

Medicatiescreening met Beers-criteria en STOPP/START-criteria bij de oudere patiënt: associatie tussen potentieel ongewenst geneesmiddelengebruik en geneesmiddelgerelateerde ziekenhuisopnamen

C.A.K. van der Stelt^{a*}, A.M.A. Vermeulen Windsant-van den Tweel^a, A.C.G. Egberts^{bc}, P.M.L.A. van den Bemt^d, A.J. Leendertse^e, W.A.J.J. Hermens^a, R.J. van Marum^{fg} en H.J. Derijks^{ab}

^a ZANOB apotheek, Jeroen Bosch Ziekenhuis, 's-Hertogenbosch.

^b Divisie Farmaco-epidemiologie & Klinische Farmacologie, Universiteit Utrecht.

^c Afdeling klinische farmacie, Universitair Medisch Centrum Utrecht.

^d Afdeling ziekenhuisapotheek, Erasmus Medisch Centrum, Rotterdam.

^e Julius Centrum, Universitair Medisch Centrum Utrecht.

^f Afdeling geriatrie, Jeroen Bosch Ziekenhuis, 's-Hertogenbosch.

^g Afdeling huisartsgeneeskunde en ouderengeneeskunde/EMGO Institute for Health and Care Research, VU medisch centrum, Amsterdam.

* Correspondentie: r.v.d.stelt@zanob.nl.

Kernpunten

- Potentieel ongewenste geneesmiddelen (PIM's) of potentiële geneesmiddelomissies (POM's) volgens de STOPP/START-criteria zijn geassocieerd met de kans op potentieel vermijdbare geneesmiddelgerelateerde ziekenhuisopnamen.
- De STOPP/START-criteria zijn beter dan de Beers-2012-criteria in staat om oudere risicopatiënten te identificeren.
- Het is van belang om naast expliciete screeningsmethoden, zoals de Beers- en de STOPP/START-criteria, ook de kritische klinische blik van zorgverleners te betrekken bij de beoordeling van geneesmiddeltherapie van oudere patiënten.

Inleiding

Inadequaat geneesmiddelengebruik kan leiden tot ernstige bijwerkingen en ziekenhuisopnamen. Uit het HARM-onderzoek is gebleken dat 5,6% van de acute ziekenhuisopnamen geneesmiddelgerelateerd is, waarvan 46% potentieel vermijdbaar. Voor patiënten ouder dan 65 jaar werd een bijna tweevoudig verhoogde kans gevonden op een geneesmiddelgerelateerde opname. Een belangrijke aanbeveling uit het HARM-onderzoek is dat de geneesmiddeltherapie van deze patiënten met regelmaat en op een systematische wijze geëvalueerd wordt [1]. Om deze periode review uit te voeren zijn diverse screeningsmethoden ontwikkeld waarmee potentieel ongewenst geneesmidde-

ABSTRACT

Medication screening using Beers and STOPP/START criteria for elderly patients: association between potentially inappropriate medication and medication-related hospital admissions

OBJECTIVE

To assess the risk of medication-related hospital admissions associated with inappropriate medication use applying the Beers and the STOPP/START criteria. There are multiple screening methods to detect and reduce potentially inappropriate medication (PIM) and prescribing omissions (PPOs). Whether this will result in less medication-related hospitalisations is unknown.

DESIGN

A nested case-control study was conducted with a subset of patients of the Hospital Admissions Related to Medication (HARM) study.

METHODS

Cases were defined as patients ≥ 65 years with a potentially preventable medication-related hospital admission. For each case one control was selected, matched on age and sex. The primary determinant was defined as the presence of one or more PIMs and/or PPOs according to the Beers 2012 and the STOPP/START criteria. The strength of the association between a PIM/PPO and a medication-related hospital admission was evaluated with multivariate logistic regression and expressed as odds ratios with 95% confidence intervals (CI95).

RESULTS

PIMs and PPOs detected with the STOPP/START criteria are associated with medication-related hospital admissions (OR 3.47; CI95 1.70-7.09), while for the presence of PIMs according to the Beers 2012 criteria a non-significant trend was visible (OR_{adj} 1.49; CI95 0.90-2.47).

CONCLUSION

Both the STOPP/START criteria and the Beers 2012 criteria can be used to identify older people at risk for medication-related problems. The choice which set of criteria should be used is more dependent on other factors (e.g. national guidelines, practical considerations) than on the association of each set with ADR-related hospital admission.

van der Stelt CAK, Vermeulen Windsant-van den Tweel AMA, Egberts ACG, van den Bemt PMLA, Leendertse AJ, Hermens WAJJ, van Marum RJ, Derijks HJ. Medicatiescreening met Beers-criteria en STOPP/START-criteria bij de oudere patiënt: associatie tussen potentieel ongewenst geneesmiddelengebruik en geneesmiddelgerelateerde ziekenhuisopnamen. PW Wetenschappelijk Platform. 2015;9:a1525.

lengebruik (PIM) kan worden opgespoord. Voorbeelden zijn de Beers-criteria en de STOPP/START-criteria. In tegenstelling tot de Beers-criteria wordt bij het gebruik van de START-criteria ook aandacht besteed aan potentiële omissies (POM's) [2, 3]. Onderzoek naar de vraag in hoeverre screening met de Beers- of de STOPP/START-criteria in staat is om ook daadwerkelijk (ernstige) geneesmiddelgerelateerde problemen te identificeren, ontbreekt vooralsnog.

Het doel van dit onderzoek is het beantwoorden van de vraag of de aanwezigheid van een PIM en/of POM vastgesteld met twee screeningsmethoden (Beers 2012 en STOPP/START) is geassocieerd met potentieel vermijdbare geneesmiddelgerelateerde ziekenhuisopnamen bij patiënten van 65 jaar en ouder.

Methoden

Op basis van de dataset uit het HARM-onderzoek is een genest case-controle-onderzoek uitgevoerd [1]. Uit deze dataset zijn cases gedefinieerd als patiënten van 65 jaar of ouder met een potentieel vermijdbare geneesmiddelgerelateerde ziekenhuisopname. Voor iedere case is één controle geselecteerd uit electieve chirurgische opnamen in hetzelfde ziekenhuis. Cases en controles zijn gematcht op leeftijd en geslacht.

De primaire determinant was het aanwezig zijn van minimaal één PIM/POM die was vastgesteld met de Nederlandse vertaling van de Beers-criteria (versie 2012) en/of de STOPP/START-criteria [4]. Daarnaast zijn de twee screeningsmethoden met elkaar vergeleken door op patiëntniveau te kijken naar de overlap tussen het wel of niet hebben van een PIM en/of POM zonder hierbij de relatie te leggen met de reden van opname. Tot slot is, op basis van *expert opinions*, onderzocht of de PIM of POM vastgesteld met Beers- en STOPP/START-criteria gerelateerd kon worden

aan het geneesmiddel dat in het HARM-onderzoek was aangewezen als verantwoordelijk voor de ziekenhuisopname.

De volgende covariaten uit het HARM-onderzoek zijn onderzocht om te kunnen corrigeren voor potentiële *confounding*: aantal geneesmiddelen, woonsituatie, cognitie, aantal comorbiditeiten en nierfunctie.

Voor zowel de cases als de controles is de prevalentie van de patiëntkarakteristieken bepaald. Conditionele logistische regressie is gebruikt om de associatie tussen het aanwezig zijn van minimaal één PIM/POM en potentieel vermijdbare geneesmiddelgerelateerde ziekenhuisopnamen vast te stellen. De sterktes van de associaties worden weergegeven als een *odds ratio* (OR) met een 95%-betrouwbaarheidsinterval (BI95). Covariaten zijn in het regressiemodel opgenomen indien ze de regressiecoëfficiënt bij beide screeningsmethoden met minimaal 10% beïnvloeden.

Resultaten

Uit het basiscohort zijn 169 cases en 169 controles geselecteerd die voldeden aan de inclusiecriteria.

Tabel 1 geeft de associatie weer tussen zowel de PIM's volgens de Beers-2012-criteria als de PIM's/POM's volgens de STOPP/START-criteria en een potentieel vermijdbare geneesmiddelgerelateerde ziekenhuisopname. Het aanwezig zijn van minimaal één PIM/POM volgens de STOPP/START-criteria is geassocieerd met een verhoogd risico op een potentieel vermijdbare geneesmiddelgerelateerde ziekenhuisopname (OR 3,47; BI95 1,70-7,09). Deze associatie is niet aanwezig wanneer PIM's zijn vastgesteld met de Beers-2012-criteria (OR 1,49; BI95 0,90-2,47).

In figuur 1 zijn de twee screeningsmethoden met elkaar vergeleken door binnen de cases op patiëntniveau te kijken naar de overlap tussen het al dan niet optreden van een PIM en/of POM zonder hierbij de relatie te leggen met de

Tabel 1 Associatie tussen het hebben van een PIM/POM volgens zowel de Beers-2012- als de STOPP/START-criteria en een potentieel vermijdbare geneesmiddelgerelateerde ziekenhuisopname

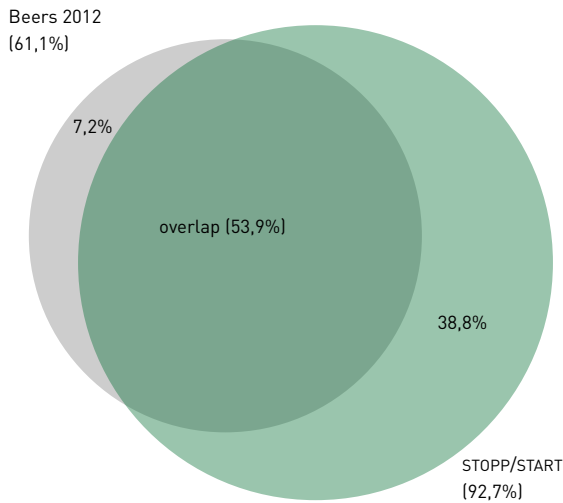
	Cases (n = 169)		Controles (n = 169)		Ruwe OR (BI95)		Gecorrigeerde OR* (BI95)	
Beers 2012								
Patiënten zonder PIM	76	(45,0%)	112	(66,3%)	referentie		referentie	
Patiënten met PIM	93	(55,0%)	57	(33,7%)	2,24	(1,45-3,47)	1,49	(0,90-2,47)
• 1 PIM	47	(27,8%)	44	(26,0%)	1,46	(0,89-2,39)	1,02	(0,58-1,80)
• ≥2 PIM's	46	(27,2%)	13	(7,7%)	6,41	(2,82-4,56)	4,25	(1,69-10,69)
STOPP/START								
Patiënten zonder PIM/POM	28	(16,6%)	77	(45,6%)	referentie		referentie	
Patiënten met PIM/POM	141	(83,4%)	92	(54,4%)	5,46	(2,87-10,37)	3,47	(1,70-7,09)
• 1 PIM/POM	45	(26,6%)	33	(19,5%)	4,78	(2,27-10,04)	4,61	(1,97-10,78)
• ≥2 PIM's/POM's	96	(56,8%)	59	(34,9%)	5,87	(2,97-11,57)	2,86	(1,32-6,20)

BI95: 95%-betrouwbaarheidsinterval; OR: *odds ratio*; PIM: potentieel ongewenst geneesmiddel; POM: potentiële omissie.

* Gecorrigeerd voor aantal geneesmiddelen en aantal comorbiditeiten.

nb: niet bepaald.

Figuur 1 Venn-diagram van de Beers-2012- en de STOPP/START-criteria



Het Venn-diagram illustreert overlap tussen het wel of niet hebben van een PIM en/of POM vastgesteld met de Beers-2012- en de STOPP/START-criteria binnen de cases.

reden van opname. Ruim de helft van de cases heeft een PIM en/of POM volgens beide screeningsmethoden. De STOPP/START-criteria identificeren 92,7% van de cases, waar de Beers-criteria slechts 61,1% identificeren. De START-criteria verklaren het grootste deel van het verschil.

Tot slot kon een PIM/POM die was vastgesteld met STOPP/START in 23,1% van de cases gerelateerd worden aan het geneesmiddel dat in het HARM-onderzoek was aangewezen als verantwoordelijk voor de ziekenhuisopname; bij een met Beers vastgestelde PIM gold dat voor 17,2% van de cases.

Beschouwing

De aanwezigheid van een PIM of POM volgens de STOPP/START-criteria is geassocieerd met de kans op een potentieel vermijdbare geneesmiddelgerelateerde ziekenhuisopname. Bij de Beers-criteria is hier alleen een niet-significant verband zichtbaar.

Er zijn slechts enkele onderzoeken die de relatie tussen PIM's/POM's en klinische uitkomsten hebben beschreven. De directe relatie tussen PIM's/POM's die zijn vastgesteld met de Beers-2012-criteria en de STOPP/START-criteria, en het risico op een geneesmiddelgerelateerde ziekenhuisopname is tot nu toe niet onderzocht. Een onderzoek met 302 patiënten laat zien dat PIM's die zijn vastgesteld met de STOPP/START-criteria, in 27% van de gevallen hebben bijgedragen aan een ziekenhuisopname [5]. Een Australisch onderzoek laat zien dat blootstelling aan een PIM volgens de Beers-criteria (versie 2003) een verhoogd risico geeft op een acute ziekenhuisopname (OR_{adj} = 1,18; BI95 1,15-1,21) [6]. Gallagher e.a. hebben in een prospectief onderzoek de associatie onderzocht tussen acute ziekenhuisopname en de aanwezigheid van een PIM vastgesteld

met de Beers-2003- en de STOPP-criteria. De STOPP-criteria identificeerden significant meer patiënten met een ziekenhuisopname die gerelateerd kon worden aan een PIM dan de Beers-2003-criteria (Mann-Whitney $Z = -15,33$; $P < 0,001$) [7]. De resultaten van een ander onderzoek geven aan dat de kans op een potentieel vermijdbare bijwerking verhoogd is wanneer er PIM's aanwezig zijn volgens de STOPP-criteria (OR 1,85; BI95 1,51-2,26), maar niet volgens de Beers-2003-criteria (OR 1,28; BI95 0,95-1,72) [8]. Er is slechts één onderzoek dat de Beers-2012- en de STOPP/START-criteria direct met elkaar vergelijkt. Dit onderzoek ging over de prevalentie van bijwerkingen in plaats van acute ziekenhuisopnamen. Het onderzoek liet zien dat PIM's vastgesteld met de STOPP-criteria geassocieerd waren met een bijwerking (OR 2,36; BI95 1,10-5,06). Bij de Beers-criteria (versie 2012) was er alleen een positieve trend zichtbaar [9]. Ten slotte bleek uit een onderzoek van Pasina e.a. dat er geen significante relatie bestond tussen PIM's volgens de Beers-2012-criteria en klinische uitkomsten drie maanden na ontslag uit het ziekenhuis [10]. Voor zover bovenstaande onderzoekspopulaties vergelijkbaar zijn met die van ons onderzoek, kan gesteld worden dat de resultaten in dezelfde lijn liggen.

Dit onderzoek laat zien dat slechts bij een beperkt gedeelte van de cases de PIM/POM gerelateerd kon worden aan het geneesmiddel dat de ziekenhuisopname had veroorzaakt. Bij de andere cases waren redenen van de geneesmiddelgerelateerde ziekenhuisopname onder andere: therapie-ontrouw, toedienfouten en inadequate monitoring van de therapie. Het is daarom raadzaam om na het identificeren van zogenoemde risicopatiënten, deze patiënten opnieuw integraal en multidisciplinair te beoordelen, zodat er ook aandacht wordt geschonken aan de geneesmiddelproblemen die niet ondervangen worden met een van de screeningsmethoden.

Dit onderzoek heeft een aantal beperkingen. Ten eerste zijn door het gebruik van een bestaande database niet altijd alle gewenste gegevens beschikbaar of compleet. Dit is echter ook een afspiegeling van de praktijk, bijvoorbeeld als een patiënt in een acute situatie op de spoedeisende hulp komt. Ten tweede is de keuze van de controlegroep een discussiepunt. Er is gekozen voor een groep uit dezelfde setting, waarbij de kans zo klein mogelijk is om vanwege een geneesmiddelgerelateerd probleem te zijn opgenomen. Het HARM-onderzoek laat zien dat het aantal ziekenhuisopnamen in de voorgeschiedenis relatief vergelijkbaar is tussen de cases en controles, waardoor gezegd kan worden dat beide groepen een even groot risico hebben op een ziekenhuisopname [1]. Tot slot betreft de uitkomstmaat (een geneesmiddelgerelateerde ziekenhuisopname) slechts het topje van de ijsberg van alle problemen die veroorzaakt kunnen worden door PIM's of POM's. Onderzoek met fijnmaziger uitkomstmaten kan bijdragen aan de verdere vaststelling van de waarde van de beide screeningsmethoden.

De STOPP/START-criteria zijn beter in staat dan de

Beers-2012-criteria om oudere risicopatiënten te identificeren. Het verschil kan verklaard worden doordat de STOPP/START-criteria ook aandacht besteden aan de potentiële omissies in de medicatie. Niet alle geneesmiddelgerelateerde ziekenhuisopnamen worden echter veroorzaakt door potentieel ongewenste geneesmiddelen of omissies. Wanneer bij een oudere patiënt een medicatiereview wordt uitgevoerd, is het van belang om naast expliciete screeningsmethoden zoals de Beers- en de STOPP/START-criteria ook de kritische klinische blik van de verschillende zorgverleners mee te laten wegen in de beoordeling.

Gebaseerd op het registratieonderzoek van C.A.K. van der Stelt. Geen belangenverstrengeling gemeld.

Literatuur

- 1 Leendertse AJ, Egberts AC, Stoker LJ, van den Bemt PM; HARM Study Group. Frequency of and risk factors for preventable medication-related hospital admissions in the Netherlands. *Arch Intern Med.* 2008 Sep 22;168(17):1890-6.
- 2 American Geriatrics Society 2012 Beers Criteria Update Expert Panel. American Geriatrics Society updated Beers Criteria for potentially inappropriate medication use in older adults. *J Am Geriatr Soc.* 2012 Apr;60(4):616-31.
- 3 Gallagher P, Ryan C, Byrne S, Kennedy J, O'Mahony D. STOPP (Screening Tool of Older Person's Prescriptions) and START (Screening Tool to Alert doctors to Right Treatment). Consensus validation. *Int J Clin Pharmacol Ther.* 2008 Feb;46(2):72-83.
- 4 Vermeulen Windsant-van den Tweel AM, Verduijn MM, Derijks HJ, van Marum RJ. Detectie van ongeschikt medicatiegebruik bij ouderen. Worden de STOPP- en START-criteria de nieuwe standaard? *Ned Tijdschr Geneeskd.* 2012;156(40):A5076.
- 5 Dalleur O, Spinewine A, Henrard S, et al. Inappropriate prescribing and related hospital admissions in frail older persons according to the STOPP and START criteria. *Drugs Aging.* 2012 Oct;29(10):829-37.
- 6 Price SD, Holman CD, Sanfilippo FM, Emery JD. Association between potentially inappropriate medications from the Beers criteria and the risk of unplanned hospitalization in elderly patients. *Ann Pharmacother.* 2014 Jan;48(1):6-16.
- 7 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 Nov;37(6):673-9.
- 8 Hamilton H, Gallagher P, Ryan C, Byrne S, O'Mahony D. Potentially inappropriate medications defined by STOPP criteria and the risk of adverse drug events in older hospitalized patients. *Arch Intern Med.* 2011 Jun 13;171(11):1013-9.
- 9 Tosato M, Landi F, Martone AM, et al. Potentially inappropriate drug use among hospitalised older adults: results from the CRIME study. *Age Ageing.* 2014 Nov;43(6):767-73.
- 10 Pasina L, Djade CD, Tettamanti M, et al. Prevalence of potentially inappropriate medications and risk of adverse clinical outcome in a cohort of hospitalized elderly patients: results from the REPOSI Study. *J Clin Pharm Ther.* 2014 Oct;39(5):511-5.

NEDERLANDS FARMACEUTISCH ONDERZOEK IN DE INTERNATIONALE LITERAATUUR

2015;9:E1522

Driejaars-therapietrouw aan inhalatiemedicatie bij COPD

Bob Wilffert

De effectiviteit van inhalatiemedicatie bij COPD – in termen van overlijden of ziekenhuisopname – wordt sterk beïnvloed door de therapietrouw. Veel therapietrouwstudies onderscheiden astma niet van COPD en onderzoeken slechts het gebruik gedurende één jaar. Koehorst-ter Huurne e.a. hebben echter de therapietrouw onderzocht in een goed gedefinieerde cohort van COPD-patiënten gedurende een periode van drie jaar, om een goede inschatting te kunnen maken van langdurig gebruik.

Suboptimale therapietrouw (onder- en overgebruik) kwam meer voor bij de onderzochte corticosteroiden (al dan niet gecombineerd met sympathicomimetica) dan bij tiotropium. Combinatiepreparaten bleken niet tot een verbeterde therapietrouw te leiden – hetgeen overigens in overeenstemming is met de NHG- en CBO-richtlijnen, die geen combinatiepreparaten aanbevelen om de therapietrouw te verhogen. Maar hier gaat het om een observationeel onderzoek, zodat het beeld vertekend zou kunnen zijn doordat de

combinatiepreparaten voorgeschreven zijn bij patiënten met therapietrouwproblemen bij de enkelvoudige preparaten. Therapietrouw was gerelateerd aan het expiratoir seconde-volume (FEV₁) bij aanvang: een laag FEV₁ bij aanvang resulteerde in ondergebruik, een hoog aanvangs-FEV₁ in overgebruik. Dit kan mogelijk verklaard worden uit de gevoelde noodzaak van het geneesmiddelgebruik bij de patiënt.

In tegenstelling tot de meeste klinische onderzoeken waren de patiënten in deze studie zich niet bewust van het feit dat hun therapietrouw gemonitord werd, zodat dit dus een betere weergave is van de dagelijkse klinische praktijk. Dit maakt het artikel des te interessanter voor apothekers die betrokken zijn bij de behandeling van COPD-patiënten – en welke apotheker is dat niet?

- Koehorst-ter Huurne K, Movig K, van der Valk P, van der Palen J, Brusse-Keizer M. Differences in adherence to common inhaled medications in COPD. *COPD.* 2015 Mar 16. [online prepublicatie]

Wilffert B. Driejaars-therapietrouw aan inhalatiemedicatie bij COPD. *PW Wetenschappelijk Platform.* 2015;9:e1522.