De klinische relevantie van de toepassing van de MARANTE-schaal in de huisartsenpraktijk: associaties tussen ingeschatte anticholinerge belasting en anticholinerge symptomen

Baert Michiel, KU Leuven

Promotor: Prof. dr. Christiaens Thierry, UGent

Copromotor: Wauters Maarten, PhD, UGent

Master of Family Medicine

Masterproef Huisartsgeneeskunde
Academiejaar: 2018-2019

Deze masterproef is een examendocument dat niet werd gecorrigeerd voor eventueel vastgestelde fouten. Zonder voorafgaande schriftelijke toestemming van zowel de promotor(en) als de auteur(s) is overnemen, kopiëren, gebruiken of realiseren van deze uitgave of gedeelten ervan verboden. Voor aanvragen tot of informatie i.v.m. het overnemen en/of gebruik en/of realisatie van gedeelten uit deze publicatie, wendt u tot de universiteit waaraan de auteur is ingeschreven.

Voorafgaande schriftelijke toestemming van de promotor(en) is eveneens vereist voor het aanwenden van de in dit afstudeerwerk beschreven (originele) methoden, producten, schakelingen en programma's voor industrieel of commercieel nut en voor de inzending van deze publicatie ter deelname aan wetenschappelijke prijzen of wedstrijden.

Inhoudsopgave

Samenvatting 4

Inleiding 5

Methode 7

1 Design en sampling 7

2 Inclusiecriteria 7

3 Dataverzameling 7

4 Dataverwerking 7

5 Ethische goedkeuring 9

Resultaten 10

1 Demografische gegevens 10

2 Medicatiegebruik 10

3 Gebruik van anticholinerge medicatie en anticholinerge blootstelling 10

4 Prevalentie van anticholinerge symptomen 10

5 Associaties tussen de MARANTE-score en de anticholinerge nevenwerkingen 10

6 Associaties tussen oplopende MARANTE-score en ernst en/of frequentie van anticholinerge nevenwerkingen 11

Discussie 12

1 Belangrijkste resultaten 12

2 Sterktes en zwaktes van het onderzoek 12

3 Vergelijking met andere Belgische studies 12

4 Vergelijking met anticholinerge symptomen in de literatuur 13

5 Aanbevelingen voor de praktijk 13

6 Aanbevelingen voor onderzoek 13

Conclusie 14

Bibliografie 15

Tabellen 17

Tabel 1 17

Tabel 2 17

Tabel 3 18

Tabel 4 19

Tabel 5 20

Figuren 21

Figuur 1 21

Bijlagen 22

Bijlage 1: Vragenlijst van anticholinerge symptomen voor de patiënt. 22

Bijlage 2: Nederlandse vertaling van de IADL voor de patiënt 23

Bijlage 3: Goedgekeurd protocol 24

Bijlage 4: Ethische goedkeuring 29

Bijlage 5: Informatie- en toestemmingsformulier voor de patiënt 31

De klinische relevantie van de toepassing van de MARANTE-schaal in de huisartsenpraktijk: associaties tussen ingeschatte anticholinerge belasting en anticholinerge symptomen

Michiel Baert[1], Maarten Wauters[2], Joke Pauwelyn[3], Hilde Moerman[4], Thierry Christiaens[2].

[1] Huisarts in opleiding (HAIO), Katholieke Universiteit Leuven.

[2] Universiteit Gent, Heymans Instituut voor Farmacologie, Clinical Pharmacology Research Unit.

[3] Universiteit Gent, praktijkassistent Vakgroep volksgezondheid en Eerstelijnszorg.

[4] Universiteit Gent, praktijkassistent Skillslab, Faculteit Geneeskunde en Gezondheidswetenschappen.

Samenvatting

Achtergrond: Medicatie met anticholinerge (neven)werking wordt vaak voorgeschreven aan ouderen, ook al is deze patiëntengroep gevoeliger voor deze anticholinerge effecten. De MARANTE-schaal (Muscarinic Acetylcholinergic Receptor ANTagonist Exposure) kwantificeert de anticholinerge effecten van medicatie, rekening houdende met de eigenschappen van de medicatie en de dosis. De associatie tussen de score op de schaal en de aanwezigheid van anticholinerge symptomen werd nog niet onderzocht bij een ambulante populatie.

Doel: Evaluatie van de klinische relevantie van de MARANTE-schaal in de huisartsenpraktijk door het onderzoeken van een associatie tussen een hogere MARANTE-score en de anticholinerge symptomen die de patiënt aangeeft.

Methode: Prospectief cohortonderzoek bij thuiswonende patiënten van 65 jaar of ouder uit de huisartsenpraktijk. De patiënten vulden een vragenlijst in die peilde naar aanwezigheid en last van anticholinerge symptomen (ernst en frequentie). Vanuit het individuele medicatieschema werd, gebruikmakend van de Anatomical Therapeutic Chemical (ATC) classificatie, hun individuele MARANTE-score berekend. De klinische aandoeningen werden geanalyseerd aan de hand van de ICD-10 codering en de zelfstandigheid van de patiënten werd door middel van de IADL-schaal onderzocht. Associaties tussen prevalentie, ernst en het aantal anticholinerge symptomen en de MARANTE-score werden onderzocht. De odds ratio's voor zware last van een symptoom en een oplopende MARANTE-score werden berekend.

Resultaten: In totaal werden 110 patiënten van gemiddeld 75 jaar geïncludeerd. Bij de patiënten met anticholinerge blootstelling volgens de MARANTE-schaal (30.0% van de populatie, n = 33) waren de volgende anticholinerge nevenwerkingen meer aanwezig dan bij de patiënten zonder anticholinerge blootstelling: droge mond (p=0.01), nervositas (p=0.01) en hartkloppingen (p=0.05). De patiënten hadden significant meer verschillende klachten. Grote last was voor de volgende symptomen significant meer aanwezig: droge mond (p<0.01), jeukende of droge huid (p=0.01), misselijkheid (p=0.02), constipatie (p=0.03), slaperigheid (p=0.05) en nervositas (p=0.05).

Conclusie: Er kon in een prospectieve studie in een populatie van thuiswonende ouderen (65+) een associatie worden aangetoond tussen de MARANTE-score en bepaalde anticholinerge symptomen. Bij hogere scores zag men frequenter anticholinerge effecten en meer nevenwerkingen die grote last veroorzaken. De MARANTE-score lijkt dus een adequate inschatting te geven van de anticholinerge blootstelling veroorzaakt door de ingenomen medicatie.

De klinische relevantie van de toepassing van de MARANTE-schaal in de huisartsenpraktijk: associaties tussen ingeschatte anticholinerge belasting en anticholinerge symptomen

Baert Michiel
Promotor: Prof. dr. Christiaens Thierry
Copromotor: Wauters Maarten, PhD
Praktijkopleider: dr. Moerman Hilde

Inleiding

Onze bevolking wordt steeds ouder. Het 'ageing report' van de Europese Unie uit 2018 voorspelt niet alleen dat onze populatie gemiddeld steeds ouder zal worden, maar ook dat het percentage ouderen (65 jaar en ouder) en oudste ouderen (80 jaar en ouder) verder zal toenemen. (1) Men verwacht dat het aantal personen van 65 jaar en ouder in België tegen 2030 zal stijgen van 18.4% nu tot 22.2% van de totale bevolking. Dit betekent dat, in combinatie met de stijgende populatie, er in 2030 in België 650 000 meer ouderen zullen zijn dan in 2016. (1)

Toenemende ouderdom wordt in de literatuur gelinkt aan een toenemende multimorbiditeit en polyfarmacie. (2–4) Naast een toename in aantal medicamenten, wordt er ook een toename van het aantal neveneffecten van medicatie vastgesteld. Door verschillende functionele en pathofysiologische veranderingen tijdens het verouderen ziet men dat het risico op nevenwerkingen bij ouderen (70 jaar en ouder) met een factor 7 toeneemt in vergelijking met jongere personen. (5)

Onder de voorgeschreven medicatie van ouderen bevinden zich ook medicamenten met anticholinerge eigenschappen. (6) Soms worden zuivere anticholinergica intentioneel voorgeschreven, bijvoorbeeld als antiparkinsonmiddel of in de behandeling van COPD. Vaak hebben geneesmiddelen met andere indicaties ook een anticholinerge werking die niet door de arts wordt herkend. Voorbeelden van dergelijke medicatie zijn bepaalde zuurremmers, pijnstillers, antidepressiva en antipsychotica. Ouderen zijn vatbaarder voor anticholinerge nevenwerkingen omwille van een verminderde eliminatie van de medicatie en een verhoogde doorlaatbaarheid van de bloed-hersenbarrière. (5,7) De verhoogde gevoeligheid voor nevenwerkingen en het soms onbewust voorschrijven van medicatie met anticholinerge werking door artsen kunnen leiden tot interacties en een toename van anticholinerge nevenwerkingen bij ouderen. (5,7)

Anticholinerge (neven)werkingen kunnen zich centraal (bijv. verwardheid, nervositas, hallucinaties, verminderde concentratie en achteruitgang van het geheugen) of perifeer (bijv. droge mond, droge ogen, constipatie, troebel zicht, urineretentie, verminderde zweetproductie en tachycardie) manifesteren. (5,7,8) Anticholinergicagebruik is daarnaast ook geassocieerd met een delier, een verhoogd valrisico en achteruitgang van de cognitieve functie van de patiënt. (6,9,10) Anticholinerge blootstelling kan bij ouderen ook worden gelinkt aan een verhoogde mortaliteit en hospitalisatie. (6,11–13)

Het is moeilijk om de anticholinerge blootstelling die medicatie met zich kan meebrengen in te schatten. Voor de arts kan het nuttiger zijn te beschikken over de globale blootstelling aan anticholinerge effecten dan een oplijsting te hebben van alle medicatie met een anticholinerge werking. Bestaande risicoschalen zijn in de klinische praktijk moeilijk in te passen, wegens een lage graad van uniformiteit (op welke geneesmiddelen en anticholinerge potentie) en omdat deze risicoscores meestal niet aangepast zijn voor ouderen. (14)

Op basis van een systematische review, werd een nieuwe schaal ontwikkeld om de anticholinerge blootstelling in te schatten, namelijk de 'Muscarinic Acetylcholinergic Receptor ANTagonist Exposure Scale' of MARANTE-schaal. Deze schaal combineert de anticholinerge potentie van een geneesmiddel samen met de dosisinformatie, aangepast aan het gebruik bij personen van 65 jaar en ouder. (7) De MARANTE-schaal werd toegepast op de data van de Belfrail-studie, een longitudinale studie bij thuiswonende ouderen van 80 jaar en ouder in België. Er kon worden aangetoond dat hogere scores op de MARANTE geassocieerd waren met een verhoogd risico op mortaliteit en hospitalisatie na 18 maanden. (6)

De klinische relevantie van de MARANTE is nog niet aangetoond. Er zijn nog geen studies uitgevoerd die de anticholinerge blootstelling volgens de MARANTE linken aan de anticholinerge nevenwerkingen van de individuele patiënt. Het is dus nog niet aangetoond dat een patiënt met een hogere MARANTE-score ook meer anticholinerge nevenwerkingen ervaart. (7) Daarom werd deze prospectieve observationele studie opgezet waarin de medicatiegegevens van patiënten in een huisartsenpraktijk werden gebruikt om de MARANTE-score te berekenen en die te koppelen aan de anticholinerge nevenwerkingen die de patiënten ervaren.

Methode

1 Design en sampling

Een observationele prospectieve studie werd opgezet bij patiënten van het 'Huisartsenhuis', een huisartsenpraktijk in Lauwe. Er werken 5 huisartsen (3 vaste artsen en 2 huisartsen-in-opleiding) in de praktijk met een patiëntenbestand van 3700 patiënten. Er is een gedeeld medisch dossier in de praktijk waarin de artsen gemeenschappelijk werken. De inclusie gebeurde door consecutieve sampling uit patiënten die aan de inclusiecriteria voldeden en werd uitgevoerd door alle artsen. De doelstelling was 100 patiënten te includeren met alle medicatieschema's en vragenlijsten. De inclusie gebeurde van 30/08/2018 tot en met 08/02/2019.

2 Inclusiecriteria

De patiënten werden uitgenodigd voor deelname indien ze een globaal medisch dossier in de praktijk hadden, 65 jaar of ouder en thuiswonend waren. De exclusiecriteria waren: verblijf in een rusthuis of wilsonbekwaamheid.

3 Dataverzameling

De gegevens werden uit het elektronisch medisch dossier van de patiënt gehaald via de medische software CareConnect®. De volgende gegevens werden vanuit het elektronisch dossier overgenomen: geslacht, leeftijd, medicatie (chronisch en acuut) en klinische beelden. De klinisch relevante aandoeningen van de patiënt werden gecodeerd aan de hand van het ICD-10-CM classificatiesysteem via de medische software. (15)

Na inclusie in de studie werd de dosis en frequentie van de chronische medicatie met de patiënt overlopen, evenals *over-the-counter*-producten (OTC-producten) en acute medicatie, samen met hun dosis en frequentie. De medicatie, zowel de chronische als de acute medicatie van de laatste maand, werd gecodeerd volgens de Anatomical Therapeutic Chemical (ATC) classificatie en verwerkt door middel van SPSS-software. (16)

Vervolgens werd een vragenlijst met anticholinerge symptomen opgesteld op basis van de symptomen die in de literatuur het vaakst worden beschreven. (zie bijlage 1) (5,9) De vragenlijst werd samen met de patiënt overlopen en kon op papier of digitaal ingevuld worden.

De zelfstandigheid van de patiënten werd onderzocht door middel van de Lawton Instrumental Activities of Daily Living-schaal (IADL-schaal). Deze schaal maakt een beoordeling op basis van 8 domeinen: telefoongebruik, inkopen doen, maaltijden klaarmaken, onderhoud aan de woning, de was doen, transport, medicatiebeheer en beheer van de geldzaken (range 0 – 8, 8 betekent volledige zelfstandigheid in het dagelijks functioneren). (zie bijlage 2) (17,18)

4 Dataverwerking

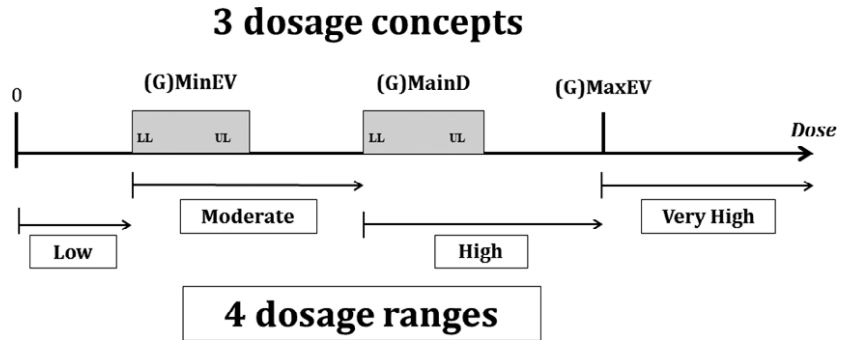
De data van de volledige medicatielijst en de ingevulde vragenlijsten werden gepseudonimiseerd en na digitalisatie aan elkaar gekoppeld door middel van een unieke code per patiënt.

De anticholinerge blootstelling werd uitgedrukt aan de hand van de MARANTE-schaal. Van alle medicatie werd de dagdosis en frequentie van inname genoteerd. De anticholinerge blootstelling werd berekend door de vermenigvuldiging van een score voor de dagdosis met een score voor de anticholinerge potentie. De groep met anticholinerge blootstelling werd onderverdeeld in een groep met een lage anticholinerge blootstelling (MARANTE-score < 2) en een groep met een hoge

anticholinerge blootstelling (MARANTE-score ≥ 2). Bijkomende informatie over het berekenen van deze MARANTE-score kan in het onderstaande kader worden teruggevonden. (zie kader 1)

De anticholinerge last werd nagegaan door de ernst (1 – 4, 4 = zware hinder) en frequentie (1 -4, 4 = dagelijks last) van de anticholinerge klacht met elkaar te vermenigvuldigen. De anticholinerge last (0 – 16) werd vervolgens opgedeeld in een groep met beperkte last (< 4) en een groep met grote last (≥ 4). Patiënten die ofwel een klacht als zeer hinderlijk ofwel dagelijks ervaren vallen in de laatstgenoemde groep.

De MARANTE-schaal (Muscarinic Acetylcholinergic Receptor ANTagonist Exposure-schaal) werd voor het eerst in 2016 gepubliceerd. Deze schaal combineert zowel de potentie als het dosisspectrum van verschillende anticholinergica aangepast voor ouderen (65 jaar of ouder). Vanuit een lijst van bestanddelen met anticholinerge eigenschappen van Duran et al. (14) werd voor elke stof een dosis die minimaal effectief ((G)MinEV), een onderhoudsdosis ((G)MainD) en een maximaal effectieve dosis ((G)MaxEV) vastgesteld voor de geriatrische patiënt. Deze drie concentraties maken het mogelijk om alle dosissen van medicatie onder te brengen in 4 dosisgebieden. Aan elk dosisgebied werd een dosis-score (d) toegekend: (7)



Grafische voorstelling van de verschillende dosisgebieden gebruikt in de MARANTE-schaal. (7)

- *Lage dosis: hoger dan 0, maar minder dan de minimaal effectieve dosis (d = 0.5)*
- *Gemiddelde dosis: hoger of gelijk aan de minimaal effectieve dosis, maar minder dan de onderhoudsdosis (d = 1)*
- *Hoge dosis: hoger of gelijk aan de onderhoudsdosis, maar lager dan de maximaal effectieve dosis (d = 1.5)*
- *Zeer hoge dosis: hoger of gelijk aan de maximaal effectieve dosis (d = 2)*

Aan de anticholinerge potentie van het medicament werd een potentie-score (p) toegekend:

- *Anticholinergicum met lage potentie: p = 1*
- *Anticholinergicum met hoge potentie: p = 2*

Het product van beide scores is de totale anticholinerge belasting van een medicament. De totale MARANTE-score is de som van alle medicamenten met anticholinerge belasting die de patiënt op dat moment inneemt:

$$MARANTE = \sum_{1 \to n}^{n} (p_n \times d_n)$$

Kader 1: Berekening van de MARANTE-score.

5 Ethische goedkeuring

Het studieprotocol werd goedgekeurd door het ethisch comité van UZ Gent op 15/05/2018 (projectnummer EC/2018/0467) en werd als bijlage 3 toegevoegd. De goedkeuring van het ethisch comité kan in bijlage 4 worden teruggevonden. Alle deelnemers aan de studie werden voldoende geïnformeerd en er werd steeds een geïnformeerde toestemming ondertekend. (zie bijlage 5)

Resultaten

1 Demografische gegevens

Er werden in totaal 110 patiënten opgenomen in de studie. De gemiddelde leeftijd van de patiënten was 75.0 jaar (range 65.0 – 90.8 jaar) en 65.5% van de populatie was vrouw. Hypercholesterolemie was de meest voorkomende aandoening, gevolgd door hypertensie en artrose. De belangrijkste relevante aandoeningen en persoonlijke kenmerken van de geïncludeerde patiënten worden in tabel 1 weergegeven.

De gemiddelde score op de IADL-schaal bedroeg 7.1 (range 1 – 8). 64% van de patiënten behaalde de maximale score van 8 en was dus volledig zelfstandig.

2 Medicatiegebruik

Het aantal gebruikte chronische geneesmiddelen per patiënt bedroeg gemiddeld 5.1 (range van 0 - 14). Van de ATC-hoofdklassen werden het vaakst statines voorgeschreven, namelijk bij 56.9% van de patiënten, gevolgd door antithrombotica en bètablokkers. De verschillende medicatieklassen zijn in figuur 1 weergegeven. 49.1% van de patiënten gaf aan naast de chronisch medicatie nog andere medicatie of OTC-producten te hebben gebruikt in de afgelopen maand.

3 Gebruik van anticholinerge medicatie en anticholinerge blootstelling

30% van de populatie nam in de maand voorafgaand aan de vragenlijst medicatie met anticholinerge werking. De gemiddelde MARANTE-score bedroeg 0.6 (range 0 – 4.5). 16.4% van de populatie had een lage anticholinerge blootstelling (MARANTE tussen 0 en 2) en 13.6% had een hoge anticholinerge blootstelling (MARANTE gelijk aan of hoger dan 2). Een overzicht wordt in tabel 2 weergegeven.

In totaal werd 43 keer een anticholinergicum voorgeschreven. Gecombineerd anticholinergica-gebruik kwam voor bij 6.4% van de patiënten: 4.5% nam 2 anticholinergica, 0.9% nam 3 anticholinergica en 0.9% nam er 4. Trazodone (8 patiënten), escitalopram (5 patiënten), en tramadol (3 patiënten) werden het vaakst voorgeschreven.

4 Prevalentie van anticholinerge symptomen

De patiënten hadden gemiddeld 2.7 klachten (range 0 –10). In totaal had 50.9% van de patiënten 2 klachten of minder. Slechts 10.0% van alle patiënten gaf aan geen enkele klacht te hebben. Van de mogelijke anticholinerge symptomen was droge mond het meest prevalent (37.3%), gevolgd door nervositas (32.7%). Hallucinaties werden daarentegen nooit aangegeven. Slaperigheid (11.8%) werden het vaakst als ernstig aangegeven door de patiënt. Slaperigheid (20.9%) werd ook het meest als hoogfrequent ervaren, gevolgd door droge mond (20.4%) en nervositas (20.0%). De symptomen en hun prevalentie staan opgelijst in tabel 3.

5 Associaties tussen de MARANTE-score en de anticholinerge nevenwerkingen

De univariate associatie tussen de aanwezigheid van een symptoom en patiënten met een anticholinerge blootstelling wordt weergegeven in tabel 3. Bij droge mond ($p=0.01$), nervositas ($p=0.01$) en hartkloppingen ($p=0.05$) werd een significant verband aangetoond. Misselijkheid, slaperigheid en constipatie waren randsignificant ($p\leq0.15$). In tabel 4 zien we dat patiënten met een anticholinerge blootstelling significant vaker meer verschillende symptomen hebben.

Er kon via een bivariaatanalyse een significante positieve correlatie worden gevonden tussen een toenemende MARANTE-score en het aantal symptomen van de patiënten (correlatie coëfficiënt 0.27 en $p<0.01$).

6 Associaties tussen oplopende MARANTE-score en ernst en/of frequentie van anticholinerge nevenwerkingen

In tabel 5 worden univariate associaties tussen de anticholinerge last en de verschillende MARANTE-groepen weergegeven. Patiënten met een oplopende MARANTE-score hebben statistisch meer grote last van droge mond ($p<0.01$), jeukende of droge huid ($p=0.01$), misselijkheid ($p=0.02$), constipatie ($p=0.03$), slaperigheid ($p=0.05$) en nervositas ($p=0.05$).

In deze tabel worden ook de odds-ratio's weergegeven voor anticholinerge last tussen de verschillende MARANTE-groepen. Ten opzichte van de patiënten zonder anticholinerge blootstelling, hadden patiënten met een hoge anticholinerge blootstelling een odds ratio van 8.64 (95% CI: 2.53–29.54) voor het hebben van grote last van droge mond en een odds ratio van 5.75 (95% CI 1.62-20.40) voor grote last van jeukende of droge huid. Voor slaperigheid en hartkloppingen bedroegen de odds ratio's respectievelijk 3.61 (95% CI: 1.09-12.02) en 6.17 (95% CI: 1.11-34.18) bij patiënten met een hoge anticholinerge blootstelling. Bij lage anticholinerge blootstelling werden significante odd ratio's bekomen voor droge mond (OR 3.78 met 95% CI (1.14-12.56)), misselijkheid (OR 7.50 met 95% CI (1.15-48.81)), constipatie (OR 5.54 met 95% CI (1.40-21.26)) en nervositas (OR 3.35 met 95% CI (1.03-10.95)) in vergelijking met patiënten zonder anticholinerge blootstelling.

Discussie

1 Belangrijkste resultaten

In deze studie werd voor de eerste keer de associatie tussen een individuele score op de MARANTE-schaal en anticholinerge nevenwerkingen onderzocht. In de huisartsenpraktijk kwam anticholinergicagebruik voor bij 30.0% van de patiënten. De frequentst geobserveerde symptomen waren: droge mond (37.3%), nervositas en jeukende of droge huid. Bij personen met een anticholinerge blootstelling zagen we dat droge mond, hartkloppingen en nervositas significant vaker aanwezig waren dan bij patiënten zonder anticholinerge blootstelling. Patiënten met een anticholinerge blootstelling hadden vaker meer verschillende klachten.

De last (op basis van de ernst van het symptoom en de frequentie) die de patiënten van de nevenwerkingen ondervonden, was zwaarder bij toenemende anticholinerge blootstelling voor de volgende symptomen: droge mond, jeukende of droge huid, misselijkheid, constipatie, slaperigheid en nervositas.

2 Sterktes en zwaktes van het onderzoek

Het is de eerste keer dat associaties tussen de MARANTE-score en anticholinerge nevenwerkingen in de huisartsenpraktijk werden onderzocht. De studie helpt de klinische relevantie van de MARANTE-schaal aan te tonen aangezien de patiënten rechtstreeks bevraagd werden. Er werd ook rekening gehouden met OTC-producten en acute medicatie.

Ondanks de kleine patiëntenpopulatie konden we toch significante associaties aantonen tussen de prevalentie van enkele anticholinerge symptomen en de MARANTE-score. Ook voor het aantal verschillende symptomen en de last die de patiënt van enkele nevenwerkingen ervaart, konden we een link met de anticholinerge blootstelling vaststellen. Bij de meeste symptomen kon er een trend in de toename van de last bij een hogere MARANTE-score worden gezien.

In de literatuur komt de vraag regelmatig terug of de verhoogde kans op nevenwerkingen bij ouderen niet eerder interindividueel bepaald wordt dan leeftijdgerelateerd. (14,19) In deze studie werd vooral gekeken naar de anticholinerge blootstelling en werd er niet gecorrigeerd voor andere oorzaken die ook gelijkaardige klachten kunnen uitlokken, bijvoorbeeld hypotensie als oorzaak van duizeligheid.

3 Vergelijking met andere Belgische studies

De MARANTE-schaal werd reeds toegepast op de Belfrail-cohort, een populatie van 503 Belgische thuiswonende ouderen van 80 jaar en ouder. In deze populatie bleek 32.0% minstens één medicament met anticholinerge eigenschappen in te nemen. De verdeling volgens geen, lage en hoge anticholinerge blootstelling was respectievelijk 68.2%, 16.1% en 15.7%. Deze verdeling komt sterk overeen met de onderzochte populatie (respectievelijk 70.0%, 16.4% en 13.6%), al gaat het in onze studie over kleinere absolute aantallen. (6) In de Belfrail-cohort was de populatie ouder (≥ 80 jaar) en fragieler dan de onderzochte populatie. (6)

Op de Belfrail-cohort werd de invloed van de MARANTE-score op hospitalisaties en mortaliteit onderzocht over een verloop van 18 maanden. (6) Klinisch is het echter ook interessant om de directe nevenwerkingen van de medicatie te kennen. De verhoogde kans op hospitalisatie bij een hogere MARANTE-score kon niet worden teruggekoppeld naar de symptomen van de patiënt. Op basis van de resultaten van onze studie kan men vaststellen dat de MARANTE-schaal ook geassocieerd is met de prevalentie van anticholinerge symptomen en de last die een patiënt ervan ondervindt.

4 Vergelijking met anticholinerge symptomen in de literatuur

In de literatuur wordt droge mond het vaakst beschreven als de meest prevalente nevenwerking bij het gebruik van anticholinergica. (5) In onze studie komt droge mond ook het vaakst voor, namelijk bij 54.5% van alle patiënten met anticholinerge blootstelling.

Het onderzoek naar anticholinerge nevenwerkingen bij ouderen is vrij beperkt. Er wordt bij het inschatten van de anticholinerge belasting vooral gekeken naar functionele uitkomsten, cognitieve achteruitgang, hospitalisaties en mortaliteit. (11,13,14) Wanneer de acute nevenwerkingen toch worden onderzocht, dan kijkt men vooral naar het aantal symptomen en niet naar de ernst en frequentie van individuele symptomen. Zo kon in het onderzoek van Rudolph et al. (20) de link worden gelegd tussen een hogere ARS-score (Anticholinergic Risk Score) en een verhoogd relatief risico op perifere (RR 2.1 (95% CI (1.5-2.9))) en centrale (RR 1.4 (95% CI (0.8-2.3))) nevenwerkingen. Deze score maakt enkel gebruik van de potentie van een medicament en niet van de dosis die werd voorgeschreven. (20) In onze studie kunnen we wel uitspraken doen over individuele symptomen en zien we dat een grotere anticholinerge blootstelling, die ook rekening houdt met de dagdosis van het medicament, geassocieerd kan worden met een toenemende last die de patiënt van bepaalde symptomen ondervindt. Hierdoor lijkt de toevoeging van de dosis-score een meerwaarde te bieden om een inschatting van de anticholinerge blootstelling te maken.

5 Aanbevelingen voor de praktijk

Tijdens dit onderzoek moesten verschillende stappen gezet worden om de individuele MARANTE-score te berekenen. Indien de berekening rechtstreeks in medische software verwerkt zou worden, zou deze tool handiger te gebruiken zijn in de praktijk. Het gebruik van de MARANTE-schaal kan de artsen bewuster maken van welke medicatie, die niet als anticholinergicum voorgeschreven wordt, toch deze nevenwerkingen kan geven. De score kan een trigger zijn om anticholinerge nevenwerkingen te bevragen bij de patiënt en zou weergegeven kunnen worden bij het medicatieoverzicht of als dialoogvenster tijdens het voorschrijven van een medicament met anticholinerge werking aan ouderen.

6 Aanbevelingen voor onderzoek

Het is nodig om deze studie op grotere schaal en met een langere opvolgingstermijn uit te voeren om de waarde van de MARANTE-schaal en het effect van implementatie in de huisartsenpraktijk verder in te schatten.

Het lijkt nuttig om deze studieopzet te herhalen bij frêle ouderen in woonzorgcentra om zo na te gaan of deze populatie vatbaarder is voor anticholinerge nevenwerkingen en wat de invloed van een hogere MARANTE-score is op hospitalisatie en mortaliteit voor deze patiënten. Wellicht ligt de gemiddelde MARANTE-score hoger bij deze patiëntengroep vanwege een grotere inname van medicatie waaronder medicatie met een hoge anticholinerge potentie (zoals antipsychotica). (6)

Het blijft belangrijk om de lijst met anticholinerge medicaties verder bij te werken indien er nieuwe medicatie of nieuwe toedieningsvormen op de markt worden gebracht.

Conclusie

In de onderzoekspopulatie van thuiswonende ouderen van 65 jaar en ouder werd bij 30.0% van de patiënten een medicament met anticholinerge werking voorgeschreven. Er werd voor het eerst een associatie tussen een hogere MARANTE-score en bepaalde anticholinerge nevenwerkingen vastgesteld, in plaats van louter een effect op mortaliteit en hospitalisatie. Er kon een significante toename in het aantal klachten en het voorkomen van bepaalde anticholinerge nevenwerkingen (droge mond, hartkloppingen en nervositas) worden vastgesteld bij een toenemende anticholinerge blootstelling. We stelden ook een duidelijke toename vast van de last die de anticholinerge symptomen geven bij een hogere MARANTE-score. Deze stijging was significant voor droge mond, misselijkheid, slaperigheid, constipatie, jeukende of droge huid en nervositas. De MARANTE-score lijkt dus een adequate inschatting te kunnen maken van de anticholinerge blootstelling. Verder onderzoek van de MARANTE-schaal blijft nodig om na te gaan of ze ook in andere populaties kan worden toegepast en wat de klinische impact van een hogere score is.

Bibliografie

1. European Commission. The 2018 Ageing Report: Economic and Budgetary Projections for the EU Member States (2016-2070). 2018.
2. Yarnall AJ, Sayer AA, Clegg A, Rockwood K, Parker S, Hindle J V. New horizons in multimorbidity in older adults. Age Ageing. 2017;46:882–8.
3. Barnett K, Mercer SW, Norbury M, Watt G, Wyke S, Guthrie B. Epidemiology of multimorbidity and implications for health care, research, and medical education: a cross-sectional study. Lancet. 2012 Jul 7;380(9836):37–43.
4. Linjakumpu T, Hartikainen S, Klaukka T, Veijola J, Kivelä S-L, Isoaho R. Use of medications and polypharmacy are increasing among the elderly. Vol. 55, Journal of Clinical Epidemiology. 2002;55:809-17.
5. Nishtala PS, Salahudeen MS, Hilmer SN. Anticholinergics: theoretical and clinical overview. Expert Opin Drug Saf. 2016;15(6):753–68.
6. Wauters M, Klamer T, Elseviers M, Vaes B, Dalleur O, Degryse J, et al. Anticholinergic Exposure in a Cohort of Adults Aged 80 years and Over Associations of the MARANTE Scale with Mortality and Hospitalization. Basic Clin Pharmacol Toxicol. 2016;
7. Klamer TT, Wauters M, Azermai M, Duran C, Christiaens T, Vander Stichele R. A Novel Scale Linking Potency and Dosage to Estimate Anticholinergic Exposure in Older Adults : the Muscarinic Acetylcholinergic Receptor ANTagonist Exposure Scale. Basic Clin Pharmacol Toxicol. 2017;120(6):582–90.
8. Magin PJ, Morgan S, Tapley A, McCowan C, Parkinson L, Henderson KM, et al. Anticholinergic medicines in an older primary care population: a cross-sectional analysis of medicines' levels of anticholinergic activity and clinical indications. J Clin Pharm Ther. 2016;41(5):486–92.
9. Tune LE. Anticholinergic effects of medication in elderly patients. J Clin Psychiatry. 2001;62:11–4.
10. Cancelli I, Gigli G, Piani A, Zanchettin B, Janes F, Rinaldi A, et al. Drugs with Anticholinergic Properties as a Risk Factor for Cognitive Impairment in Elderly People: A Population-Based Study. J Clin Psychopharmacol. 2008;28(6):654–9.
11. Wauters M, Elseviers M, Vaes B, Degryse J, Vander Stichele R, Christiaens T. Mortality, hospitalisation, institutionalisation in community-dwelling oldest old: the impact of medication. Arch Gerontol Geriatr. 2016;65:9–16.
12. Mangoni AA, Munster BCV, Woodman RJ, Rooij SED. Measures of anticholinergic drug exposure, serum anticholinergic activity, and all-cause postdischarge mortality in older hospitalized patients with hip fractures. Am J Geriatr Psychiatry. 2013;21(8):785–93.
13. Salahudeen MS, Duffull SB, Nishtala PS. Anticholinergic burden quantified by anticholinergic risk scales and adverse outcomes in older people: A systematic review. BMC Geriatr. 2015;15:1-14.
14. Durán CE, Azermai M, Stichele RHV. Systematic review of anticholinergic risk scales in older adults. Eur J Clin Pharmacol. 2013;69(7):1485–96.
15. WHO (World Health Organization). International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems 10th Revision (ICD-10). 2016. Available from:

icd.who.int/browse10/2016/en

16. WHO Collaborating Centre for Drug Statistics Methodology, Guidelines for ATC classification and DDD assignment 2019. Oslo, Norway, 2018. Available from: https://www.whocc.no/atc_ddd_index/

17. Graf C. The Lawton instrumental activities of daily living scale. AJN. 2008;108(4):52–62.

18. Lawton M, Brody E. Assessment of older people: Self-maintaining and instrumental activities of daily living. Gerontologist. 1969;9(3):179–86.

19. Hilmer SN, McLachlan AJ, Le Couteur DG. Clinical pharmacology in the geriatric patient. Fundam Clin Pharmacol. 2007;21(3):217–30.

20. Rudolph JL, Salow MJ, Angelini MC. The anticholinergic risk scale and anticholinergic adverse effects in older hospital patients. Eur Geriatr Med. 2010;1(5):508–13.

Tabellen

Tabel 1: Demografie en klinische aandoeningen van de studiepopulatie.

Demografie	
Gemiddelde leeftijd in jaren (range)	75.0 (range: 65 – 90.8)
Geslacht (% vrouw)	65.5
Zelfstandigheid	
Gemiddelde IADL-score	7.1 (range 1-8)
Klinisch aandoeningen*	**%**
Hypercholesterolemie	65.4
Hypertensie	50.9
Artrose	34.6
Oesofagitis	24.6
Osteoporose	21.8
Diabetes	20.9
Astma/COPD	19.1
Obesitas	15.5
Depressie	11.8
Tussenwervelschijfaandoening	10.9
Hypothyroïdie	10.0

* Enkel klinische beelden met een prevalentie ≥10% worden weergegeven.

Tabel 2: Overzicht van de MARANTE-scores.

MARANTE-score		
Gemiddelde MARANTE-score	0.6 (range 0 – 4.5)	
Anticholinerge blootstelling	**%**	**n**
Wel anticholinerge blootstelling (score > 0)	30.0	33
Lage blootstelling (<2)	16.4	18
Hoge blootstelling (≥2)	13.6	15

Tabel 3: Prevalentie van de aanwezigheid, ernst en frequentie van anticholinerge symptomen in de onderzoekspopulatie. Univariate analyse van associaties tussen de prevalentie van een symptoom in groepen met of zonder anticholinerge blootstelling.

	Prevalentie van het symptoom in de volledige populatie			**Univariate analyse van de associatie met MARANTE-score**		
Symptoom	% aanwezig	% ernstig symptoom*	% hoogfrequent symptoom*	% aanwezig bij ptn. zonder anticholinerge blootstelling	% aanwezig bij ptn. met anticholinerge blootstelling	p-waarde
Droge mond	37.3	9.1	20.4	**29.9**	**54.5**	**0.01**
Nervositas	32.7	9.1	20.0	**24.7**	**51.5**	**0.01**
Jeukende of droge huid	31.8	5.5	19.3	28.6	39.4	0.26
Slaperigheid	30	11.8	20.9	24.7	42.4	0.06
Duizeligheid	25.5	2.7	11.0	24.7	27.3	0.77
Droge ogen	21.8	5.5	11.0	20.8	24.2	0.69
Constipatie	19.1	7.3	8.2	15.6	27.3	0.15
Hartkloppingen	19.1	1.8	6.4	**14.3**	**30.3**	**0.05**
Urineretentie	17.3	5.5	14.5	16.9	18.2	0.87
Troebel zicht	12.7	1.8	6.4	11.7	15.2	0.62
Misselijkheid	10.9	1.8	1.8	7.8	18.2	0.11
Huiduitslag	9.1	0.9	2.7	9.1	9.1	1
Verwardheid	6.4	0	0.9	6.5	6.1	0.93
Hallucinaties	0.0	0.0	0.0	0	0	/

**De klachten werden als ernstig of hoogfrequent aanzien bij een score van 3 of 4 op de vragenlijst.*
***Vetgedrukte tekst** duidt op significante resultaten, onderlijnde tekst wijst op randsignificante waarden.*

Tabel 4: Univariate analyse van de associatie tussen het aantal symptomen en de anticholinerge blootstelling.

	Anticholinerge blootstelling		
Aantal symptomen	% zonder anticholinerge blootstelling (n=77)	% met anticholinerge blootstelling (n=33)	p-waarde
2 of meer symptomen	57.1 (44)	78.8 (26)	0.03
4 of meer symptomen	23.4 (18)	42.4 (14)	0.04
6 of meer symptomen	5.2 (4)	24.2 (8)	< 0.01

Tabel 5: Univariate associaties tussen grote last van een anticholinerge nevenwerking en anticholinerge blootstelling. Odds ratio's voor grote last van een anticholinerge nevenwerking bij toenemende anticholinerge blootstelling.

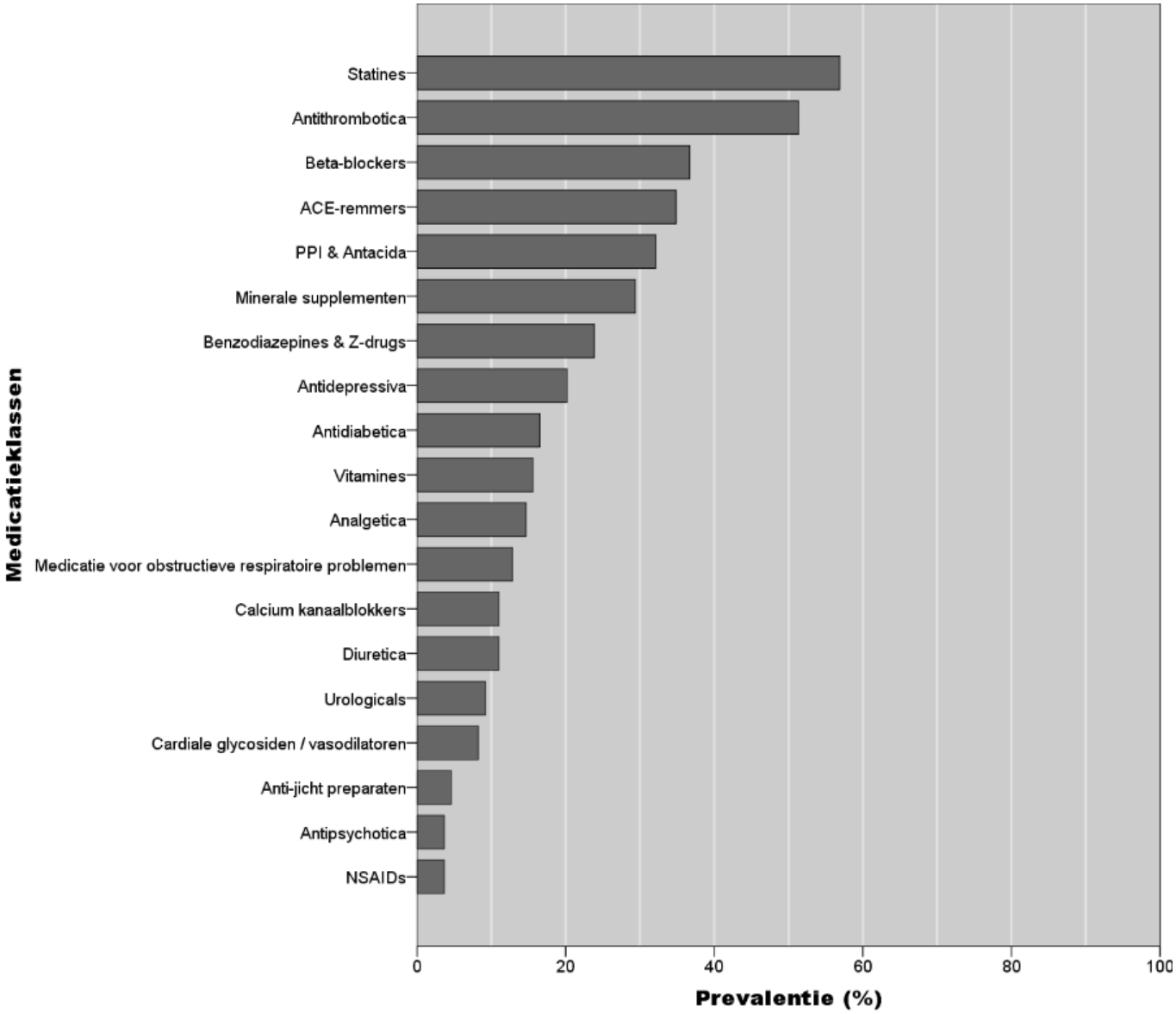
	Percentage grote last*				**Odds-ratio (95% CI) voor grote last* tegenover geen anticholinerge blootstelling**	
Symptoom	**zonder anticholinerge blootstelling (n=77)**	**met lage anticholinerge blootstelling (n=18)**	**met hoge anticholinerge blootstelling (n=15)**	**p-waarde**	**met lage anticholinerge blootstelling**	**met hoge anticholinerge blootstelling**
Droge mond	**11.7 (9)**	**33.3 (6)**	**53.3 (8)**	**<0.01**	**3.78 (1.14-12.56)**	**8.64 (2.53-29.54)**
Nervositas	**13.0 (10)**	**33.3 (6)**	**33.3 (5)**	**0.05**	**3.35 (1.03-10.95)**	3.35 (0.95-11.84)
Jeukende of droge huid	**10.4 (8)**	**22.2 (4)**	**40.0 (6)**	**0.01**	2.46 (0.65-9.32)	**5.75 (1.62-20.40)**
Slaperigheid	**15.6 (12)**	**33.3 (6)**	**40.0 (6)**	**0.05**	2.71 (0.85-8.62)	**3.61 (1.09-12.02)**
Duizeligheid	10.4 (8)	11.1 (2)	13.3 (2)	0.95	1.08 (0.21-5.57)	1.33 (0.25-6.97)
Droge ogen	7.8 (6)	11.1 (2)	20.0 (3)	0.35	1.48 (0.27-8.01)	2.96 (0.65-13.46)
Constipatie	**6.5 (5)**	**27.8 (5)**	**13.3 (2)**	**0.03**	**5.54 (1.40-21.26)**	2.21 (0.39-12.66)
Hartkloppingen	3.9 (3)	11.1 (2)	20.0 (3)	0.07	3.08 (0.48-19.99)	**6.17 (1.11-34.18)**
Urineretentie	15.6 (12)	11.1 (2)	20.0 (3)	0.78	0.68 (0.14-3.33)	1.35 (0.33-5.53)
Troebel zicht	3.9 (3)	11.1 (2)	13.3 (2)	0.26	3.08 (0.48-19.99)	3.80 (0.58-24.96)
Misselijkheid	**2.6 (2)**	**16.7 (3)**	**0.0 (0)**	**0.02**	**7.50 (1.15-48.81)**	-
Huiduitslag	2.6 (2)	5.6 (1)	6.7 (1)	0.66	2.21 (0.19-25.76)	2.68 (0.23-31.58)

** totale last ≥ 4 (ernst-score x frequentie-score).*

*CI= confidence interval, **vetgedrukte** tekst duidt op significante resultaten en odds ratio's, onderlijnde tekst wijst op randsignificante waarden.*

Figuren

Figuur 1: Overzicht van de prevalentie (%) van de verschillende medicatieklassen die werden voorgeschreven.



Bijlagen

Bijlage 1: Vragenlijst van anticholinerge symptomen voor de patiënt.

Hieronder staat een lijst van mogelijke nevenwerkingen van medicatie. Gelieve deze lijst te overlopen en aan te duiden of deze symptomen bij u aanwezig waren in de laatste maand. Indien u last heeft van het beschreven symptoom, vragen wij u dat symptoom een score te geven qua ernst en frequentie met een cijfer tussen 1 en 4. Het is belangrijk om alle symptomen te vermelden, onafhankelijk of u denkt dat deze klachten te maken hebben met het nemen van uw medicatie.

Ernst: 1 = in lichte mate last van dit symptoom
2-3 = score tussen deze twee uitersten
4 = in erge mate last van dit symptoom

Frequentie: 1 = zelden, 2 = maandelijks, 3 = wekelijks, 4 = dagelijks

Symptoom	**Symptoom aanwezig?**	**Ernst (score van 1 tot 4)**	**Frequentie (score van 1 tot 4)**
Had u de afgelopen maand last van een **droge mond**?	Ja/neen		
Had u de afgelopen maand last van **droge of prikkende ogen**?	Ja/neen		
Had u de afgelopen maand last van een **troebel zicht**?	Ja/neen		
Voelde u zich de afgelopen maand soms **misselijk**?	Ja/neen		
Had u de afgelopen maand van **huiduitslag**, bijvoorbeeld vlekken of roodheid van de huid?	Ja/neen		
Had u de afgelopen maand last van **een jeukende of droge huid**?	Ja/neen		
Had u de afgelopen maand last van **hartkloppingen**? Had u soms last van uw eigen hartslag?	Ja/neen		
Had u de afgelopen maand het gevoel van **constipatie** of **moeite om stoelgang te maken**?	Ja/neen		
Had u tijdens de afgelopen maand **het gevoel niet goed te kunnen plassen** of moeite om leeg te plassen?	Ja/neen		
Had u tijdens de afgelopen maand last van **slaperigheid overdag**?	Ja/neen		
Had u tijdens de afgelopen maand een gevoel van **duizeligheid** of '**dronken' zijn**?	Ja/neen		
Had u tijdens de afgelopen maand het gevoel dat u **dingen zag of hoorde die er eigenlijk niet waren**?	Ja/neen		
Had u tijdens de afgelopen maand last van een **opgejaagd gevoel** of **moeite om tot rust te komen**?	Ja/neen		
Had u tijdens de afgelopen maand het gevoel dat u **verward** was? Vonden andere personen dat u de laatste maand verward was?	Ja/neen		

Bijlage 2: Nederlandse vertaling van de IADL voor de patiënt

Vraag	Antwoordmogelijkheden				
Gebruikt u de telefoon?	Ik gebruik de telefoon volledig zelf. Ik zoek zelf nummers op en bel personen op.	Ik bel enkel naar nummers die ik ken. Ik zoek zelf geen nummers op.	Ik neem de telefoon op, maar bel mensen niet zelf op.	Ik gebruik de telefoon helemaal niet meer.	
Hoe winkelt u?	Ik doe al mijn inkopen zelf.	Ik doe enkel kleine inkopen zelf.	Ik doe mijn inkopen enkel onder begeleiding.	Ik doe geen inkopen meer.	
Hoe bereidt u uw maaltijden?	Ik plan en kook al mijn maaltijden zelf.	Ik bereid mijn maaltijden zelf als in de ingrediënten in huis heb.	Ik warm mijn maaltijden zelf op, maar bereid ze niet zelf.	Ik bereid en serveer mijn maaltijden niet zelf.	
Hoe doet u het huishouden?	Ik onderhoud mijn huis volledig zelf.	Ik doe licht huishoudelijk werk zelf: vaat doen, bed opmaken, …	Ik doe licht huishoudelijk werk, maar het verloopt erg moeizaam.	Ik heb hulp nodig bij al het huishoudelijk werk.	Ik doe geen enkel huishoudelijk werk.
Hoe doet u de was?	Ik doe de was volledig zelf.	Ik was kleine zaken zelf, zoals kousen, handdoeken, …	Ik doe geen enkele was zelf.		
Hoe verplaatst u zich bij langere afstanden?	Ik sta in voor mijn eigen transport met de wagen of het openbaar vervoer.	Ik kan mijn eigen transport regelen vb met de taxi, maar neem meestal geen openbaar vervoer.	Ik gebruik het openbaar vervoer enkel onder begeleiding.	Ik verplaats me enkel met de wagen of de taxi onder begeleiding.	Ik verplaats mij niet meer.
Wie zorgt voor uw medicatie?	Ik neem mijn medicatie zelf in en zet alles zelf klaar.	Ik neem mijn medicatie zelf in, maar ze wordt voor mij klaargezet.	Ik ben niet verantwoordelijk voor mijn eigen medicatie.		
Hoe beheert u uw financiële zaken?	Ik regel al mijn financiën nog zelf: budget, betalen van rekeningen, naar de bank gaan, …	Ik betaal mijn dagelijkse aankopen zelf, maar krijg hulp bij grote aankopen of bankzaken.	Ik regel mijn financiële zaken niet langer zelf.		

Alle onderstreepte antwoorden leveren een punt op volgens de IADL-schaal. Hierdoor kan een maximale score worden behaald van 8 punten (1 punt voor elk domein dat wordt nagekeken). Hoe hoger de score, hoe groter de zelfstandigheid van de patiënt. (17)

VERZOEK TOT ADVIES VAN HET ETHISCH COMITE BETREFFENDE EEN ONDERZOEKSPROJECT BIJ DE MENS
in het kader van de master-na-master huisartsgeneeskunde

1. Titel van het onderzoek

De klinische relevantie en toepassing van de MARANTE-schaal in de huisartsenpraktijk: associaties tussen anticholinergicagebruik met anticholinerge symptomen en eerste niet-geplande hospitalisaties.

2. gegevens van de begeleidende en superviserende onderzoeker(s)

Promotor

- naam: Prof. T. Christiaens…
- functie: Diensthoofd
- Universiteit: UGent
- faculteit/Vakgroep: Klinische farmacologie
- Telefoonnummer: : 09 332 55 44
- E-mail: thierry.christiaens@ugent.be
- Naam vakgroepvoorzitter: Prof. Dr. R. Lefebvre

Co-Promotor

- naam: Maarten Wauters…
- functie: Post-Doc
- Universiteit (enkel in te vullen indien verbonden aan universiteit): UGent
- faculteit/Vakgroep of Opleidingspraktijk: Klinische Farmacologie
- telefoonnummer: 0498 75 06 30
- e-mail: maarten.wauters@ugent.be
- naam vakgroepvoorzitter (enkel in te vullen indien verbonden aan universiteit): Prof. Dr. R. Lefebvre

3. gegevens van de onderzoeker; Huisarts-in-opleiding.

- naam:Michiel Baert
- Universiteit van inschrijving: KULeuven
- Faculteit: geneeskunde
- Opleiding: master huisartsgeneeskunde
- telefoonnummer: 0484 96 55 69
- e-mail: michiel.baert@hotmail.com

4. Gegevens van de opleidingspraktijk van de Huisarts-in-Opleiding.

- naam praktijkopleider: Dr. Hilde Moerman
- adres: Lauwbergstraat 187, 8930 Lauwe
- telefoonnummer: 056 42 37 73
- e-mail: moerman.hilde@skynet.be
- Type-praktijk: groepspraktijk

6. Periode (begin- en einddatum maand/jaar)

- start onderzoek: mei 2018 (ten vroegste na goedkeuringsdatum)
- einde onderzoek: Februari 2019

7. Soort onderzoek

- ❑ **prospectief observationeel onderzoek**
  - ❑ **verzamelen van patientengegevens, die klinisch standaard gegeven zijn (=geen enkel aanvullend onderzoek, bloed- of andere staalafname)**
  - ❑ **vragenlijsten**

8. Geef een Korte samenvatting van het protocol (minimum 30 zinnen/ een halve pagina en maximum één pagina), verstaanbaar voor mensen niet gespecialiseerd in de materie, verwijs niet alleen naar een bijgevoegd protocol.

Medicatie met anticholinerge (neven)werkingen wordt vaak voorgeschreven aan ouderen, toch is deze patiëntengroep gevoeliger voor de effecten van deze middelen en dus ook voor hun nevenwerkingen zoals duizeligheid, droge mond, urineretentie, … Voor een (huis)arts is het vaak moeilijk in te schatten in welke mate de voorgeschreven medicatie een anticholinerge werking heeft. De MARANTE-schaal (Muscarinic Acetylcholinergic Receptor ANTagonist Exposure) probeert hier een antwoord op te geven en deze inschatting te vereenvoudigen, rekening houdend met de anticholinerge eigenschappen van de medicatie en hun dosis.

In deze thesis zou nagekeken worden of de MARANTE-schaal klinisch relevant is in de huisartsenpraktijk door te onderzoeken of er een associatie gevonden kan worden tussen een hogere score op de schaal en de anticholinerge symptomen die de patiënt ondervindt.

De patiënten zullen worden geselecteerd door de artsen van 'het huisartsenhuis' te lauwe. Het gaat om patiënten die voldoen aan volgende criteria:

1. ≥65 jaar
2. Globaal Medisch dossier in de praktijk.

Exclusiecriteria zijn: verblijf in een RVT, en wilsonbekwaamheid.

Na bevestiging tot deelname en het ondertekenen van het informed consent, zal een vragenlijst bij de patiënt worden afgenomen om hun potentiële anticholinerge symptomen te bevragen. De volgende gegevens vanuit het medisch dossier zullen worden gebruikt:

- Chronische en tijdelijke medicatie die tijdens afname van de vragenlijst wordt gebruikt.
- Datum van eerste niet geplande hospitalisatie

De bekomen medicatielijst van chronische en tijdelijke medicatie zal elektronisch worden beoordeeld met behulp van de MARANTE-schaal. Deze schaal laat toe om op basis van het soort medicatie en zijn frequentie en dosis van inname een inschatting te maken van de anticholinerge Blootstelling die de patiënt kan ondervinden.

Met de vragenlijst zullen volgende vragen worden overlopen:

- Welke huidige medicatie neemt de patiënt (chronisch en tijdelijk)
- Welke anticholinerge nevenwerkingen/symptomen ondervindt de patiënt en in welke mate? (bijvoorbeeld droge mond, misselijkheid, jeuk, constipatie, urineretentie, ...)

Na het selecteren van de patiënten zal met behulp van het elektronisch medisch dossier van de patiënten worden opgevolgd of er een niet-geplande opname was over een periode van 6 maanden.

9. Is het onderzoek

- ❑ **therapeutisch**

10. Zijn er ziekenhuisdiensten betrokken?

❑ **neen**

11. Wie is de opdrachtgever van de niet industrie gesponsorde studie

Faculteit geneeskunde Universiteit Gent

12. Keuze van de proefpersonen :

A. Gezonde proefpersonen ?
   ❑ ~~ja~~
   ❑ **neen:** Patiënten ouder dan 65 jaar met mogelijke comorbiditeiten

B. Zwangere vrouwen of vrouwen die tijdens het onderzoek zwanger kunnen worden ?
   ❑ ~~ja~~
   ❑ **neen**

C. Aantal proefpersonen: 100

D. Leeftijd : 65 jaar of ouder

E. Geslacht : mannen en vrouwen

F. Hoe worden ze gerekruteerd? De patiënten die tot de doelpopulatie behoren zullen door de artsen tijdens de consultatie mondeling op de hoogte gebracht worden van dit onderzoek en de bedoeling van de Manama-thesis, het gaat hier dus om consecutive sampling door de verschillende artsen in de praktijk. Indien de patiënten dit wensen kunnen ze deel nemen aan het onderzoek. Het informed consent zal tijdens de consultatie worden uitgelegd, hierop staat ook extra informatie voor de patiënt over het onderzoek. Afhankelijk van de voorkeur van de patiënt zal de vragenlijst schriftelijk worden meegeven met de patiënt of zal deze via e-mail door middel van een link naar een Google form-vragenlijst worden doorgestuurd.

13. informatie en toestemming van de proefpersonen

a. Gaat het om wilsbekwame volwassenen?
   ❑ **ja**

Wordt de toestemming van de proefpersonen bekomen na een klare en objectieve uiteenzetting van het doel van het onderzoek ?

Schriftelijk : Patiënten krijgen een informatieformulier + mondelinge toelichting
   ❑ **ja**
Mondeling : Patiënten krijgen een informatieformulier + mondelinge toelichting
   ❑ **ja**

b. Gaat het om wilsonbekwame volwassenen? (= sommige psychiatrische patienten, personen in de onmogelijkheid hun wil te uiten, ...)
   ❑ **neen**

c. Gaat het om kinderen?
   ❑ **neen**

14. Is het informatieformulier voor de proefpersonen in bijlage gevoegd

❑ **ja**

15. Is het formulier voor schriftelijke toestemming in bijlage gevoegd ?

❑ **ja**

16. Verzekering

De studie wordt verzekerd door de Ugent 'no fault' verzekering.

17. Werd een analoog onderzoek reeds elders uitgevoerd, hetzij in zijn geheel, hetzij gedeeltelijk ?

Deze MANAMA-thesis bouwt voort op eerder verschenen onderzoek waarin (1) een nieuwe methode werd ontwikkeld om de anticholinerge blootstelling te kwantificeren aan de hand van dosis en de aard van het geneesmiddel. Vervolgens (2) werd deze methode toegepast op een cohort van thuiswonende oudste ouderen, en werden positieve verbanden gevonden tussen een hoge anticholinerge blootstelling en mortaliteit en hospitalisatie.

1. Wauters, M. *et al.* Anticholinergic Exposure in a Cohort of Adults Aged 80 years and Over Associations of the MARANTE Scale with Mortality and Hospitalization. *Basic Clin. Pharmacol. Toxicol.* (2016). doi:10.1111/bcpt.12744
2. Klamer T. *et al.* A Novel Scale Linking Potency and Dosage to Estimate Anticholinergic Exposure in Older Adults : the Muscarinic Acetylcholinergic Receptor ANTagonist Exposure Scale. *Basic Clin. Pharmacol. Toxicol.* (2016). doi:10.1111/bcpt.12699

Deze manama-thesis tracht nu de MARANTE-schaal verder te valideren door na te gaan wat de anticholinerge blootstelling is bij personen die op routine huisartsbezoek komen, door zowel de chronische als indien nodig medicatie te bekijken. Vervolgens wordt de anticholinerge blootstelling in verband gebracht met frequente anticholinerge symptomen (urine retentie, sedatie, …). Als laatste wordt ook het verband onderzocht tussen de anticholinerge blootstelling en de eerste ongeplande hospitalisatie.

18. wanneer verwacht men voordeel voor de deelnemer

A. Heeft het experiment een diagnostisch of therapeutisch doel dat onmiddellijk voordeel aan de onderzochte zal brengen ?
   ❑ ~~ja~~
   ❑ **neen**

B. Maakt het experiment deel uit van een diagnostisch en therapeutisch plan waarvan men mag verwachten dat de resultaten binnen afzienbare tijd voor andere zieken nuttig zullen zijn ?
   ❑ **ja**
   ❑ ~~neen~~

C. Maakt het experiment deel uit van een geheel van onderzoeken waarvan het diagnostisch of therapeutisch belang niet onmiddellijk duidelijk is, maar waarvan mag worden verwacht dat de resultaten later tot diagnostische of therapeutische toepassingen of tot een betere kennis van de fysiopathologische mechanismen zullen leiden ?
   ❑ **ja**
   ❑ ~~neen~~

19. Rekening houdend met de huidige stand van zaken van de wetenschap:

A. Meent u dat deze studie:
   ❑ **waarschijnlijk geen enkel risico inhoudt**

20. Zullen de personen in de loop van deze studie voortdurend onder medisch toezicht staan

❑ **nee**

25 . Financiële overeenkomst

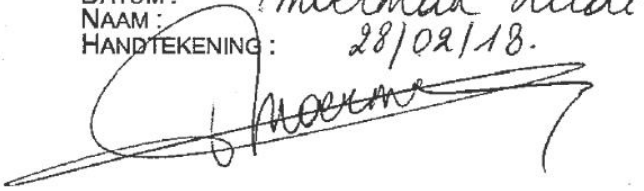
❑ **niet van toepassing**

Ik verklaar de gehele verantwoordelijkheid van het hierboven vermeld project op mij te nemen en bevestig dat voor zover de huidige kennis het toelaat, de gegeven inlichtingen met de werkelijkheid overeenstemmen.

HUISARTS-IN-OPLEIDING
MICHIEL BAERT
DATUM : 28/2/18
NAAM : Baert Michiel
HANDTEKENING :



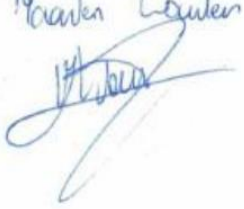
PRAKTIJKOPLEIDER
HILDE MOERMAN
DATUM :
NAAM : Moerman Hilde
HANDTEKENING : 28/02/18.



PROMOTOR
PROF. CHRISTIAENS
DATUM : 27.2.18
NAAM : Christiaens
HANDTEKENING :



CO-PROMOTOR
MAARTEN WAUTERS
DATUM : 27/2/2018
NAAM :
HANDTEKENING : Maarten Wauters



Bijlage 4: Ethische goedkeuring

Afz.: Commissie voor Medische Ethiek

Prof. dr. Thierry CHRISTIAENS
Klinische Farmacologie
Blok B - 1ste Verdieping
ALHIER

contact	telefoon	e-mail
Sandra De Paepe Commissie voor medische Ethiek	+32 (0)9 332 26 88	Ethisch.comite@uzgent.be sandra.depaepe@uzgent.be

Ons kenmerk	Uw kenmerk	datum	pagina
2018/0467	25-mrt-19	1/2	

Betreft :

Advies voor monocentrische studie met als titel:
De klinische relevantie en toepassing van de marante-schaal in de huisartsenpraktijk: associaties tussen anticholinergicagebruik met anticholinerge symptomen en eerste niet-geplande hospitalisaties. (MaNaMa Michiel Baert)

Belgisch Registratienummer: B670201836470

* Antwoord onderzoekers
Mail dd. 6/05/2018 (ontvangen 7/05/2018) van dr. Michiel Baert in antwoord op opmerkingen EC dd. 20/03/2018
* Adviesaanvraagformulier (aangepaste versie ontvangen dd. 07/05/2018)
* (Patiënten)informatie- en toestemmingsformulier (aangepaste versie ontvangen dd. 07/05/2018)
* Begeleidende brief (ontvangen 7/05/2018)
* Vragenlijsten (ontvangen 7/05/2018)

Advies werd gevraagd door:

Prof. dr. T. CHRISTIAENS ; Hoofdonderzoeker

ALGEMENE DIRECTIE
Commissie voor Medische Ethiek

VOORZITTER:
Prof.dr. D. Matthys

SECRETARIS
Prof.dr. J. Decruyenaere

STAFMEDEWERKER
Muriel Fouquet
T +32(09) 332 33 36
Sabine Van de Moortele
T +32(09) 332 68 54
Sara De Smet

SECRETARIAAT
Wendy Van de Velde
T +32(09) 332 56 23
Sandra De Paepe
T +32(09) 332 26 88
Ann Haenebalcke
T +32(09) 332 22 66
Davine Verbeke
T +32(09) 332 22 66

INGANG 75
ROUTE 7522

BOVENVERMELDE DOCUMENTEN WERDEN DOOR HET ETHISCH COMITÉ BEOORDEELD. ER WERD EEN POSITIEF ADVIES GEGEVEN OVER DIT PROTOCOL OP 15/05/2018. INDIEN DE STUDIE NIET WORDT OPGESTART VOOR 15/05/2019, VERVALT HET ADVIES EN MOET HET PROJECT TERUG INGEDIEND WORDEN.

Vooraleer het onderzoek te starten dient contact te worden genomen met Bimetra Clinics (09/332 05 00).

THE ABOVE MENTIONED DOCUMENTS HAVE BEEN REVIEWED BY THE ETHICS COMMITTEE.
A POSITIVE ADVICE WAS GIVEN FOR THIS PROTOCOL ON 15/05/2018. IN CASE THIS STUDY IS NOT STARTED BY 15/05/2019, THIS ADVICE WILL BE NO LONGER VALID AND THE PROJECT MUST BE RESUBMITTED.
Before initiating the study, please contact Bimetra Clinics (09/332 05 00).

DIT ADVIES WORDT OPGENOMEN IN HET VERSLAG VAN DE VERGADERING VAN HET ETHISCH COMITE VAN 15/05/2018

THIS ADVICE WILL APPEAR IN THE PROCEEDINGS OF THE MEETING OF THE ETHICS COMMITTEE OF 15/05/2018

UZ GENT
UNIVERSITEIT GENT
Universitair Ziekenhuis Gent
C. Heymanslaan 10 | B 9000 Gent
www.uzgent.be

- *Het Ethisch Comité werkt volgens 'ICH Good Clinical Practice' - regels*
- *Het Ethisch Comité beklemtoont dat een gunstig advies niet betekent dat het Comité de verantwoordelijkheid voor het onderzoek op zich neemt. Bovendien dient U er over te waken dat Uw mening als betrokken onderzoeker wordt weergegeven in publicaties, rapporten voor de overheid enz., die het resultaat zijn van dit onderzoek.*
- *In het kader van 'Good Clinical Practice' moet de mogelijkheid bestaan dat het farmaceutisch bedrijf en de autoriteiten inzage krijgen van de originele data. In dit verband dienen de onderzoekers erover te waken dat dit gebeurt zonder schending van de privacy van de proefpersonen.*
- *Het Ethisch Comité benadrukt dat het de promotor is die garant dient te staan voor de conformiteit van de anderstalige informatie- en toestemmingsformulieren met de nederlandstalige documenten.*
- *Geen enkele onderzoeker betrokken bij deze studie is lid van het Ethisch Comité.*
- *Alle leden van het Ethisch Comité hebben dit project beoordeeld. (De ledenlijst is bijgevoegd)*

- *The Ethics Committee is organized and operates according to the 'ICH Good Clinical Practice' rules.*
- *The Ethics Committee stresses that approval of a study does not mean that the Committee accepts responsibility for it. Moreover, please keep in mind that your opinion as investigator is presented in the publications, reports to the government, etc., that are a result of this research.*
- *In the framework of 'Good Clinical Practice', the pharmaceutical company and the authorities have the right to inspect the original data. The investigators have to assure that the privacy of the subjects is respected.*
- *The Ethics Committee stresses that it is the responsibility of the promotor to guarantee the conformity of the non-dutch informed consent forms with the dutch documents.*
- *None of the investigators involved in this study is a member of the Ethics Committee.*
- *All members of the Ethics Committee have reviewed this project. (The list of the members is enclosed)*

Namens het Ethisch Comité / On behalf of the Ethics Committee

Prof. dr. D. MATTHYS
Voorzitter / Chairman

CC: De heer T. VERSCHOORE - UZ Gent - Bimetra Clinics
FAGG - Research & Development; Victor Hortaplein 40, postbus 40 1060 Brussel
Prof. dr. T. CHRISTIAENS - UZ Gent - Klinische Farmacologie

Bijlage 5: Informatie- en toestemmingsformulier voor de patiënt

INFORMATIEBRIEF VOOR DE DEELNEMERS

STUDIE

Klinische relevantie en toepassing van de MARANTE-schaal in de huisartsenpraktijk: Associaties tussen anticholinergicagebruik met anticholinerge symptomen en eerste niet-geplande hospitalisaties

INFORMED CONSENT

BESCHRIJVING EN DOEL VAN DE STUDIE

Als arts proberen wij erop toe te zien dat u de medicatie kan innemen die u nodig heeft. We moeten er als arts echter steeds bij stilstaan dat elk medicament ook een nevenwerking kan hebben. Anticholinergica zijn een groep van geneesmiddelen die voor heel wat aandoeningen worden voorgeschreven, maar wordt ook gelinkt aan heel wat verschillende nevenwerkingen. Hierbij denken we aan een droge mond, droge ogen, maar ook constipatie, hartkloppingen, slaperigheid en misselijkheid. Er is aan de Universiteit Gent een methode ontwikkeld om ons te helpen om de kans op bepaalde nevenwerkingen door deze medicatie in te schatten. Deze automatische risicoberekening houdt rekening met de soort medicatie die u neemt en de dosis ervan en zou in de toekomst onze zorg verder kunnen verbeteren. Deze methode moet echter nog in de praktijk worden uitgetest.

Indien u instemt met het onderzoek krijgt u de kans om mee te werken aan het testen van deze risicoberekening in onze huisartsenpraktijk. Uw medicatie zal door het programma worden verwerkt en zal worden vergeleken met de nevenwerkingen die u op dat moment ervaart. Deze mogelijke symptomen zullen worden ondervraagd door middel van een vragenlijst die u elektronisch of op papier zal ontvangen. Indien u de tijd zou willen nemen om de vragenlijst voor ons in te vullen, dan kunnen wij onderzoeken of de automatische risicoberekening ons in de toekomst kan helpen om deze nevenwerkingen te voorkomen.

WAT WORDT ER VERWACHT VAN DE PATIËNT?

Deelnemen aan deze studie is volledig vrijwillig. Er zal u worden gevraagd om het toestemmingsformulier te ondertekenen. Indien u voldoende over de studie bent geïnformeerd zal u een vragenlijst ontvangen die u zo goed mogelijk probeert in te vullen.

Verder zullen we gebruik maken van de volgende gegevens: Naam, geslacht, geboortedatum en uw chronische en acute medicatie uit het medisch dossier. Er zal ook worden nagekeken of u in de 6 maanden na deelname aan de studie onverwacht bent opgenomen in het ziekenhuis.

Er zijn geen verwachte risico's verbonden aan dit onderzoek. Deelname brengt ook geen extra kosten met zich mee. Er wordt geen vergoeding voorzien voor deelname aan het onderzoek. Deze studie biedt geen medisch of ander voordeel voor uzelf, maar de bekomen resultaten kunnen leiden tot een betere inschatting van de mogelijke nevenwerkingen van medicatie.

GOEDKEURING

Deze studie werd goedgekeurd door een onafhankelijke Commissie voor Medische Ethiek verbonden aan dit ziekenhuis, en zal worden uitgevoerd volgens de richtlijnen voor de goede klinische praktijk (ICH/GCP) en de verklaring van Helsinki opgesteld ter bescherming van mensen deelnemend aan klinische studies. Deze verzameling wordt uitgevoerd onder supervisie van Prof. Dr. Christiaens van de dienst klinische farmacologie van de Universiteit Gent.

TOESTEMMING EN WEIGERING

Het staat u volkomen vrij om deel te nemen of niet. U kunt weigeren de vragenlijsten in te vullen zonder dat u hiervoor een reden moet opgeven en zonder dat dit een invloed zal hebben op uw verdere opvolging in de praktijk. Als u toestemt, wordt u gevraagd het toestemmingsformulier te tekenen.

Informed consent MANAMA-thesis Michiel Baert

VERTROUWELIJKHEID

Als u akkoord gaat om aan deze studie deel te nemen, zullen uw persoonlijke en klinische gegevens tijdens deze studie worden gecodeerd (de gegevens kunnen enkel nog door een code teruggekoppeld worden naar uw persoonlijk dossier). In overeenstemming met de Belgische wet van 8 december 1992 en de Belgische wet van 22 augustus 2002, zal uw persoonlijke levenssfeer worden gerespecteerd. Als de resultaten van de studie worden gepubliceerd, zal uw anonimiteit aldus verzekerd zijn.

VERZEKERING

De experimentenwet van 7/05/2004 verplicht ons om deelnemers aan wetenschappelijke projecten te verzekeren voor de deelname en het risico (hoe klein ook) dat men loopt. De waarschijnlijkheid dat u door deelname aan deze studie enige schade ondervindt, is extreem laag. Indien dit toch zou voorkomen, wat echter zeer zeldzaam is, werd er een verzekering afgesloten conform de Belgische wet van 7 mei 2004, die deze mogelijkheid dekt.

TOESTEMMINGSVERKLARING

Ik verklaar hierbij op een voor mij begrijpelijke wijze mondeling en schriftelijk te zijn ingelicht over de aard, de methode en het doel van deze studies. Ik stem erin toe deel te nemen aan het wetenschappelijk onderzoek.

Ik ben er mij van bewust dat dit project ter beoordeling en controle aan het Ethisch Comité van het UZ Gent werd voorgelegd en ik deze goedkeuring niet moet beschouwen als een motivatie tot deelname aan deze studie. Ik ben ervan op de hoogte dat deelname aan deze studies geen bijkomende kosten meebrengen en dat er geen financieel voordeel aan verbonden is.

De patiënt kan zich op elk moment terugtrekken tot op het ogenblik dat de gegevens in de database worden bewaard zonder hiervoor een verklaring te hoeven afleggen en zonder dat dit een invloed zal hebben op uw verdere opvolging in de praktijk.

VOOR DE ARTS

Ik bevestig dat ik de aard en het doel van de studie heb uitgelegd aan de hieronder vermelde patiënt.

Naam arts: ……
Datum: ……/……/……

Handtekening:

VOOR DE PATIËNT

Ik, …… verklaar dat ik informatie heb gekregen over de opzet en het doel van de studie van de bovenvermelde arts. Ik heb ook een informatiebrief ontvangen en gelezen. Ik stem in met de inhoud van het document en stem in om deel te nemen aan de studie.

Datum: ……/……/……

Handtekening

Als u aanvullende informatie wenst over de studie of over uw rechten en plichten, kunt u in de loop van de studie op elk ogenblik contact opnemen met: Dr. Michiel Baert via het nummer 056/42.37.73 of via secretariaat@huisartsenhuis.be.