

# Eenmalig recept geen uitzondering

*Praktijkonderzoek kan inzicht in het gebruik opleveren. Bij de bisfosfonaten zijn dit de redenen voor switches tussen middel A en B, of B en A. Plus de verrassing van de eenmalige recepten en de relatief korte gebruiksduur.*

Brabant  
Institute for  
pharmaceutical  
Research and  
Development,  
Werkgroep  
Osteoporose  
Tilburg

*De Werkgroep Osteoporose van het Brabant Institute for pharmaceutical Research and Development (BIRD) bestaat uit Gerard Dubbeld, Toine Egberts, Nelly van Kleef, Alie Klein Kranenberg, Ingrid de Koning, Kris Movig, Fons van Nunen, Arne Rutgers, Jacques Verzijl, Thijs Vinks en Maarten Voesten. Fred de Koning en Toine Egberts zijn de coördinatoren van BIRD.*

Osteoporose kan worden gedefinieerd als een toestand van het botweefsel waarbij de mineraaldichtheid verminderd is en de structuur en mechanische eigenschappen zodanig zijn veranderd dat de fragiliteit van het bot is verhoogd [1]. Er is een duidelijk omgekeerde relatie tussen de botmineraaldichtheid en de kans op fracturen. Botmineraaldichtheid, leeftijd, geslacht, erfelijke factoren en de kans op een val zijn de belangrijkste determinanten voor het ontstaan van fracturen. Osteoporose zelf gaat niet gepaard met klachten en wordt zonder actieve opsporing daarom pas opgemerkt op het moment dat er fracturen ontstaan.

Mede door de toenemende vergrijzing is osteoporose een belangrijk volksgezondheidsprobleem geworden [2]. De afgelopen jaren zijn diagnostiek en behandeling van osteoporose frequent onderwerp van discussie geweest. Verschillen in aanpak tussen met name de NHG-Standaard en een rapport van de Gezondheidsraad over dit onderwerp werden fel bediscussieerd, met name de aanbevelingen betreffende het wel of niet actief opsporen met als gevolg dat meer patiënten behandeld zullen worden [3].

Er is inmiddels veel onderzoek verricht naar de effecten van nieuwe en oude middelen bij preventie en behandeling van osteoporose. Hiertoe behoren ook de bisfosfonaten, waarvan sinds 1990 de combinatie etidronaat + calcium (Didrokit®) en sinds 1996 alendronaat (Fosamax®) voor de indicatie osteoporose geregistreerd zijn in Nederland. Van beide middelen is in dubbelblind, gecontroleerd, gerandomiseerd onderzoek aangetoond dat, ten opzichte van placebo, de botmineraaldichtheid minder snel afneemt (zelfs in eerste instantie toeneemt) en de incidentie van fracturen vermindert. Gemiddeld genomen moeten enkele tientallen patiënten behandeld worden gedurende ten minste 2 jaar om 1 klinisch relevante fractuur te voorkomen [4]. Etidronaat heeft als nadeel dat het bij continu gebruik tot osteomalacie kan leiden, waardoor het in een cyclisch patroon gebruikt moet

worden in combinatie met calcium. Alendronaat heeft als nadeel het risico op slokdarmperforatie; om de kans hierop te verminderen, is een strikt, nogal patiënt-onvriendelijk, gebruikadvies noodzakelijk. Er zijn, voor zover bekend, geen direct vergelijkende onderzoeken uitgevoerd tussen etidronaat en alendronaat [4].

In de dagelijkse praktijk worden beide middelen gebruikt. Het is van belang dat de effectiviteit, zoals aangetoond in de streng gecontroleerde en geselecteerde

*Er zijn, voor zover bekend,  
geen direct vergelijkende onderzoeken  
uitgevoerd tussen etidronaat en alendronaat*

omgeving van klinisch onderzoek, ook bij gebruik in de dagelijkse praktijk aanwezig is ('effectiveness'). Daarnaast kan het gebruik in de dagelijkse praktijk een belangrijke leeromgeving zijn voor het optreden van bijwerkingen, interacties en andere geneesmiddel-gerelateerde problemen.

Het doel van dit onderzoek is het gebruikspatroon van bisfosfonaten in de dagelijkse praktijk te

## Kernpunten

- De mediane gebruiksduur van bisfosfonaten is relatief kort.
- Een op vijf patiënten haalt slechts eenmalig een recept voor bisfosfonaten.
- Een op tien patiënten switcht naar een ander bisfosfonaat.
- De belangrijkste reden om van Didrokit® naar Fosamax® te switchen, was de voorschrijver.
- De belangrijkste reden om van Fosamax® naar Didrokit® te switchen, waren gastro-intestinale bijwerkingen.

bestuderen, met speciale aandacht voor de gebruiksduur en het switchen tussen deze middelen.

## Methoden

### SETTING

Dit onderzoek werd uitgevoerd door de Werkgroep Osteoporose van het Brabant Institute for pharmaceutical Research and Development (BIRD), een groep van openbare en ziekenhuisapothekers in de regio Midden-Brabant die farmaceutisch praktijk-onderzoek willen doen ter ondersteuning van de beroepsuitoefening [5].

### OPZET

De zeven aan dit onderzoek deelnemende openbare apothekers hebben met behulp van hun apotheek-computersystemen alle patiënten geselecteerd die in de periode 1994-1998 ten minste één recept voor een bisfosfonaat hadden gekregen. Passanten werden buiten beschouwing gelaten. Van de resterende patiënten werd op basis van de uitgedraaide medicatiehistorie een aantal kenmerken genoteerd voor iedere episode van bisfosfonaatgebruik, namelijk: leeftijd en geslacht, type voorschrijver bij eerste uitgifte, type bisfosfonaat, en op recept gebruikte comedicaatie voor, tijdens of na start van het bisfosfonaat (corticosteroiden, vitamine D, calcium, oestrogenen, antacida/zuurremmers). Tevens werd op grond van de comedicaatie de patiënt geclassificeerd als patiënt met astma of chronisch obstructief longlijden dan wel reuma. Alle gegevens werden (anoniem gecodeerd) ingevoerd in een Excel spreadsheet. Een steekproef van 10% van de ingevoerde gegevens werd door een andere apotheker gecontroleerd.

In de uiteindelijke analyse werden alleen patiënten opgenomen van wie het eerste recept in de onderzoeksperiode voor een bisfosfonaat dateerde van later dan 1 april 1994, zodat met redelijke zekerheid aangenomen kon worden dat dit starters waren.

Van de patiënten die in de onderzoeksperiode switchten van Didrokit naar Fosamax of andersom, werden alle patiënten die door de apotheker bereikt konden worden, geïnterviewd. In dit interview werd voor zowel het oorspronkelijke bisfosfonaat als het bisfosfonaat waarnaar geswitcht was, volgens een gestructureerde vragenlijst gevraagd naar:

- de bekendheid van de reden van gebruik;
- eventuele andere maatregelen die de patiënt nam in verband hiermee;
- de redenen voor switchen en op wiens initiatief dat gebeurde;
- of de patiënt eventuele bijwerkingen had ervaren;
- de verdraagbaarheid op een lineaire schaal van 0 (zeer slecht) tot 10 (zeer goed). Deze schaal is vergelijkbaar met de VAS-schaal die gebruikt wordt bij de evaluatie van de mate van pijn.

De vragenlijst is per e-mail opvraagbaar via BIRD@zamb.tsz.nl. Alle gegevens werden geanalyseerd met behulp van SPSS 9.0. →

Enmalig recept geen uitzondering. Bisfosfonaten: gebruik en switches. Pharm Weekbl 2001;136(44):1658-1661.

### Trefwoorden

Apotheken  
Bisfosfonaten  
Farmaco-epidemiologie  
Geneesmiddelengebruik  
Osteoporose

### Samenvatting

Doel van dit farmaceutisch praktijkonderzoek was het bestuderen van de gebruikspatronen van bisfosfonaten in de dagelijkse praktijk, met speciale aandacht voor switches tussen bisfosfonaten. Zeven apotheken selecteerden alle bisfosfonaatverstrekingen van 1994 t/m 1998.

Op basis van de medicatiehistories werd een aantal karakteristieken van iedere bisfosfonaatepisode geregistreerd. Van de 59 geïdentificeerde switchers werd 32 patiënten met behulp van een gestandaardiseerde lijst gevraagd naar onder andere de reden van switchen en de verdraagbaarheid van het bisfosfonaat. Uit de 619 geanalyseerde episodes kwam naar voren dat bisfosfonaten vooral gestart werden door huisartsen. Het voorschrijven van deze middelen door specialisten nam echter sterk toe in de periode 1994-1998. De mediane gebruiksduur was kort (1,5 jaar); bovendien krijgt een aanzienlijk deel van de patiënten slechts eenmalig een recept. Uit de gehouden patiënteninterviews komt naar voren dat in geval van switchen van Didrokit® naar Fosamax® de belangrijkste factor de voorschrijver (58%) was, terwijl bij switchen van Fosamax naar Didrokit de bijwerkingen (63%) een belangrijke rol speelden.

Aanvaard september 2001.

Single prescription no exception. Bisphosphonates: utilization and switches

### Keywords

Diphosphonates  
Drug utilization  
Osteoporosis  
Pharmacies  
Pharmacoeconomics

### Abstract

The objective of this pharmacy practice research study was to evaluate usage patterns of bisphosphonates in daily practice with special attention for switching between bisphosphonates. Seven community pharmacies selected all bisphosphonate dispensings from 1994 through 1998. On the basis of the dispensing history of each patient several characteristics were determined for each episode of bisphosphonate use. Of the 59 identified switchers, 32 patients were interviewed using a standardized questionnaire including reasons for switching and tolerability. From the 619 identified episodes it showed that the majority of bisphosphonates was prescribed by general practitioners. The prescription by specialists, however, increased strongly during the study period. The median duration of use was short (1.5 years). In addition, a large proportion of users received only a single prescription. The interviews showed that in case of switching from Didrokit® to Fosamax® the primary reason was the prescriber (58%), whereas tolerability was the primary reason (63%) in case of switching from Fosamax to Didrokit.

Correspondentie kan worden gericht aan Brabant Institute for pharmaceutical Research and Development (BIRD), p/a prof. dr. A.C.G. Egberts, Ziekenhuisapotheek Midden-Brabant, Postbus 90.107, 5000 LA Tilburg, e-mail AEgberts@zamb.tsz.nl.



## Resultaten

In de onderzoeksperiode werden door de zeven deelnemende apotheken 732 episodes van bisfosfonaat-gebruik geïdentificeerd, die betrekking hadden op 644 patiënten. Van de 619 episodes die gestart waren na 1 april 1994, werden de gegevens nader geanalyseerd.

In tabel 1 staan enkele karakteristieken van de gebruikers weergegeven. Van de 619 episodes had het merendeel betrekking op Didrokit. Sinds de introductie van Fosamax in 1996 nam het aantal gebruikers hiervan toe (figuur 1). In 1994 werd 88% van de bisfosfonaten gestart door een huisarts; het aandeel dat werd gestart door een specialist nam toe van 12% in 1994 naar 42% in 1998.

De mediane gebruiksduur bedroeg ongeveer 1,5 jaar. Opvallend was dat ongeveer 20% slechts eenmaal een recept ophaalde. 40% van de patiënten gebruikte het bisfosfonaat gedurende 1 jaar of korter (figuur 2). Dit verschilde niet tussen Didrokit en Fosamax (log rank

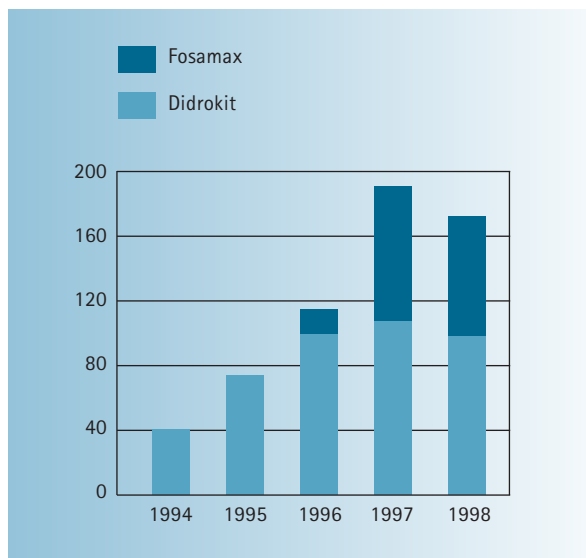
test). Er waren geen duidelijke verschillen in de genoemde resultaten tussen de deelnemende apotheken.

Op basis van de medicatiehistories werden 59 switchers (9,5%) geïdentificeerd. Hiervan werden 32 patiënten geïnterviewd; 24 hiervan waren geswitcht van Didrokit naar Fosamax en 8 van Fosamax naar Didrokit. Alle geïnterviewde patiënten waren bekend met de reden van gebruik van het bisfosfonaat, de noodzaak van langdurig gebruik en het belang van leefregels. Van de patiënten meldde 75% last gehad te hebben van bijwerkingen tijdens Fosamax-gebruik (met name gastro-intestinaal), terwijl dit tijdens Didrokit-

### Alle geïnterviewde

*patiënten waren bekend met de reden van gebruik, de noodzaak van langdurig gebruik en het belang van leefregels*

**Figuur 1**  
Eerste uitgiften  
bisfosfonaten  
1994-1998



gebruik slechts 25% was. Dit was ongeacht of de patiënt switchte van Didrokit naar Fosamax of omgekeerd. De gemiddelde verdraagbaarheid (score op de schaal van 0 tot 10) van Didrokit was 7,6; die van Fosamax 6,5 (niet statistisch significant verschillend).

De belangrijkste reden om te switchen was bij Didrokit een voorstel van de arts (58%); bij Fosamax daarentegen was het switchen in 63% van de gevallen het gevolg van het optreden van, met name gastro-intestinale, bijwerkingen. Gastro-intestinale bijwerkingen werd slechts door één patiënt gemeld als reden voor switchen van Didrokit naar Fosamax.

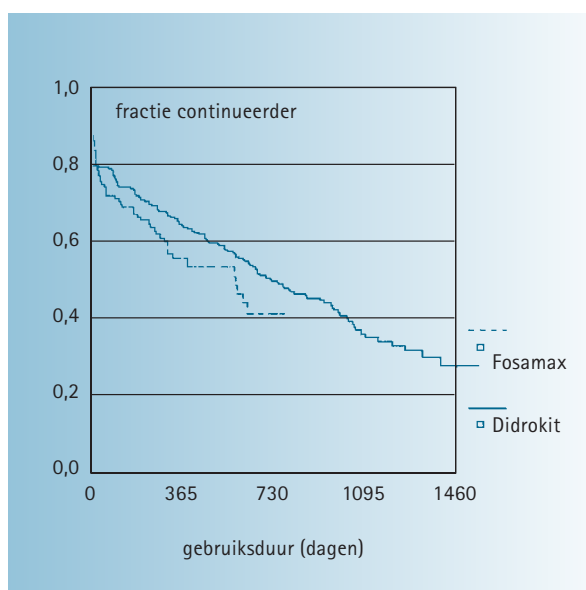
## Beschouwing

In dit onderzoek hebben we laten zien dat de gemiddelde gebruiksduur van bisfosfonaten veel korter is dan de aanbevolen periode. Een aanzienlijk deel van de patiënten krijgt slechts eenmaal een recept. Uit de gehouden patiënteninterviews komt naar voren dat in geval van switchen van Didrokit naar Fosamax de belangrijkste factor de voorschrijver was, terwijl bij switchen van Fosamax naar Didrokit de bijwerkingen een belangrijke rol speelden.

In dit onderzoek is niet gevraagd naar de indicatie voor het voorschrijven en hebben we aangenomen dat er sprake was van osteoporose. Er zal hierbij weinig misclassificatie zijn opgetreden, aangezien slechts een gering percentage de medicatie gebruikt voor andere indicaties dan osteoporose, zoals hypercalciëmie en ziekte van Paget. Een ander zwak punt van het onderzoek is dat de door de patiënt aangegeven reden van switchen (inclusief de door de patiënt gemelde reden "op voorstel van de arts") niet geobjectiveerd is door de voorschrijver.

Een sterk punt van dit onderzoek is de combinatie van analyse van apotheekhistoriegegevens en patiënt-interviews. Recent werd bijvoorbeeld op basis van apotheekhistories bestudeerd of het cyclisch gebruik van etidronaat leidde tot meer maagklachten dan

**Figuur 2**  
Gebruiksduur  
bisfosfonaten





oestrogenegebruik [6]. Als maat voor het optreden van maagklachten werd gebruikt het starten met een middel tegen ulcus pepticum. Uit ons onderzoek blijkt echter dat bij het optreden van maagklachten patiënten stoppen dan wel switchen in plaats van het bisfosfonaat te continueren en te starten met een maagzuurremmer.

In ons onderzoek zijn alleen interviews afgenomen met patiënten die switchten van het ene naar het andere bisfosfonaat. Voor een eventueel vervolgonderzoek is eveneens interessant patiënten te vragen naar redenen voor stoppen met een bisfosfonaat.

In het algemeen hebben de patiënten zeer positief gereageerd op het interview. Hoewel de rapportage van ervaringen met geneesmiddelen door patiënten niet geobjectiveerd werden door zorgverleners, kunnen ze zeker een nuttige bijdrage leveren aan de evaluatie van

### Rapportage van ervaringen door

*patiënten kunnen zeker een nuttige bijdrage leveren aan de evaluatie van geneesmiddelen*

geneesmiddelen in de dagelijkse praktijk [7]. In klinisch onderzoek worden twee geneesmiddelen die geregistreerd zijn voor dezelfde indicatie zelden vergeleken, zodat eventuele verschillen vaak pas bij gebruik in de dagelijkse praktijk duidelijk kunnen worden. Dit vraagt echter wel een goede en gestructureerde observatie van de patiënten die de geneesmiddelen gebruiken. De apotheek kan daarbij een ideaal inclusiepunt zijn.

Daarnaast zou een dergelijke vragenlijst gehanteerd kunnen worden bij eerste, tweede en/of vervolguigifte van bepaalde (nieuwe) geneesmiddelen. De hieruit voortkomende bevindingen kunnen weer als 'input' dienen voor een beter op de patiënt afgestemde medicatiebegeleiding en voor overleg met voorschrijvers, zoals FT(T)O ●

Tabel 1

#### KARAKTERISTIEKEN VAN DE ONDERZOEKSPOPULATIE

Gemiddelde leeftijd	65,1 jaar (SD: 11,4)
Vrouwelijk geslacht	85%
Eerste voorschrijver	
● huisarts	69%
● internist	15%
● reumatoloog	9%
● longarts	3%
● overig	4%
Gebruik vitamine D op recept	5%
Gebruik extra calcium op recept	13%
Gebruik oestrogenen	8%
Gebruik antacida/zuurremmers	29%
Gebruik corticosteroiden	30%
Astma of chronisch obstructief longlijden	15%
Reuma	10%

#### LITERATUUR

- 1 Elders P, Van Keimpema JC, Matser A, et al. NHG-Standaard Osteoporose. Huisarts Wet 1999;42:115-28.
- 2 Van Staa TP. Pharmacoepidemiologic risk evaluation in bone diseases. [Dissertatie]. Utrecht: Universiteit Utrecht, 1999.
- 3 Crommentuyn R. NHG-Standaard Osteoporose: breekbaar of schokbestendig? Med Contact 1999;54:336-9.
- 4 Beauchesne M, Miller PF. Etidronate and alendronate in the treatment of postmenopausal osteoporosis. Ann Pharmacother 1999;33:587-99.
- 5 De Koning GHP, Lenderink AW, Egberts ACG. Een nieuwe vogel in het farmaceutisch praktijkonderzoek. Apothekers Midden-Brabant starten samenwerking. Pharm Weekbl 1999;134:1558-9.
- 6 Burger H, Herings RMC, Egberts ACG, et al. Cyclical etidronate use is not associated with symptoms of peptic ulcer disease. Eur J Clin Pharmacol 2000;56:319-22.
- 7 Wouterse J, Willems M, Egberts ACG. Een bron van informatie. Patiëntervaringen met geneesmiddelen. Pharm Weekbl 2000;135:497-500.

#### PW-special 'Slapen' van 7 december 2001

*Het onderwerp van de PW-special van volgende maand is slapen. Bij de problematiek van het niet kunnen slapen wordt in dit themanummer het accent gelegd op benzodiazepinegebruik en de problemen die hiermee gepaard gaan. Hoewel al heel lang bekend is dat benzodiazepinen te veel en te lang worden gebruikt, is hier in praktijk moeilijk iets aan te doen. De nadelen van benzodiazepinegebruik zijn niet meteen goed zichtbaar.*

*Ook zijn artikelen te vinden over de invloed op de rijvaardigheid van slaapmedicatie en over de relatie tussen benzodiazepinegebruik en botbreuk.*

*Bij de Geneesmiddelenlijn komen erg veel vragen binnen over benzodiazepinen; veel mensen hebben problemen met hun gebruik. Arts en apotheker kunnen deze mensen helpen met hun overconsumptie, zo blijkt uit de overzichten van afbouw-schema's. Uit dit themanummer blijkt dat de noodzaak van aandacht voor deze problematiek onverminderd is.*