicatie te schrappen, wordt de klemtoon gelegd op het comfort. Hierbij is het noodzakelijk om de assen van het voorschrijfmodel te aligneren.

Enkel medicatie die een zeer korte tijd tot voordeel heeft, namelijk medicatie die zorgt voor de dagelijkse levenskwaliteit *hic et nunc*, komt in aanmerking. De behandelingsdoelstelling (preventief, therapeutisch, symptomatisch) moet aligneren met het doel van de zorg, namelijk palliatieve pijn- en symptoomcontrole. Een vlak evenwijdig met het grondvlak en neigend naar de top van de afgeknotte pyramide, wordt gedefinieerd.



2.1 Stopzetten van medicatie

2.1.1 Cardiovasculair stelsel

β -blokker en digoxine

Deze patiënte is bij opname niet bradycard, in VKF, hypotensief. Ze heeft een goede nierfunctie en digoxine wordt toegediend in de juiste dosis zonder effect op de elektrolyten. Digoxine kan dus in principe blijven doorgegeven worden, mits opvolging van het kalium. Louter klinisch zijn er dus geen argumenten te weerhouden om de β -blokker en digoxine stop te zetten. Mocht deze patiënte in sinusritme zijn, dan zou digoxine wellicht onnodig zijn en potentieel schadelijk.

Diureticum

Er is bij opname geen sprake van hypertensie (zelfs hypotensie), er zijn geen perifere oedemen zijn en geen manifeste tekens van hartfalen, dus Moduretic kan (al dan niet tijdelijk) stopgezet worden, gezien dit momenteel niet zinvol is.

Statines

Statines kunnen stopgezet worden gezien de beperkte levensverwachting (hoge leeftijd, algemeen relatief gunstige klinische parameters maar hoge graad van disability). Ook levert de orale toediening problemen op en draagt deze medicatie niet bij tot het dagelijks comfort van de patiënte.

Orale anticoagulantia

De orale anticoagulantia kunnen ook gecontinueerd worden, gezien er een duidelijke indicatie is. Er is hierbij wel een verhoogd risico op gastro-intestinale en intracraniale bloedingen, maar

deze potentiële risico's wegen niet op tegen het voordeel bij deze patiënte in VKF met een voorgeschiedenis van CVA.

Medicatie	Indicatie	Stop?
B-blokker	Hartfrequentie	Nee
Digoxine	Hartritme	Nee (tenzij sinusaal)
Fenprocumon	Anticoagulatie bij VKF	Nee
Simvastatine	Hypercholesterolemie	Ja
Amiloride- hydrochlorothiazide	Hartfalen	Ja (eventueel tijdelijk)

2.1.2 Centraal zenuwstelsel

Parkinsonmedicatie

Gezien de patiënte een Parkinsonplus-syndroom heeft, is er zeer veel neurologische medicatie opgestart. Eerste keuze medicatie bij een Parkinsonpatiënt is levodopa met benserazide (stalevo, prolopa). Daarnaast krijgt deze patiënte als adjuvante therapie bupropion, een antidepressivum met directe dopaminerge werking. Als slaapmedicatie krijgt deze patiënte zopiclone. Bij 60% van de Parkinsonpatiënten treden slaapstoornissen op en dopaminerge geneesmiddelen kunnen deze problemen verergeren. Anderzijds treedt dysfagie op bij 95% van de Parkinsonpatiënten, vaak met een aspiratiepneumonie. Om deze reden mag de dopaminerge therapie niet gestopt worden. Algemeen kan men stellen dat de Parkinsonmedicatie eventueel verminderd kan worden, maar zolang de patiënte nog voeding tot zich neemt, mag deze medicatie zeker niet gestopt worden. Voedingsaanpassing voor het slikprobleem, in overleg met de logopedist, is essentieel. Indien de patiënte geen voeding meer tot zich neemt in de laatste 48uur, kan als eerste optie stalevo stopgezet worden, gezien dit 5 maal daags wordt toegediend. Prolopa kan behouden worden want dit bestaat onder vorm van disperseerbare tabletten en is bijzonder geschikt voor patiënten met slikmoelijkheden en moet ook maar 1x daags toegediend worden.

Slaapmedicatie

Het heeft geen zin om op dit moment het benzodiazepine af te bouwen, gezien dit het comfort van de patiënte wellicht sterk verhoogt.

Medicatie	Indicatie	Stop?
Levodopa, carbodopa, entacapon	Ziekte van Parkinson	Eventueel indien patiënte geen voeding meer tot zich neemt (op basis van toedieningsvorm en frequente dosering)
Bupropion	Ziekte van Parkinson	Nee (evt. op termijn)
Levodopa, benserazide	Ziekte van Parkinson	Nee (evt. op termijn)
Zopiclon	Insomnia	Nee

2.1.3 Endocrien,gastro-intestinaal, respiratoir en locomotorisch stelsel

Levothyroxine

Het heeft geen zin om de medicatie voor het schildklierlijden stop te zetten, gezien dit kan bijdragen tot de dagelijkse levenskwaliteit van de patiënte. Indien de slikproblematiek te veel problemen oplevert, kunnen deze ook in de laatste 48uur stopgezet worden.

Laxativa

Er is een zeer beperkte tot geen evidentie voor het chronisch gebruik van laxativa. Deze kunnen enkel voorgeschreven worden indien duidelijk tekenen van constipatie. Via rectaal toucher (RT) moet nagegaan worden wat de precieze aard is van de problematiek en eventueel overgeschakeld worden naar glycerinesuppositoria of bisacodyl.

Acetylcysteïne

Er is een beperkte evidentie voor gebruik van dergelijke preparaten. Deze kunnen dus stopgezet worden mits observatie van patiënte. Wanneer blijkt dat deze patiënte wel degelijk voordeel ondervond, is heropstarten geïndiceerd.

Vitamine D en calcium

Het verderzetten van dergelijke medicatie is afhankelijk van de klinische conditie, die moeilijk te voorspellen is. Indien de patiënte nog getransfereerd wordt, is het zeker aangewezen deze te continueren. In de laatste 48uur kan geopteerd worden om deze stop te zetten.

Medicatie	Indicatie	Stop?
Levothyroxine	Schildklierlijden	Nee
Macrogol	Obstipatie	Niet continu, op indicatie. Eventueel switch op geleide van RT
Acetylcysteïne	Slikproblematiek	Ja
Colecalciferol	Valincidenten	Ja

2.2 Opstarten van comforttherapie

Zoals eerder aangehaald is het geïndiceerd om het benzodiazepine in kader van insomnia te behouden. Bij 50% van de Parkinsonpatiënten treedt pijn op, meestal door rigiditeit en dystonie. Indien de pijn niet kan gerelateerd worden aan een off-episode voor levodopa, moet een algemene pijnbehandeling opgestart worden. Hierbij dient opgepast te worden met opiaten, gezien bij Parkinson frequent gastroparese optreedt, met hoog risico op ernstige obstipatiep. Dafalgan geniet de voorkeur. De opgestarte antibiotica kan worden stopgezet eenmaal de koorts verdwenen is of ongeveer 10d (curatief). Indien er zich daarna een aspiratiepneumonie voordoet, wordt geopteerd voor watchfull waiting. Dafalgan kan wel steeds opgestart worden als symptomatische bestrijding van koorts en eventueel pijn.

Medicatie	Reden voor opstart
<i>Antibiotica</i>	<i>Curatief verder behandelen van aspiratiepneumonie; na verdwijnen van de koorts geen AB meer</i>
Paracetamol IV	Pijn en koorts

Bronnen (naast de masterproef):

Steinman MA, Hanlon JT. Managing mediations in clinically complex elders: there's got to be a happy medium. JOURNAL OF THE AMERICAN MEDICAL ASSOCIATION 2010; 304 (14): 1592-1601

Lokk J, Delbari A. Clinical aspects of palliative care in advanced Parkinson's disease. BIOMEDCENTRAL PALLIATIVE CARE 2012; 11(20): 1-8