

De PIM POM studie: prevalentie van Potentieel Inadequate Medicatie en Potentieel Ontbrekende Medicatie in oudere oncologiepatiënten

Fianne M.A.M. van Loveren^{a*}, Inge R.F. van Berlo-van de Laar^b, Alex L.T. Imholz^c, Esther van 't Riet^d, Katja Taxis^e en Frank G.A. Jansman^f

^a Ziekenhuisapotheker i.o., Deventer Ziekenhuis; thans: ziekenhuis-apotheker, Slingeland Ziekenhuis, Doetinchem.

^b Ziekenhuisapotheker, Deventer Ziekenhuis.

^c Medisch oncoloog, Deventer Ziekenhuis.

^d Manager Wetenschap & Innovatie, Deventer Ziekenhuis; thans: Hoofd Research Office, UMC Utrecht.

^e Hoogleraar Farmacotherapie en Klinische Farmacie, Rijksuniversiteit Groningen.

^f Ziekenhuisapotheker, klinisch farmacoloog, Deventer Ziekenhuis.

* Correspondentie: f.van.loveren@slingeland.nl.

De auteurs bedanken apothekers in opleiding Carlijn van der Velde en Marjolein Nieuwenhuijse voor hun bijdrage aan de medicatiebeoordelingen en dataverzameling.

Geen belangenverstrengeling gemeld.

Gebaseerd op het registratieonderzoek van F.M.A.M. van Loveren. Dit artikel is ook gepubliceerd in *Journal of Geriatric Oncology*: van Loveren FMAM, van Berlo-van de Laar IRF, Imholz ALT, van 't Riet E, Taxis K, Jansman FGA. Prevalence and follow-up of potentially inappropriate medication and potentially omitted medication in older patients with cancer - The PIM POM study. *J Geriatr Oncol*. 2021 Jan;12(1):80-84.

Informatie uit dit artikel is tevens gepubliceerd als: abstract 1825P, ESMO Congress 2019.

Citeer als: van Loveren FMAM, van Berlo-van de Laar IRF, Imholz ALT, van 't Riet E, Taxis K, Jansman FGA. De PIM POM studie: prevalentie van Potentieel Inadequate Medicatie en Potentieel Ontbrekende Medicatie in oudere oncologiepatiënten. *Nederlands Platform voor Farmaceutisch Onderzoek*. 2022;7:a1747.

KERNPUNTEN

- De prevalentie van Potentieel Inadequate Medicatie (PIM's) en Potentieel Ontbrekende Medicatie (POM's) in oudere oncologiepatiënten is hoog.
- Uitgebreide medicatiebeoordelingen door apothekers zijn een goede manier om deze PIM's en POM's te identificeren en medicatiegebruik te optimaliseren.
- Het gebruik van de *expert opinion* van apothekers bij deze medicatiebeoordelingen is, naast het gebruik van enkel gestandaardiseerde criteria, van toegevoegde waarde en wordt sterk aanbevolen.

INLEIDING

Fysiologische veranderingen, multimorbiditeit en frequent geneesmiddelgebruik maken ouderen een hoog-risicogroep voor geneesmiddelgerelateerde problemen (*drug-related problems* [DRP's]). De diagnose kanker vergroot dit risico. Behandeling leidt namelijk tot meer geneesmiddelen, meer zorgverleners en grotere ziektebelasting. Vele ziekenhuisbezoeken en bijbehorende informatieoverdracht zijn extra risico's voor DRP's, wat kan leiden tot suboptimale behandeling. Door vergrijzing neemt deze populatie toe en wordt optimalisatie van medicatiegebruik steeds belangrijker [1-5].

Apothekers kunnen in een multidisciplinair team een belangrijke rol spelen in het reduceren van DRP's door medicatiebeoordelingen uit te voeren [6-9]. Er zijn meerdere criteria beschikbaar om Potentieel Inadequate Medicatie (PIM's) en Potentieel Ontbrekende Medicatie (POM's) te identificeren, zoals de STOPP/START-criteria (*Screening Tool of Older Persons' potentially inappropriate Prescriptions / Screening Tool to Alert doctors to the Right Treatment*) [10]. Met deze criteria worden echter niet alle relevante DRP's geïdentificeerd, waardoor een uitgebreidere medicatiebeoordeling nodig is [2,11].

De multidisciplinaire richtlijn 'Polyfarmacie bij ouderen' beveelt medicatiebeoordelingen aan bij polyfarmaciepatiënten ≥ 65 jaar met minimaal 1 risicofactor [12]. Oncologie is hierin geen risicofactor en er is geen Nederlandse studie gevonden naar PIM's/POM's en uitgebreide medicatiebeoordelingen in deze populatie. Studies naar de prevalentie van PIM's en POM's in oudere oncologiepatiënten hebben diverse beperkingen en de resultaten verschillen sterk [3-5,13-17].

Deze studie heeft als doel om de prevalentie PIM's en POM's in oudere oncologiepatiënten te bepalen. Secundaire doelen zijn subtypes PIM's/POM's vaststellen, vervolgcacties op PIM's/POM's bepalen en risicofactoren voor PIM's/POM's onderzoeken.

ABSTRACT

Prevalence of Potentially Inappropriate Medication and Potentially Omitted Medication in older cancer patients - the PIM POM study

Background

Older cancer patients are at high risk for drug-related problems. Pharmacist-led comprehensive medication reviews may optimize treatment and thereby reduce the risk of harmful effects from medication use.

Objective

To determine the prevalence of Potentially Inappropriate Medication (PIMs) and Potentially Omitted Medication (POMs) in older cancer patients.

Design

Prospective observational study.

Methods

(Hospital) pharmacists conducted comprehensive medication reviews in older cancer patients (aged ≥ 65 years) receiving parenteral chemo and/or immunotherapy at the Deventer Hospital. PIMs and POMs were identified using the Screening Tool of Older Persons' potentially inappropriate Prescriptions (STOPP), the Screening Tool to Alert doctors to the Right Treatment (START) and pharmacists' expert opinion. Recommendations regarding PIMs and POMs were communicated to the patient's oncologist/haematologist and follow-up was measured. Associations between covariates and the prevalence of PIMs and POMs were statistically analysed.

Results

For the 150 patients included, 180 PIMs and 86 POMs were identified with a combined prevalence of 78%. Using pharmacists' expert opinion in addition to only STOPP/START criteria contributed to 49% of the PIMs and 23% of the POMs. A follow-up action was required in 73% of the 266 PIMs and POMs. Number of medicines and Charlson Comorbidity Index score were both independently associated with having at least one PIM and/or POM ($P = 0.031$ and $P = 0.002$, respectively).

Conclusion

The prevalence of PIMs and POMs in older cancer patients is high. A pharmacist-led comprehensive medication review is a good instrument to identify these PIMs and POMs and to optimize patients' treatment. A complete approach, including pharmacists' expert opinion, is recommended to identify all PIMs and POMs in clinical practice.

METHODEN

In deze prospectieve observationele studie zijn medicatiebeoordelingen uitgevoerd met patiënten ≥ 65 jaar, behandeld door een oncoloog/hematoloog met parenterale chemo- en/of immunotherapie. Patiënten zijn willekeurig benaderd op basis van geplande afspraken op de dagbehandeling.

Medicatieverificatie door een apotheker (i.o.) vond plaats tijdens een gesprek op de dagbehandeling, waarbij ook een vragenlijst voor onder andere gebruiksproblemen is doorlopen. Gebaseerd op het gesprek en het medisch dossier zijn PIM's en POM's geïdentificeerd met behulp van STOPP/START-criteria (2e herziene versie [18]) en *expert opinion* van de apotheker (onder andere interpretatie medicatiebewakingssignalen, praktische adviezen, naleving richtlijnen). Alle PIM's/POM's en bijbehorend advies zijn gecontroleerd door een ziekenhuisapotheker en na eventuele aanpassing (op basis van consensus) gecommuniceerd naar de oncoloog/hematoloog. Die besloot of een vervolgactie nodig was, met keuze uit vervolgactie door oncoloog/hematoloog zelf of het doorsturen van de PIM/POM en bijbehorend advies aan de huisarts.

De prevalentie PIM's en POM's (percentage patiënten met tenminste één PIM en/of POM) is gecombineerd en separaat bepaald. PIM's/POM's zijn nader geïdentificeerd aan de hand van de Anatomische Therapeutische Chemische (ATC) code, de indeling uit de STOPP/START-criteria en de indeling uit de *Systematic Tool to Reduce Inappropriate Prescribing* (STRIP)-methode [12,18,19].

De volgende covariabelen zijn meegenomen: leeftijd, geslacht, aantal geneesmiddelen (thuis-, zelfzorg-, kuur- en ondersteunende medicatie), polyfarmacie, wel/geen medicatierol, type kanker, behandeling wel/niet curatief in opzet en Charlson Comorbidity Index (CCI)-score [20]. Polyfarmacie is gedefinieerd als chronisch gebruik (≥ 3 maanden) van ≥ 5 verschillende geneesmiddelen, exclusief dermatica [12].

Mogelijke verschillen in covariabelen tussen patiënten met en zonder PIM's/POM's zijn getoetst (continue variabelen: Student-t-toets/Mann-Whitneytoets; categorische variabelen: chi-kwadraattoets/Fisher-exacttoets). Vervolgens is logistische regressie gebruikt om de mate van associatie (Odds Ratios [OR's] en 95%-betrouwbaarheidsintervallen [95%-BI's]) tussen de significant verschillende covariabelen en de prevalentie PIM's/POM's vast te stellen.

Deze studie is door de Medisch Ethische Toetsingscommissie beoordeeld als niet-WMO-plichtig. Patiënten gaven schriftelijke toestemming voor deelname.

RESULTATEN

Er zijn 159 patiënten benaderd, waarvan 150 zijn geïncludeerd (4x geen deelname, 5x afspraak niet doorgegaan binnen onderzoeksperiode). Tabel 1 bevat de patiëntkarakteristieken.

In totaal zijn 180 PIM's en 86 POM's geïdentificeerd met gemiddeld 1,8 PIM en/of POM per patiënt (range 0-8). De prevalentie PIM's/POM's gecombineerd was 78%, separaat was de prevalentie PIM's 65% en POM's 46% (figuur 1).

Van de 180 PIM's betrof 19% protonpompremmers (PPI's), 11% antihypertensiva, 9% benzodiazepine-agonisten en 8% analgetica. 4 PIM's (2%) betroffen oncolytica. Van de 86 POM's betrof 40% statines, 19% antihypertensiva en 15% vitamine D. Tabel 2 toont de criteria gebruikt voor identificatie van de PIM's/POM's.

Voor 73% van de PIM's en POM's was een vervolgactie nodig (figuur 2). PIM's kregen vaker een vervolgactie dan POM's: 76% versus 67%. Van de vervolgacties is 39% door de oncoloog/hematoloog zelf uitgevoerd.

Vervolgacties door de oncoloog/hematoloog betroffen het vaakst PPI's (PIM's), antimicrobiële middelen (PIM's), oncolytica (PIM's), medicatie voor het bewegingsapparaat (PIM's/POM's) en vitamine D (POM's).

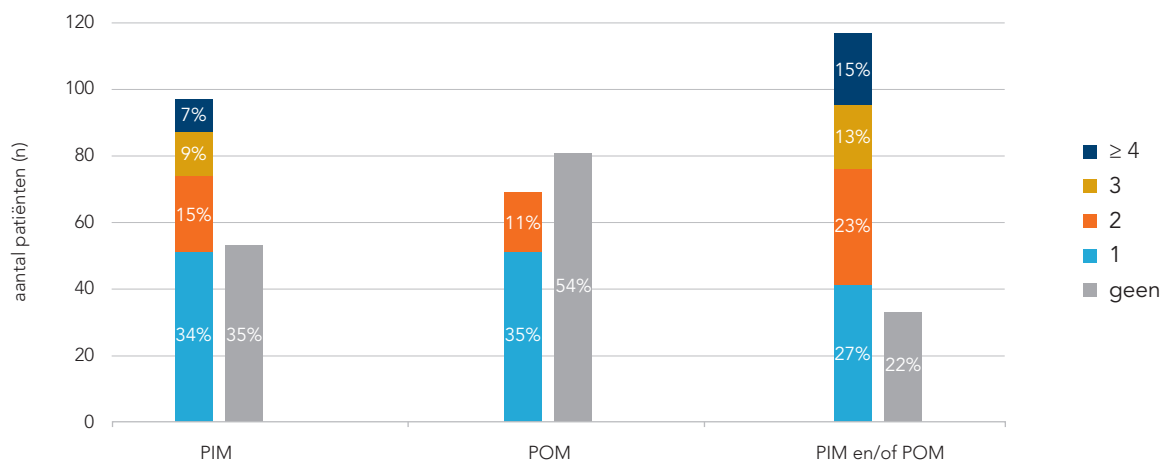
TABEL 1 PATIËNTKARAKTERISTIEKEN

	n = 150
leeftijd, jaar (mediaan (IKA) [range])	72 (8) [65-90]
geslacht (n (%))	
man	88 (59)
vrouw	62 (41)
aantal geneesmiddelen (gemiddelde (SD) [range])	11,0 (3,8) [3-21]
polyfarmacie* (n (%))	
ja	91 (61)
nee	59 (39)
medicatierol (n (%))	
ja	18 (12)
nee	132 (88)
type kanker (n (%))	
solide tumoren	102 (68)
colorectaal	37 (25)
prostaat	16 (11)
borst	14 (9)
gynaecologisch	10 (7)
slokdarm	9 (6)
maag	5 (3)
pancreas	4 (3)
urinewegen	4 (3)
overig	3 (2)
hematologie	48 (32)
lymfoom	16 (11)
myeloom	15 (10)
leukemie	12 (8)
overig	5 (3)
curatief (n (%))	
ja	34 (23)
nee	116 (77)
CCI-score (gemiddelde (SD) [range])	8,6 (2,5) [3-14]

* Chronisch gebruik van ≥ 5 verschillende geneesmiddelen, exclusief dermatica.

IKA: interkwartielafstand, SD: standaarddeviatie, CCI: *Charlson Comorbidity Index*.

FIGUUR 1 PREVALENTIE PIM'S EN POM'S



Het aantal patiënten met geen, 1, 2, 3 of ≥ 4 PIM's (separaat), POM's (separaat) en PIM's en/of POM's (gecombineerd). Percentages zijn weergegeven als deel van het totaal (n = 150) per categorie. PIM: potentieel inadequate medicatie, POM: potentieel ontbrekende medicatie.

Het doorsturen van de PIM/POM aan de huisarts betrof vaker alfa-adrenoreceptorantagonisten (PIM's), respiratoire medicatie (PIM's), antihypertensiva (PIM's/POM's) en statines (POM's). Het percentage vervolgacties was hoog bij gebruik van STOPP-criterium 'dubbelmedicatie' en *expert opinion* 'contra-indicatie/interactie', 'onjuiste dosering' en 'probleem bij gebruik', respectievelijk 100%, 100%, 87% en 86%. Het percentage vervolgacties was het laagst bij START-criterium 'statine bij verhoogd cardiovasculair risico': geen vervolgactie bij 43% van de POM's. Meer geneesmiddelen (11,4 versus 9,8; $P = 0,031$) en een hogere CCI-score (8,9 versus 7,4; $P = 0,002$) zijn geassocieerd met het hebben van tenminste één PIM en/of POM. OR's (95%-BI's) voor het aantal geneesmiddelen en de CCI-score waren respectievelijk 1,125 (1,003-1,262) en 1,305 (1,094-1,556) (onafhankelijke associatie). Per toename van één geneesmiddel of één punt voor de CCI-score nam de kans op het hebben van tenminste één PIM en/of POM dus met respectievelijk 1,125 en 1,305 toe. De andere covariabelen zijn niet geassocieerd met de prevalentie PIM's/POM's.

BESCHOUWING

Een hoge prevalentie PIM's en POM's (gecombineerd 78%) is gevonden in oudere oncologiepatiënten door medicatiebeoordelingen uit te voeren op basis van STOPP/START-criteria en *expert opinion* van apothekers. De gevonden prevalentie PIM's is hoger dan in eerdere studies. Dit kan komen door een grondigere en completere aanpak voor de medicatiebeoordelingen. Allereerst is een uitgebreide medicatiebeoordeling met de patiënt uitgevoerd in plaats van het baseren van PIM's op een medicatielijst uit het dossier. Daarnaast is de *expert opinion* van apothekers gebruikt als toevoeging op gestandaardiseerde criteria.

Studies zonder patiëntgesprek met enkel gestandaardiseerde criteria (Beers of STOPP) vonden een prevalentie PIM's van 16-57% [5,13-16]. Van alle PIM's in de huidige studie betreft 14% gebruiksproblemen, die vaak zijn geïdentificeerd op basis van het patiëntgesprek. Die PIM's zijn gemist in de eerdere studies. Tevens draagt medicatieverificatie met de patiënt bij aan een completer medicatieoverzicht en zo mogelijk aan meer PIM's.

Reis et al. [17], Nightingale et al. [3] en Deliëns et al. [4] vonden een prevalentie van respectievelijk 48%, 51% en 52% met wel een patiëntgesprek of uitgebreide medicatiebeoordeling. Niet alle PIM's/POM's zijn echter te identificeren met gestandaardiseerde criteria. Dit is duidelijk te zien in deze studie, waar de helft van de PIM's en een kwart van de POM's is geïdentificeerd op basis van *expert opinion* van apothekers. Dit leidt tot de hoge prevalentie PIM's in deze studie.

Voor volledige optimalisatie moet naast inadequate medicatie ook ontbrekende medicatie worden aangepakt. Slechts 2 studies zijn gevonden waarin POM's in oudere oncologiepatiënten zijn geïdentificeerd, met een prevalentie van 34% en 98% [4,5]. De hoge prevalentie gerapporteerd door Paksoy et al. [5] wordt bepaald door ontbrekende vaccinaties. Dit is niet van toepassing in Nederland: ouderen worden jaarlijks een influenza-

vaccin aangeboden en een pneumokokkenvaccin staat niet in de Nederlandse START-criteria [18].

De hoge prevalentie PIM's op PPI's en benzodiazepine-agonisten en POM's op statines, antihypertensiva en vitamine D zijn in lijn met studies in oncologiepatiënten en niet-oncologiepatiënten [4,6,16,17,21,22]. Slechts 4 PIM's betreffen oncolytica. De populatie in deze studie is dus niet heel afwijkend van andere oudere populaties en STOPP/START-criteria zijn goed toepasbaar.

Het meten van vervolgacties onderscheidt deze studie verder van eerdere studies. Daadwerkelijke medicatiewijzigingen, extra labaanvragen of acties door de huisarts zijn niet gemeten, wat kan leiden tot overschatting. Het percentage vervolgacties in deze studie (73%) komt echter overeen met eerdere studies, met vervolgacties bij 69-82% van de adviezen door apothekers [6,23,24]. Mogelijk kan dit in vervolgonderzoek verder in kaart

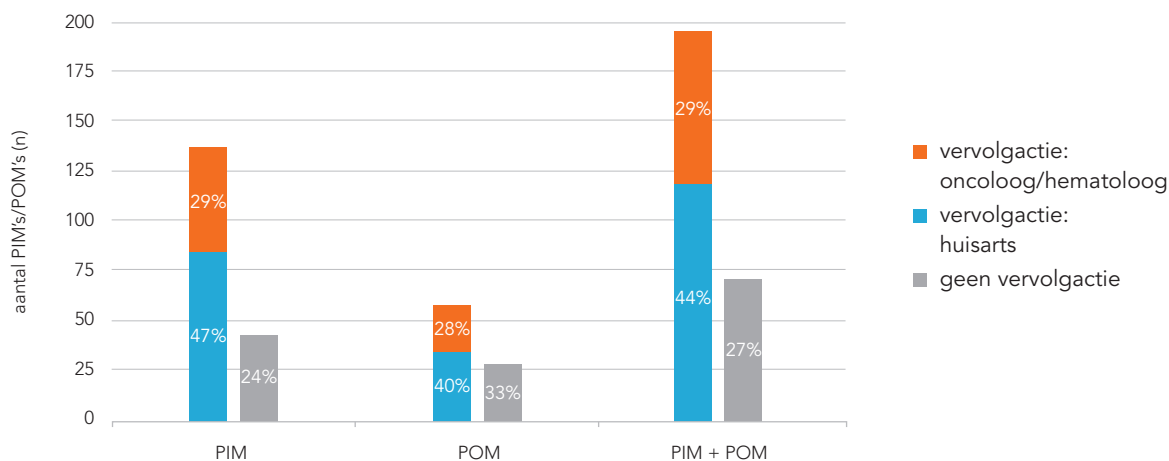
TABEL 2 CRITERIA GEBRUIKT VOOR IDENTIFICATIE VAN PIM'S EN POM'S

criteria	indeling	n (%)
PIM's		186 (100)*
STOPP-criteria	totaal geen <i>evidence based</i> indicatie gebruik langer dan aanbevolen dubbelmedicatie benzodiazepine \geq 4 weken overig	95 (51) 42 (23) 25 (13) 8 (4) 12 (6) 8 (4)
<i>expert opinion</i>	totaal niet effectieve therapie overbehandeling (potentiële) bijwerking contra-indicatie/interactie onjuiste dosering probleem bij gebruik	91 (49) 24 (13) 15 (8) 9 (5) 2 (1) 15 (8) 26 (14)
POM's		86 (100)
START-criteria	totaal antihypertensiva, hoge bloeddruk statine, verhoogd cardiovasculair risico bisfosfonaat/vitamine D/calcium, chronisch corticosteroïdgebruik vitamine D/calcium, osteoporose vitamine D/calcium, huisgebonden/valrisico ACE-remmer, diabetes mellitus met nierschade overig	66 (77) 7 (8) 30 (35) 10 (12) 6 (7) 4 (5) 5 (6) 4 (5)
<i>expert opinion</i>	totaal onderbehandeling	20 (23) 20 (23)

* Het totaal aantal criteria gebruikt voor identificatie van PIM's (186) is groter dan het totaal aantal PIM's (180), omdat 6 PIM's zijn geïdentificeerd op basis van twee criteria.

PIM: potentieel inadequate medicatie, POM: potentieel ontbrekende medicatie, STOPP: *Screening Tool of Older Persons' potentially inappropriate Prescriptions*, START: *Screening Tool to Alert doctors to the Right Treatment*, ACE: *angiotensin converting enzyme*.

FIGUUR 2 VERVOLGACTIES PIM'S EN POM'S



De vervolgacties voor 180 PIM's (separaat), 86 POM's (separaat) en 266 PIM's en POM's (gecombineerd). Percentages zijn weergegeven als deel van het totaal per categorie. PIM: potentieel inadequate medicatie, POM: potentieel ontbrekende medicatie.

worden gebracht. Voor alle STOPP/START-criteria geldt dat bij het grootste deel van de PIM's/POM's een vervolgactie nodig was. Hieruit blijkt dat de gehanteerde criteria relevant zijn voor deze patiëntenpopulatie.

Het aantal geneesmiddelen en de CCI-score zijn geassocieerd met de prevalentie PIM's/POM's, in lijn met een aantal eerdere studies [3,5,13]. OR's zijn echter klein en er is geen specifieke (sub)groep patiënten aan te wijzen met de meeste baat bij een medicatiebeoordeling. Aangezien implementatie in de praktijk lastig kan zijn door de benodigde tijdsinvestering, kan vervolgonderzoek mogelijk uitwijzen welke patiënten(sub)groep hier de meeste baat bij heeft.

Sterke punten van deze studie zijn de combinatie van een uitgebreide medicatiebeoordeling en medicatieverificatie met de patiënt, de *expert opinion* van apothekers,

identificatie van zowel PIM's als POM's en het meten van vervolgacties. Beperkingen zijn dat de studie één instelling betreft en dat enkel patiënten met parenterale oncologische therapie zijn geïncludeerd. Daarnaast is de prevalentie PIM's/POM's gemeten met directe vervolgacties, maar kan dit niet worden gerelateerd aan langetermijntuitkomsten voor patiënten en gezondheidszorg.

CONCLUSIE

De prevalentie PIM's en POM's in oudere oncologiepatiënten is hoog. Uitgebreide medicatiebeoordelingen inclusief *expert opinion* van apothekers worden aanbevolen om PIM's/POM's te identificeren. ■

Zie voor literatuurreferenties: NPFO.nl.