



UZ
LEUVEN



Polyfarmacie: aanpak in de praktijk

Gerizol-14 oktober2017

J. Tournoy, Geriatrie, UZ Leuven

UZ
Leuven

Herestraat 49
B - 3000 Leuven

www.uzleuven.be
tel. +32 16 33 22 11

UNIVERSITY HOSPITALS LEUVEN

VG:

chronisch (snelle) VKF
dysthyme stemming na overlijden partner (2007)
milde Ao-stenose (OMT)
MiKK (biologisch, 2004)
E-insult 2001
COPD IV
gestoorde GDP (dieet)
diastolisch HF
CKD IIIb (ca. 35 ml/min/1.73m²)

RVO (spoed): val in onduidelijke omstandigheden,
vermoeden UWI, ANI op CNI tijdens opname

Sociaal: thuiswonend, alleen, 2 dochters

Primaire diagnose (GER): UWI (met val zonder
fractuur) met delier

17 producten

Keppra 2x500mg/d
Pantomed 20mg/d
Sipralexa 10mg/d
Coversyl 5mg/d
Amlor 5mg/d
Allopurinol 100mg/d
Spiriva 1x18µg/d
Progor 240mg/d
Coruno 16mg/d
Symbicort TH 2x2/d
Emconcor 2,5mg/d
Lanoxin 0,125mg/d
Biofer (sporadisch)
Magnetop (sporadisch)
Asaflow 80mg/d
Xarelto 15mg/d
Zocor 20mg/d

Patient characteristic	Control [<i>n</i> = 81]	Intervention [<i>n</i> = 91]	<i>p</i> value
Age, years [mean ± SD]	84.5 ± 4.97	84.5 ± 4.69	0.96
Female [%]	56	48	0.36
Weight, kg [mean ± SD]	66.2 ± 13.8	68.8 ± 16.5	0.27
SCr, mg/dl [median (IQR)]	1.36 (0.92–1.98)	1.07 (0.83–1.95)	0.06
CG, ml/min [median (IQR)]	37.50 (25.15–48.70)	44.70 (29.78–58.36)	0.11
Age-adjusted CCS [median (IQR)]	6 (5–8)	7 (5–8)	0.33
EQ-5D-3L on admission [mean ± SD]	0.31 ± 0.26	0.33 ± 0.29	0.64
Number of drugs [median (IQR)]	10 (7–13)	9 (7–12)	0.14
RASP PIM [median (IQR)]	3.0 (2.0–5.0)	3.0 (2.0–5.0)	0.56

- Optimalisatie van het voorschrift:
 - Basisprincipes



OVER-PRESCRIBING ← deprescribing

PPI blijven doorgeven na oesofagitis 2 jaar geleden zonder klachten of risicofactoren
Haloperidol werd foutief niet gestopt tijdens ZH verblijf na volledige opheldering multifac delier
antipsychotica voor 'verwardheid' zonder component agressie bij BPSD
Escitalopram opgestart bij vergevorderde dementie

MIS-PRESCRIBING

carvedilol ikv HFREF slechts 1*/d toedienen
elke dag 70 mg alendronaat

UNDER-PRESCRIBING

geen Ca/vit D i.k.v. osteoporose
geen aspirine bij CAD in de VG
geen ACE-I en BB bij refractair HF(REF)
geen statine bij PAD
geen antico opstarten voor SPAF

Overprescribing

Polyfarmacie: te veel geneesmiddelen

- Arbitraire cutoff
- Vaak >5 verschillende moleculen per dag
- Sterke (sterkste!) prognostische factor

Potentieel ongepast:

Geneesmiddelen waarbij bij ouderen wordt vermoed dat de balans harm vs benefit potentieel negatief is



Potentieel ongepast

Meer schade dan voordeel (triple therapie bij OMT ACS+VKF)

Het werkt **niet snel genoeg** (statine na ACS bij end-stage dementie)

Therapie wordt **te lang** gegeven (benzo bij insomnia)

Ongepaste **dosis** (digoxin 0.250mg/d)

Geen **nut** (Ginko)

Duplicatie: ACE-I+ARB (hyperK, hypotensie, ANI/CNI)

Onderdeel van een **prescribing cascade** (cfr infra)

Voorschrijf cascade

Ibuprofen	> aHT	> antihypertensivum
Metoclopramide	> parkinsonisme	> L-dopa/carbidopa
Amlodipine	> oedemen	> furosemide
Levofloxacin	> delier	> risperidon
Donepezil	> urine incontinentie	> oxybutynine
Venlafaxine	> tremor	> diazepam
Enalapril	> hoest	> dextromethorfan
NSAID	> maaglast	> PPI

Oorzaken van polyfarmacie en IP

Groter aantal zorgverleners: belang van goede communicatie

Specifieke **kenmerken** ouderen (PK/PD, cognitief, ...)

Niet herkennen **bijwerkingen**

Vaak **onbedoelde wijzigingen** in medicatie na ziekenhuisopname

Onduidelijk schema voor patiënt, ingewikkelde informatie

Wie neemt **verantwoordelijkheid** voor stoppen of wijzigen van medicatie?

Systematische aanpak ontbreekt nog dikwijls

Behandelaars raken **overzicht** kwijt

Consequenties polyfarmacie & IP

Interacties ↑ (niet altijd klinisch relevant, bijna altijd wel vermijdbaar)

Adverse drug events

spoedopname ↑, morbiditeit ↑, sterfte

Functionaliteit

valrisico, cognitieve achteruitgang, verminderde functionele status

Therapietrouw ↓



WAT TE DOEN?

Impliciet en expliciet

Impliciete criteria (bvb MAI, AMO)

Benadering door middel van patiënt-specifieke factoren en **eigen oordeel**

Expliciete criteria (bvb STOPPSTART, RASP)

Gebaseerd op **vaste criteria** die ontwikkeld werden op basis van review, expert opinion of consensus

Combinaties/CDSS

1. **MEDICATIE RECONCILATIE**, bevraging (incl. neveneffecten, problemen, indicatie)
 1. Documenteer alles, ook OTC (UZLeuven studie spoed)

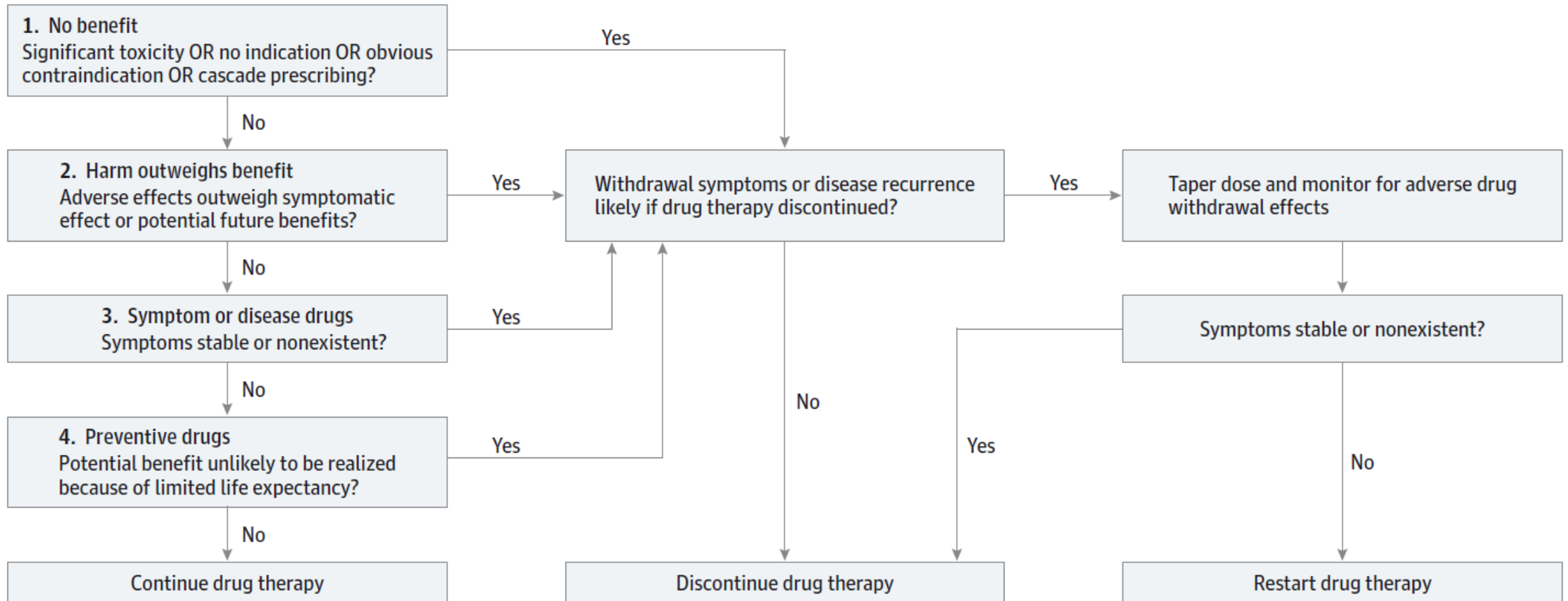
2. Hou altijd rekening met **IATROGENE SCHADE**, door de bevraagde TM
 1. GM: aantal geneesmiddelen (grootste voorspeller!), high-risk drugs, voorbije ADR/ADEs
 2. PT: >80j, cognitieve beperking, meerdere comorbiditeiten, middelenmisbruik, meerdere voorschrijvers, gedocumenteerde non-adherentie

3. Denk na over **ELK GENEESMIDDEL** of je het kan stoppen
 1. Is er nog een indicatie? Onderdeel van een voorschrijfcascade? Effectieve of potentiële schade? Welke GMn zeker te mijden bij ouderen?
 2. Overleg met de pt: quid voorkeur?
 3. Schat levensexpectantie in

4. Maak een **PRIORITEITENLIJST** van welke geneesmiddelen eerst te stoppen
 1. Wees pragmatisch:
 1. Meest schade, minst voordeel
 2. Gemakkelijkst te stoppen
 3. Welke wilt de pt zelf liefst stoppen?

5. **IMPLEMENTEER, COMMUNICEER en VOLG OP**

Deprescribing voorstel



Verschillende perspectieven

Patiënt

- Geïndividualiseerde aanpak, levenskwaliteit!
- Veiligheid, ADRs
- Empowerment

Zorgverlener

- Rol en verantwoordelijkheid
- Counseling
- Samenwerking met andere zorgverleners

Maatschappij

- Kost
- Morbiditeit, mortaliteit, opnames

Verschillende niveaus

- Aanpak
 - Micro: directe zorg rond patiënt aanwenden/faciliteren, Praktische hulpmiddelen, technologie, naasten, ...
 - Meso: + multidisciplinaire samenwerking (ZH) Apotheker, VPK, thuiszorg, HA, geriater/andere specialist
 - Macro: multidisciplinaire samenwerking + overheid + farma ◦ Gedeeld dossier!!!

Opname via
spoed, 1^e
bevragen
thuismedicatie

Opname op
afdeling, medicatie
reconciliatie (door
klinisch apotheker)

Medicatiereview
- RASP en
impliciete
approach

Advies/overleg
aan
behandelend
arts (en patient),
communicatie
via
ontslagdocument
voor patient en
huisarts

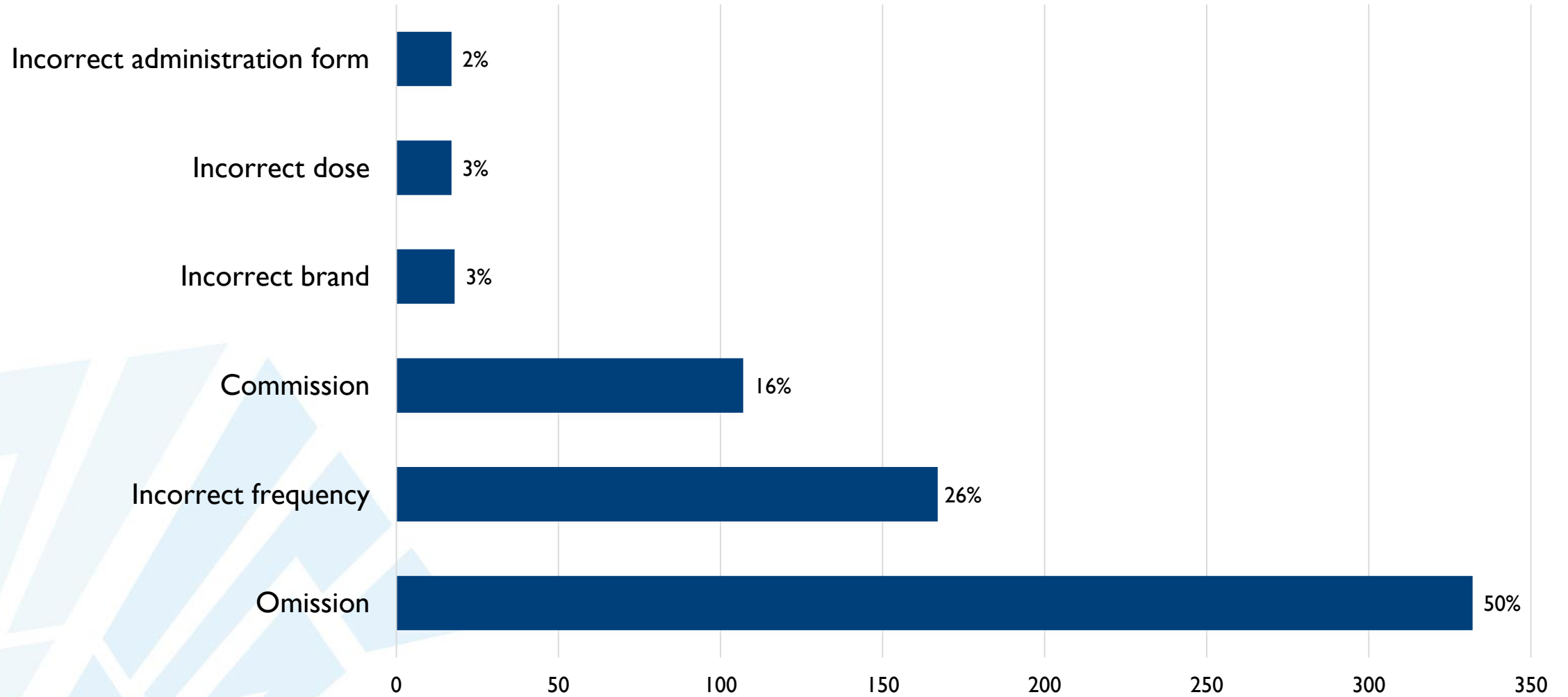
CHARACTERISTICS	
Number of admissions	1310
Number of unique patients	1118
Sex	41.5% male 58.5% female
Average age	85 years
TYPE OF INTERVENTION	
Medication reconciliation	202 (= 89% incomplete)
Medication review	659 (with 2159 recommendations)
Development of discharge medication list	<u>708</u> times performed

TABLE 1: CHARACTERISTICS OF ADMITTED PATIENTS AND INTERVENTIONS PERFORMED BY PHARMACISTS

Expliciet: RASP 3 (bèta)

4. **Disopyramide** is sterk negatief inotroop (zie ook nut van disopyramide bij hypertrofe CMP) én anticholinerg; ga altijd na of deze therapie nog nodig is
5. **Sotalol** bij hartfalen (hogere incidentie van Tdp, tot ca. 5% in cohorte met mediane f/u van 164 dagen)
6. Elke combinatie van **sotalol en amiodarone** (geen winst, reëel risico op ritmestoornissen)
7. **Klasse IC antiaritmica (flecainide, propafenon)** bij (voorgeschiedenis van) cardiale ischemie geven een hogere mortaliteit en zijn daarom best te mijden (CAST: flecainide)

FIGURE I: TYPE OF DISCREPANCIES



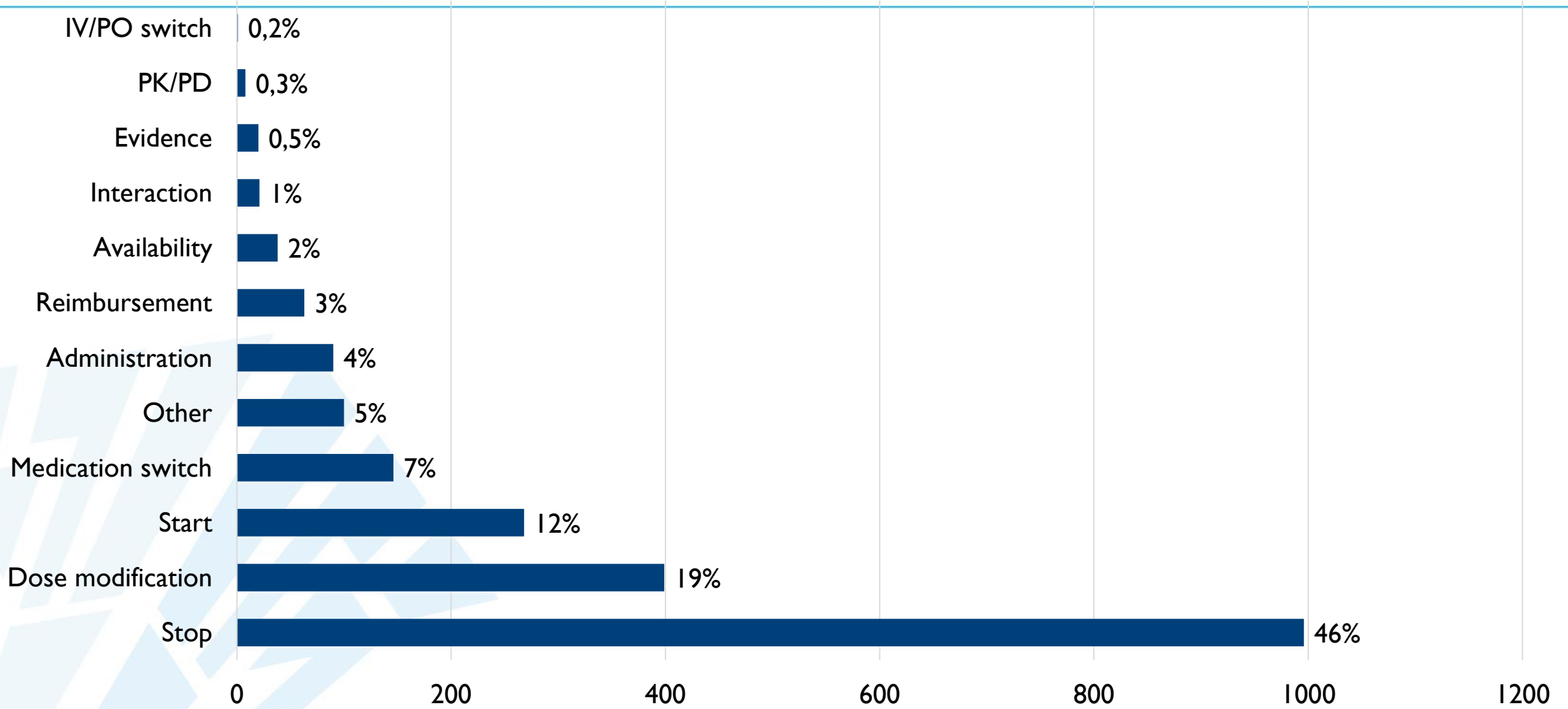
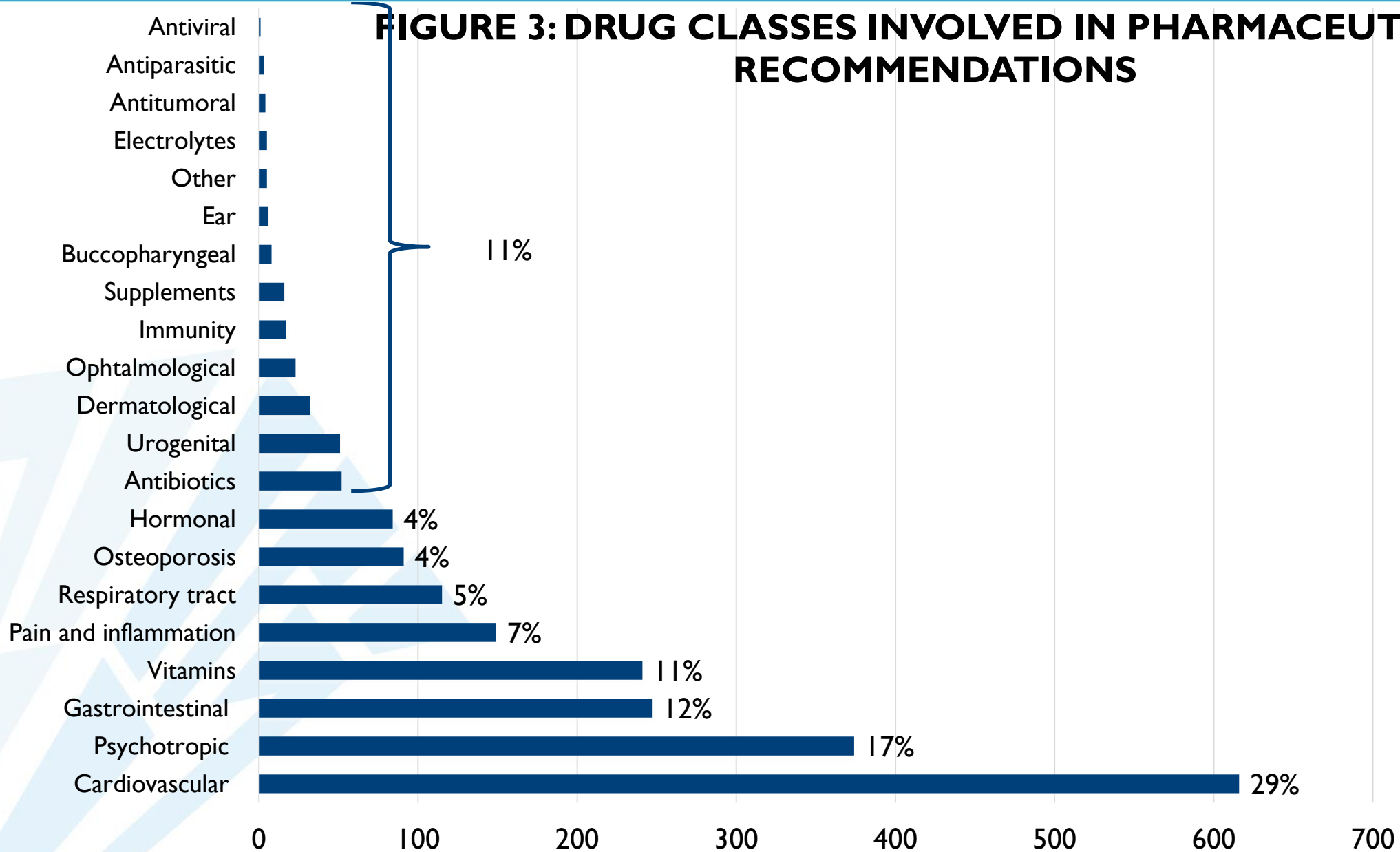


FIGURE 3: DRUG CLASSES INVOLVED IN PHARMACEUTICAL RECOMMENDATIONS



RASP PIMs op GER UZLEUVEN

RASP item	Control [n = 81]	Intervention [n = 91]	p value
Admission			
Prolonged use of benzodiazepines, zolpidem, zopiclone or zaleplon	32	36	0.396
Prolonged use of PPIs or H ₂ RAs in peptic ulcer disease	34	31	0.345
Prolonged use of antidepressants	20	22	1.000
Vitamins, minerals and trace elements if no documented deficiency	15	17	1.000
Sedatives and hypnotics in recent fallers	23	16	0.103
Neuroleptics: prolonged use and/or in patients with parkinsonism and/or in patients with swallowing problems	11	15	0.673
Duplicate therapy	18	15	0.233
Antidepressants in recent fallers	13	13	0.832
Thiazide or loop diuretics in patients with electrolyte disturbances	4	10	0.172
Any use of betahistine	4	9	0.259



VALT DIT ONDER EBM?

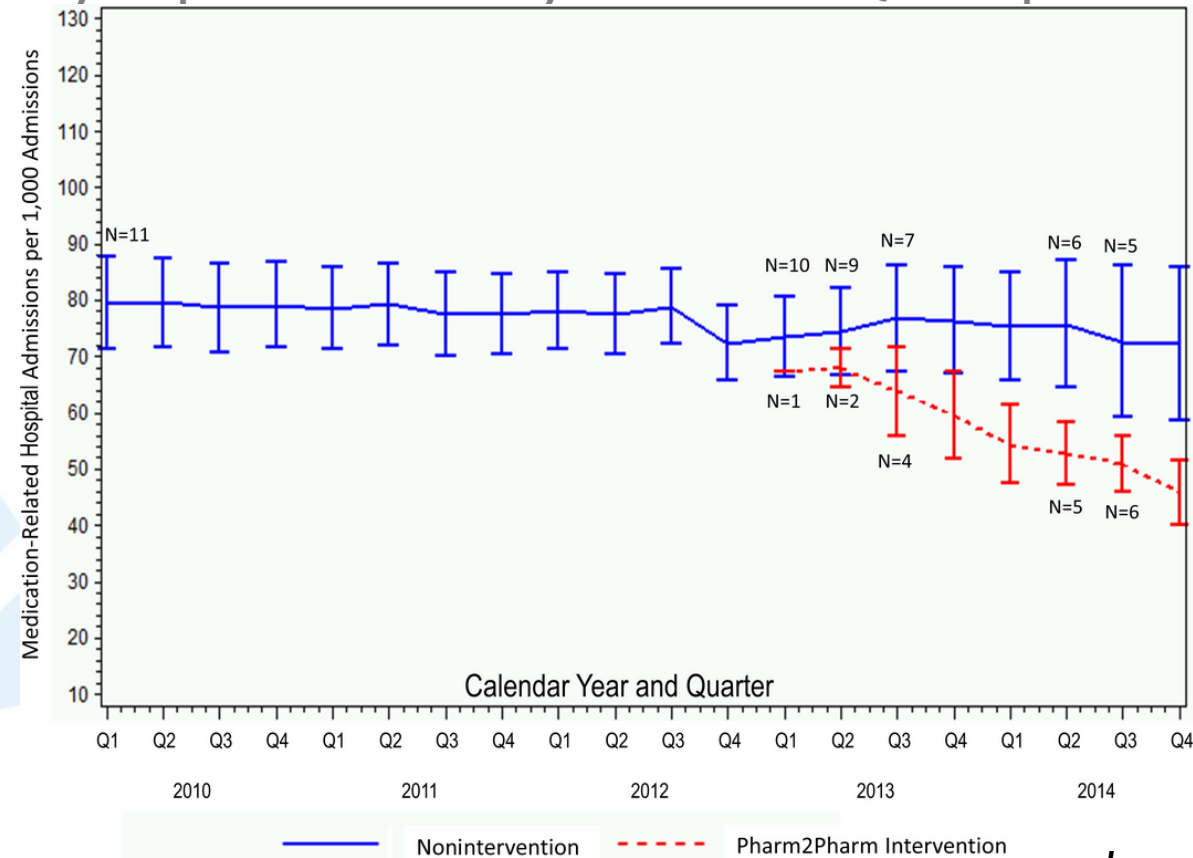
Overzicht evidentie

- Studies in tweedelijnszorg
- Studies in eerstelijnszorg
- Transmurale studies
- Ontwikkeling van een Core Outcome set (H2020)
 - Adverse Events
 - Medication use
 - Patient reported outcomes



Evidentie van effecten medicatiereview

Reductions in Medication-Related Hospitalizations in Older Adults with Medication Management by Hospital and Community Pharmacists: A Quasi-Experimental Study



Journal of the American Geriatrics Society

Volume 65, Issue 1, pages 212-219, 7 OCT 2016 DOI: 10.1111/jgs.14518

<http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/jgs.14518/full#jgs14518-fig-0001>

Welk doel heiligt de middelen?

- Complexe erg grote doelgroep
- Interventies mogelijk op verschillende niveaus-verdere integratie in standard of care nodig
- Risicofactoren worden nu in kaart gebracht



Identificatie van risicofactoren?

Table 1 Most common ADRs causing hospitalization in the elderly

Most common ADRs	Examples
Gastrointestinal complications ^{5,18,22-24}	Gastrointestinal bleeding, peptic ulcer, erosive gastritis, nausea, vomiting
Cardiovascular disorders ^{12,18,19,22}	Hypotension, bradycardia, falls, arrhythmias
Metabolic/endocrine complications ^{5,12,24}	Hypoglycemia
Renal and urinary disorders ²²⁻²⁴	Renal impairment, acute renal failure
Electrolyte disorders ^{20,22}	Hypokalemia, hyperkalemia, hyponatremia
Nervous system disorders ^{12,23}	Depressed level of consciousness, mental status changes

Abbreviation: ADRs, adverse drug reactions.

Table 2 Most common drugs causing ADR-related hospital admission in the elderly

Antibacterials ^{5,18,20}
Anticonvulsants ⁵⁸
Antineoplastic agents ^{5,35}
Antipsychotics ^{5,35}
Antithrombotics (anticoagulants and antiplatelets) ^{18,20,23,24,35,58}
Cardiovascular drugs (diuretics, ^{5,20,22-24,35} cardiac glycosides, ^{5,18,58} angiotensin-converting enzyme inhibitors, ^{18,23,24,29,58} beta-blockers, ^{29,58} antiarrhythmics, ^{18,24} calcium channel blockers ⁵)
Corticosteroids ⁵
Hypoglycemics ^{35,58}
Nonsteroidal anti-inflammatory drugs ^{5,18,22-24,58}

Abbreviation: ADR, adverse drug reaction.

**Table 3** Studies investigating risk factors for ADR-related hospital admission in older patients

Study	Country Year conducted	Design	Duration	Settings	Mean/ median age (years)	Main outcome measures	Predictors/risk factors
Onder et al ⁵	Italy 1988–1997	Multicenter pharmacoepidemiology survey	10 years	Academic hospitals	70	ADR severity, potentially responsible drugs, predictors	Female sex (OR 1.30, 95% CI 1.10–1.54) Alcohol use (OR 1.39, 95% CI 1.20–1.60) Number of drugs (OR 1.24, 95% CI 1.20–1.27 for each drug increase) Age (OR 1.50, 95% CI 1.01–2.23 for age 65–79 years and OR 1.53, 95% CI 1.00–2.33 for age ≥80 years) Comorbidity (OR 1.12, 95% CI 1.05–1.20 for each point in the CCI) Number of drugs (OR 1.18, 95% CI 1.11–1.25 for each drug increase)
Marcum et al ¹²	USA 2004–2006	Retrospective cohort	3 years	All admissions (veterans)	76.4	ADR causality, preventability, predictors	Polypharmacy (≥9 and 5–8 medications) (AOR 3.90, 95% CI 1.43–10.61 and AOR 2.85, 95% CI 1.0–7.85, respectively)
Mannesse et al ¹⁷	The Netherlands 1994	Observational cross-sectional	3 months	University hospital	78	Risk indicators for severe ADRs	Fall before admission (OR 51.3, P=0.006) Gastrointestinal bleeding or hematuria (OR 19.8, P<0.001) Use of three or more drugs (OR 9.8, P=0.04)
Franceschi et al ¹⁸	Italy 2004–2005	Prospective cross-sectional	1 year	Geriatric	76.5	ADR prevalence, avoidability	Drug–drug interactions (32.3%) Inappropriate prescription (21.8%)
Wawruch et al ¹⁹	Slovakia 2003–2005	Retrospective cross-sectional	1.4 years	Internal medicine	76.6	ADR predictors	Ischemic heart disease (OR 4.50, 95% CI 1.36–14.88) Depression (OR 2.49, 95% CI 1.08–5.77) Heart failure (OR 2.08, 95% CI 1.13–3.81)
Wu et al ²¹	Canada 2003–2008	Retrospective cohort	5 years	Emergency department	77	Incidence, cost, risk factors	Sex (for females) (AOR 0.81, 95% CI 0.72–0.92) Age (AOR 1.03, 95% CI 1.02–1.04) CCI score ≥2 (AOR 1.86, 95% CI 1.48–2.33) Number of drugs (AOR 1.48, 95% CI 1.13–1.93 for 6–10 drugs and AOR 1.93, 95% CI 1.49–2.51 for >11 drugs) Multiple pharmacies (AOR 1.13, 95% CI 1.00–1.27) Newly prescribed drugs (AOR 1.17, 95% CI 0.93–1.47) Recent hospital admission (AOR 1.47, 95% CI 1.23–1.76) Long-term care residence (AOR 2.08, 95% CI 1.62–2.67)
Pedros et al ²³	Spain 2009–2010	Cross-sectional	120 days	Teaching hospital	75	ADR predictors	Age ≥65 years (OR 1.59, 95% CI 1.10–2.29) Number of drugs taken 3–5 (OR 5.07, 95% CI 2.71–9.50), 6–9 (OR 5.90, 95% CI 3.16–11.01), and ≥10 (OR 8.94, 95% CI 4.73–16.89) Number of drugs (OR 1.064, 95% CI 1.019–1.109)
Alexopoulou et al ²⁴	Greece 2005	Prospective cross-sectional	6 months	University hospital	65	Frequency of ADRs, causality, severity, preventability, predictors	
Olivier et al ²⁵	France 2002–2003	Prospective cross-sectional	4 weeks	Emergency department	80.2	ADR incidence, risk factors	Number of drugs (OR 1.18, 95% CI 1.08–1.29) Self-medication (OR 2.34, 95% CI 1.18–4.66) Use of antithrombotics (OR 2.26, 95% CI 1.33–3.88) Use of antimicrobial drugs (OR 1.04, 95% CI 1.50–10.83)
Malhotra et al ²⁷	India 2000	Prospective cross-sectional	7 months	Emergency department	72.5	Risk factors	Number of drugs ≥3 (OR 4.3) Consulting >3 physicians (OR 5.7) Living alone (OR 4.3)
Chen et al ²⁸	Taiwan 2009–2010	Prospective case–control	1 year	Emergency department	65	Risk factors	Number of drugs (AOR 4.1, 95% CI 2.4–6.9 for 3–7 drugs; AOR 6.4, 95% CI 3.7–11.0 for eight or more drugs) and increased concentration of serum creatinine (AOR 1.5, 95% CI 1.1–2.2)
Zhang et al ⁴¹	Australia 2005	Retrospective cohort	Records of ADR admission from 1980 to 2000 and followed for 3 years	All public and private hospitals	Mean age not reported, study in patients aged ≥60 years	ADR predictors	Sex (HR 1.08, 95% CI 1.02–1.15, for men) First admission in 1995–1999 (HR 2.34, 95% CI 2.00–2.73) Length of hospital stay (HR 1.11, 95% CI 1.05–1.18, for stays ≥14 days) CCI (HR 1.71, 95% CI 1.46–1.99, for score ≥7) Comorbid congestive cardiac failure (HR 1.56, 95% CI 1.43–1.71), peripheral vascular disease (HR 1.27, 95% CI 1.09–1.48), chronic pulmonary disease (HR 1.61, 95% CI 1.45–1.79), rheumatological disease (HR 1.65, 95% CI 1.41–1.92), mild liver disease (HR 1.48, 95% CI 1.05–2.07), moderate to severe liver disease (HR 1.85, 95% CI 1.18–2.92), moderate diabetes (HR 1.18, 95% CI 1.07–1.30), diabetes with chronic complications (HR 1.91, 95% CI 1.65–2.22), renal disease (HR 1.93, 95% CI 1.71–2.17), any malignancy including lymphoma and leukemia (HR 1.87, 95% CI 1.68–2.09), and metastatic solid tumors (HR 2.25, 95% CI 1.92–2.64)

Abbreviations: ADR, adverse drug reaction; OR, odds ratio; CI, confidence interval; CCI, Charlson Comorbidity Index; AOR, adjusted odds ratio; HR, hazard ratio.



Tenslotte



- Het proces van medicatiereview is nodig maar complex
- Evidentie van effecten op belangrijke outcomes groeit
- Ook evidentie dat interventies kosteneffectief zijn groeit
- Er is nood aan interventie maar nog onduidelijkheden (belangrijkste target groep, risicofactoren, niveau van medicatiereview,...)
- Belangrijke onderzoeksvragen blijven bestaan maar eerste stappen naar een transmuraal zorgpad kunnen gezet worden
- Communicatie is zeer belangrijk-Vitalink als opportuniteit