

# Deprescribing: haalbaarheid en effect op gezondheid

## Referentie

Page AT, Clifford RM, Potter K, et al. The feasibility and effect of deprescribing in older adults on mortality and health: a systematic review and meta-analysis. *Br J Clin Pharmacol* 2016;82:583-623. DOI: 10.1111/bcp.12975

## Duiding

Pierre Chevalier, médecin généraliste

## Klinische vraag

Is deprescribing haalbaar bij ouderen en wat is het effect van deprescribing op gezondheid en mortaliteit bij deze populatie?

## Achtergrond

Polyfarmacie leidt tot medicamenteuze interacties, ongewenste effecten (1) en kan het risico van vallen, afhankelijkheid, mortaliteit, verminderde cognitie (2) en hospitalisatie (3) doen toenemen. Bij ouderen is het onzorgvuldige en overmatige voorschrijven belangrijker dan het aantal voorgeschreven geneesmiddelen op zich (4,5). Meer en meer wordt de term ‘deprescribing’ (6) gehanteerd. Er bestaat echter nog geen consensus over de definitie van deprescribing, maar de term verwijst naar het proces van afbouw van niet-aangewezen medicatie met als doel polymedicatie onder controle te houden en de klinische toestand van de patiënt te verbeteren (7). De hier besproken systematische review gaat na in hoeverre deprescribing haalbaar en veilig is bij ouderen en in welke mate het stoppen van bepaalde geneesmiddelen invloed heeft op mortaliteit, fysieke en mentale gezondheid, en cognitieve functies.

## Samenvatting

### Methodologie

Systematische review met meta-analyses

### Geraadpleegde bronnen

- EbscoHost (CINAHL Plus, Health Source: Nursing/Academic Edition, Academic Search Premier), Ovid (Medline, DARE), Scopus, Web of Science, Embase en ProQuest voor het opzoeken van gepubliceerde studies en grijze literatuur
- opsporen van lopende studies via het National Institutes of Health Trials Register, het Australian New Zealand Clinical Trials Registry en het European Union Clinical Trials Register
- raadpleging van de oorspronkelijke auteurs als er gegevens ontbraken of als deze onduidelijk waren
- restrictie tot Engelstalige publicaties.

### Geselecteerde studies

- inclusiecriteria: studies die het effect van deprescribing van één of meerdere geneesmiddelen door een professionele zorgverlener bij ouderen onderzochten met als doelstelling het verminderen van medicatie; studies met geneesmiddelen die in 2015 beschikbaar waren in Australië, Nieuw-Zeeland, het Verenigd Koninkrijk en de Verenigde Staten
- inclusie van experimentele en observationele onderzoeken: RCT's (N=56), quasi-gerandomiseerde, gecontroleerde studies of niet-gerandomiseerde, gecontroleerde studies (N=22), prospectieve of retrospectieve observationele studies, **case-control onderzoeken**, observationele studies zonder controlegroep (historische cohortstudies, 2 of meer studiearmen, **pre-post studies**) (N=37)
- exclusie van studies die alleen ernstig zieke, terminale of palliatieve patiënten includeerden

- geen exclusie op basis van de setting
- rangschikking van de studies naargelang de inhoud van de interventie:
  - educatieve interventies bij gezondheidswerkers: vermindering van het aantal medicamenteuze behandelingen via gedragsverandering
  - patiëntspecifieke interventies: onderzoekers identificeerden de af te bouwen geneesmiddelen en voerden zelf de interventie uit of gaven het overzicht van af te bouwen geneesmiddelen door aan de behandelende arts
- inclusie van 132 publicaties; gewogen gemiddelde duur van de opvolging: 15,5 maanden (SD 17,4); de meeste studies pasten deprescribing toe op een specifiek geneesmiddel, een farmacologische groep of een therapeutische groep (bijvoorbeeld antihypertensiva); in 18 studies werd het effect van patiëntspecifieke interventies onderzocht (onder supervisie van artsen, apothekers, verpleegkundigen of een multidisciplinair team).

#### *Bestudeerde populatie*

- 65-plussers die bij aanvang van de studie regelmatig minstens 1 geneesmiddel innamen en bij wie minstens 1 geneesmiddel afgebouwd werd
- inclusie van 34 143 ouderen; gemiddelde leeftijd van 73,8 jaar (SD 5,4); gemiddeld >80 jaar in 38 studies; 51,8% mannen; 33 studies includeerden ouderen met dementie
- setting: ziekenhuis, residentieel, niet-geïstitutionaliseerd of gemengde setting.

#### **Uitkomstmeting**

- primaire uitkomstmaat: mortaliteit
- secundaire uitkomstmaten: ongewenste effecten door het stopzetten van medicatie, fysieke en psychologische gezondheid, kwaliteit van leven, cognitieve functie, geneesmiddelengebruik (succes van deprescribing, aantal voorgeschreven geneesmiddelen, gebruik van mogelijk niet-aangewezen geneesmiddelen).

#### **Resultaten**

- primaire uitkomstmaat: mortaliteit:
  - resultaten van RCT's (N=10, n=3 151): niet-significante vermindering van de mortaliteit met een OR van 0,82 (95% BI van 0,61 tot 1,11;  $I^2=23\%$ )
  - resultaten van niet-gerandomiseerde studies (N=2, n=257): statistisch significante vermindering van de mortaliteit met een OR van 0,32 (95% BI van 0,17 tot 0,60)
  - subgroepanalyses:
    - patiëntspecifieke interventies (N=8, n=1 906): statistisch significante vermindering van de mortaliteit met een OR van 0,62 (95% BI van 0,43 tot 0,88;  $I^2=0\%$ )
    - educatieve programma's (N=2, n=1 245): geen statistisch significante vermindering van de mortaliteit met een OR van 1,21 (95% BI van 0,86 tot 1,69)
    - geen statistisch significante vermindering van de mortaliteit voor 80-plussers, ouderen met dementie of ouderen met verminderde cognitieve functies
- secundaire uitkomstmaten:
  - geen significante toename van ongewenste effecten bij het stopzetten van medicatie; geen significante vermindering van het aantal personen dat valt, maar wel een vermindering van het aantal valpartijen bij ouderen die vroeger al gevallen waren (gemiddeld verschil van -0,11; 95% BI van -0,21 tot -0,02; n=844; N=3); geen significante verandering in cognitieve capaciteiten of kwaliteit van leven
  - vermindering van het aantal ingenomen geneesmiddelen en van het aantal mogelijk niet-aangewezen ingenomen geneesmiddelen.

### **Besluit van de auteurs**

De auteurs besluiten dat deprescribing geen effect heeft op mortaliteit in gerandomiseerde studies, ook al doen niet-gerandomiseerde studies vermoeden dat deprescribing de mortaliteit vermindert. In gerandomiseerde studies vermindert de mortaliteit significant bij toepassing van deprescribing via patiëntspecifieke interventies.

### **Financiering van de studie**

Niet vermeld.

### **Belangenconflicten van de auteurs**

Eén auteur ontving een universitaire beurs (West-Australië), een tweede auteur kreeg een tegemoetkoming van het National Health and Medical Research Council (NHMRC Australië) en de twee overige auteurs verklaren geen belangenconflicten te hebben die relevant zijn voor deze publicatie.

## **Bespreking**

### **Methodologische beschouwingen**

Twee auteurs beoordeelden onafhankelijk van elkaar de gevonden publicaties en beslisten over de inclusie. Ze evalueerden de methodologische kwaliteit door de risico's van bias op te sporen aan de hand van de **Cochrane Collaboration's tool for assessing risk of bias** en voor niet-RCT's in combinatie met de Newcastle-Ottawa tool. Ook de verwerking van de studiegegevens gebeurde door 2 onderzoekers. Als er heterogeniteit werd vastgesteld in RCT's, kozen de onderzoekers voor het random effects model en als er ook clustergerandomiseerde studies geïnccludeerd waren, opteerden ze voor andere statistische toetsen. De inclusiecriteria voor deze systematische review waren zeer ruim. Toch konden de auteurs maar weinig studies opnemen en dat is de grootste beperking van deze publicatie. Het gunstige effect van deprescribing op mortaliteit in niet-gerandomiseerde studies is gebaseerd op 2 kleine studies met in het totaal 257 ouderen. Het gunstige effect van patiëntspecifieke interventies (identificatie van de af te bouwen geneesmiddelen bij de patiënt en aanbeveling aan de behandelende arts om deze niet meer voor te schrijven) in RCT's is gebaseerd op 8 studies met 1 906 ouderen. Het betrouwbaarheidsinterval is ruim en in geen enkele van de 8 RCT's is het resultaat statistisch significant. De methodologische kwaliteit van de RCT's is vaak gering en de risico's van bias soms aanzienlijk (vooral voor de aspecten die te maken hebben met blinding). De auteurs beperkten zich in hun zoekstrategie tot Engelstalige publicaties. Ze wijzen op de klinische heterogeniteit van de geïnccludeerde populaties op het vlak van leeftijd en gezondheidsstatus en op de heterogene studiecontext en de variabele follow-up in de studies.

### **Interpretatie van de resultaten**

Momenteel bestaat er nog geen consensus over de definitie van deprescribing. Reeve et al. zochten systematisch naar deze term in de literatuur en vonden 37 verschillende definities in 231 artikels (7). Deze auteurs stellen voor om het stopzetten van niet-aangewezen medicatie om polyfarmacie onder controle te houden en klinische uitkomsten te verbeteren, zeker op te nemen in de definitie. In de hier besproken systematische review vinden we de belangrijkste elementen terug van deze omschrijving van deprescribing.

De auteurs besluiten dat deprescribing een haalbare interventie lijkt... zonder echter argumenten aan te geven, behalve dat de originele studies meer bedoeld waren om de haalbaarheid te testen van deprescribing dan om het effect te onderzoeken van deprescribing op mortaliteit.

De resultaten van deze systematische review zijn ontgoochelend of veelbelovend, en dat afhankelijk van hoe je het bekijkt.

Het is interessant om vast te stellen dat het aantal geneesmiddelen vermindert, dat er minder niet-aangewezen geneesmiddelen voorgeschreven worden en dat het aantal valpartijen daalt, maar daarnaast zou ook moeten bewezen worden dat deprescribing leidt tot een vermindering van de morbiditeit en de mortaliteit.

Uit de resultaten blijkt dat patiëntspecifieke interventies een gunstig effect zouden hebben op mortaliteit. Bij patiëntspecifieke interventies worden de af te bouwen geneesmiddelen geïdentificeerd en de voorschrijver herbekijkt de geneesmiddelenlijst. Meer studies blijven nodig om de werkzaamheid van duidelijk omschreven interventies te evalueren bij goed gedefinieerde populaties en over een voldoende lange periode.

We kunnen het ook anders bekijken en ons afvragen of het niet volstaat dat deprescribing de mortaliteit niet verhoogt. De klinische heterogeniteit van de ouderen in de studies is echter een belangrijke hinderpaal om zinvol te kunnen antwoorden op deze vraag (*zie vorige paragraaf*).

### **Resultaten in perspectief**

Allred et al. publiceerden in 2016 een systematische review voor de Cochrane Collaboration over het effect van interventies om het voorschrijven aan ouderen in woon- en zorgcentra te verbeteren (8).

Hun besluiten gaan in dezelfde richting: de variabiliteit in studie-opzet, interventies, uitkomstmaten en resultaten is te groot om conclusies te kunnen trekken. Deze auteurs vinden evenmin bewijs voor een consistent effect op klinische uitkomsten bij de bewoners.

Momenteel is alleen aangetoond dat deprescribing nuttig kan zijn voor het verminderen van geneesmiddelen die mogelijk niet aangewezen zijn bij 65-plussers (9). Ook bij thuiswonende ouderen zijn interventies voor het verminderen van niet-aangewezen geneesmiddelen effectief, maar de effectgrootte is gering (10).

Op hetzelfde tijdstip als de hier besproken studie publiceerden Johansson et al. een systematische review met meta-analyse over de impact van deprescribing op klinisch relevante uitkomstmaten (11). De auteurs includeerden 21 RCT's en 4 niet-gerandomiseerde studies (10 980 deelnemers) die de kwaliteit van het voorschrift wilden verbeteren door het afbouwen van niet-aangewezen geneesmiddelen. Ook in deze publicatie hadden de interventies om polyfarmacie tegen te gaan geen effect op klinisch relevante uitkomsten.

## **Besluit van Minerva**

Dit systematisch literatuuroverzicht groepeerde de resultaten van studies met een (zeer) variabel niveau van bewijskracht en toont aan dat deprescribing bij ouderen geen invloed heeft op mortaliteit. De resultaten wijzen op het mogelijke nut van patiëntspecifieke interventies.

## **Voor de praktijk**

Bij ouderen leidt niet-aangewezen polymedicatie tot een toename van de morbiditeit en de mortaliteit. Deprescribing is een onderdeel van een klinische aanpak op basis van EBM-elementen (6). Momenteel bestaan er nog geen richtlijnen over deprescribing. Voor alle interventies die polyfarmacie willen terugdringen en medicamenteuze behandelingen willen afbouwen bij ouderen, is er tot op heden geen bewijs dat ze een effect hebben op de vermindering van de morbiditeit en mortaliteit. De hier besproken systematische review bevestigt dit, maar toont wel aan dat deprescribing de mortaliteit niet verhoogt. Patiëntspecifieke interventies kunnen effectief zijn, maar de resultaten moeten nog verduidelijkt en bevestigd worden.

**Referenties:** zie website