

Medication optimisation

Citation for published version (APA):

Mestres Gonzalvo, C. (2018). *Medication optimisation: methodological aspects and new strategies*. [Doctoral Thesis, Maastricht University]. Maastricht University. <https://doi.org/10.26481/dis.20180412cm>

Document status and date:

Published: 01/01/2018

DOI:

[10.26481/dis.20180412cm](https://doi.org/10.26481/dis.20180412cm)

Document Version:

Publisher's PDF, also known as Version of record

Please check the document version of this publication:

- A submitted manuscript is the version of the article upon submission and before peer-review. There can be important differences between the submitted version and the official published version of record. People interested in the research are advised to contact the author for the final version of the publication, or visit the DOI to the publisher's website.
- The final author version and the galley proof are versions of the publication after peer review.
- The final published version features the final layout of the paper including the volume, issue and page numbers.

[Link to publication](#)

General rights

Copyright and moral rights for the publications made accessible in the public portal are retained by the authors and/or other copyright owners and it is a condition of accessing publications that users recognise and abide by the legal requirements associated with these rights.

- Users may download and print one copy of any publication from the public portal for the purpose of private study or research.
- You may not further distribute the material or use it for any profit-making activity or commercial gain
- You may freely distribute the URL identifying the publication in the public portal.

If the publication is distributed under the terms of Article 25fa of the Dutch Copyright Act, indicated by the "Taverne" license above, please follow below link for the End User Agreement:

www.umlib.nl/taverne-license

Take down policy

If you believe that this document breaches copyright please contact us at:

repository@maastrichtuniversity.nl

providing details and we will investigate your claim.

Summary

Introduction

Polypharmacy and medication review

Polypharmacy can generally be defined as the use of more than a certain number of drugs, regardless of their appropriateness. Polypharmacy increases the risk of adverse effects, often causes problems with patient compliance, and increases the likelihood of inappropriate prescription. Simultaneously, polypharmacy may cause suboptimal treatment because the probability of underprescription paradoxically increases with the number of drugs used.

In the nursing home population, polypharmacy is highly prevalent: it is estimated that one out of every three patients is polymedicated, and given their considerable frailty, these patients are extra prone to adverse drug reactions. In addition, management of comorbidities and/or complex organ function impairment is often challenging. In the nursing home population, a prevalence as high as 40% is found for receiving potentially inappropriate medication. Furthermore, in a recent study it was established that 5.6% of the unplanned hospital admissions in the Netherlands were medication related, and it has been suggested that half of these hospital admissions could have been prevented. This highlights the importance of medication reviews. Medication reviews are the structured evaluation of a patient's medicines, with the aim of optimising medicines use and improving health outcomes. This entails detecting drug related problems and recommending interventions, and thus aiming at preventing unplanned hospital admissions related to medication.

In the Netherlands, the Dutch Healthcare Inspectorate requires that at least one medication review is performed yearly by a physician together with a pharmacist for all residents of nursing homes; this is an important and sensible measure to assure the quality of prescribing regimes. However, following this requirement implies a substantial extra workload for the healthcare professionals involved. In addition, in this medication review, the information given by the nursing staff and the patient him/herself should also be taken into account. Different healthcare professionals debate the feasibility of systematic medication reviews. Medication reviews are a time-consuming process, and in daily practice, this unfortunate situation leads to a non-continuous medication review process, implying major consequences that may range from an increased number of potential adverse drug reactions and/or drug related problems, unnecessary hospitalisations and, at worst, death. In addition, standard medication reviews are performed as a cross-sectional intervention at an arbitrary moment during a patient's drug therapy. It is expected that a longitudinal or continuous medication therapy management, targeting specific risk moments, could be a better alternative.

Computerised Clinical Decision Support Systems (CCDSSs) and Clinical Rules (CRs)

Developing and assessing new care interventions are keys to optimising pharmacotherapy and thus limiting the negative effects of polypharmacy. A CCDSS can be defined as a decision-aiding tool that provides health care professionals with clinical knowledge and patient-related information, intelligently filtered or presented at appropriate times, to enhance patient care. The development of CCDSSs has become an ongoing process of sophisticated generating systems that link patient characteristics with computerised knowledge bases, using algorithms and generating patient-specific assessments or treatment recommendations. CCDSSs and clinical rules are conceived to support a range of clinical daily tasks by integrating the electronic medical record systems and the computerised physician order entry systems in such a way that reminders or warnings can be sent to guide both drug and dosage selection processes and identify deviating laboratory test results, adverse drug reactions, allergies, possible interactions and duplicates. Furthermore, CCDSS and CRs can target a wide range of actions within the prescribing process, such as treatment monitoring, dose adjustments, and stopping or dwindling therapy, and they can generate lists of patients eligible for a particular intervention by following guidelines or specific protocols.

The first step in the transition towards a longitudinal medication therapy management is described in **Chapter 2**, where the development of a CCDSS is presented that, independent of the prescribing software, continuously monitors all prescribed drugs while taking into account co-medication, laboratory-data and co-morbidities.

In order to develop the CCDSS, the covariates that may lead to a high-quality medication review were established in **Chapter 3**. Different healthcare professionals, including community pharmacists, hospital pharmacists, nursing home physicians, general practitioners and geriatricians were asked to rank the relative importance of thirteen covariates. These covariates had been previously established by a research panel selected for their expertise in the field of medication reviews. The most relevant covariates that may lead to a high-quality medication review are: drug's indication, use of patients' medical history, use of guidelines, reviewer's professional field, and use of laboratory values.

Subsequently, these variables were used in **Chapter 4** to evaluate to what extent they are used when performing medication reviews for nursing home patients. A group of 46 healthcare professionals from different fields were requested to perform medication reviews for three different cases. Per case, the amount of information provided varied in three subsequent stages: stage 1) medication list only; stage 2) adding laboratory data and reason for hospital admission, stage 3) adding medical history/drug indication. The remarks from the participants were scored,

compared to the reference reviews, according to their potential clinical impact from relevant to harmful. The overall mean percentage over all cases, stages and groups was 37.0% compared to the reference reviews. The low performance of medication reviews found in the present study highlights that information is incorrectly used or wrongly interpreted, irrespective of the available information. Performing medication reviews without using the available information in an optimal way can have potential implications towards patients' safety.

The next step into the development of the CCDSS was conceiving the clinical rules. Clinical rules are algorithms which combine patient related information and generate patient-specific assessments or treatment recommendations. One of these clinical rules aimed at benzodiazepine and Z related drugs (BZ/Z) use optimisation is presented in **Chapter 5**. A clinical rule was developed to promote the discontinuation of chronically used BZ/Z for insomnia, as the chronic use of BZ/Z in older people is common and not without risks. The clinical rule generated an alert in case of chronic BZ/Z; afterwards the indication insomnia was established. In that case, advices to phase out and eventually stop the BZ/Z were sent to the physician. In total 808 nursing home patients were screened. In 161 of the patients, BZ/Z use resulted in a clinical rule alert. The advice to phase out and stop the BZ/Z was adopted for 27 patients. Even though the success rate for discontinuance of chronically used BZ/Z described in the present study was rather low, a simple clinical rule, which screens all nursing home patients within 5 minutes, can be used to identify which patients qualify for discontinuation.

Another type of clinical rules are predictive algorithms that are mostly aimed at the rapid evaluation of more complex profiles, providing an alert when a patient is at risk of suffering a certain condition, e.g. patients at risk for delirium. A delirium or acute confused state is a transient attention and cognition disorder that develops over a short period of time and occurs mainly in hospitalised patients and people aged 60 years and over. Delirium is an under-diagnosed, severe, costly and often preventable disorder. A fully automated CR to predict delirium (DEMO) in older people was developed, and in **Chapter 6**, the predictive value of the DEMO was validated in the clinical setting. A total of 383 patients were included in this study. The analysis was performed for delirium within 1, 3 and 5 days after a DEMO score was obtained. Sensitivity ranged from 87.1% to 82.7% for 1, 3, and 5 days, respectively, after obtaining the DEMO score. Specificity ranged from 77.9% to 84.5 for 1, 3, and 5 days, respectively, after obtaining the DEMO score. DEMO is a satisfactory prediction model which predicts delirium within 5 days after the analysis.

Finally, the CCDSS and its content should be tested. Therefore, in **Chapter 7**, we present the study design to demonstrate a positive effect that a CCDSS, used to support medication reviews, may have on the nursing home population. This study is a multicentre, prospective, randomised study with a cluster group design. The

primary objective of this study is to reduce the number of patients with at least one event when using the CCDSS compared to the regular care. These events consist of hospital referrals, delirium, falls, and/or deaths. We strongly believe that by using a clinical decision support system, medication reviews are performed in a standardised way which leads to comparable results between patients, eliminating the inter-variability factor. In addition, using a CCDSS also eliminates the time factor to perform medication reviews as the major problems related to medication, laboratory values, indications and/or established patient characteristics will be directly available. In this way, and in order to make the medication review process complete, consultation within healthcare professionals and/or the patient itself will be time effective and the medication optimisation could be performed around the clock.

Conclusion

We have studied the current situation of medication optimisation during the medication review process. It seems clear to healthcare professionals in which way medication reviews should be performed and which information should be used to achieve high-quality medication therapy management. Nevertheless, the current situation raises some major issues, one of them being the heterogeneity in which medication reviews are performed, making its quality highly dependent on the healthcare professionals involved; and above all, the fact that current medication reviews are merely a snapshot of a patient's medical and drug history. To perform a more continuous medication optimisation therapy, CCDSSs can be used to objectivise the process by standardising interventions and functioning at a faster rhythm. Using a CCDSS to support the medication review process decreases the time needed to evaluate the appropriateness of medication so that healthcare professionals can focus on what is important and perform a high-quality medication review. When considering the technical possibilities and how sophisticated these systems and algorithms can become, it is only a matter of time before CCDSSs are considered a standard intervention to support the medication optimisation process. From our experience, in order for a CCDSS to be successful, its content must be applicable for a specific setting. In this way, one CCDSS can be a widely applied form for primary to tertiary care, switching certain rules on or off depending on the setting. In addition, enough time should be invested in optimising the clinical rules and finding the balance between evidence-based medicine and feedback from the clinical practice. A clinical rule will only work at its best when the primary objectives of standardising and making the medication optimisation process more efficient are fulfilled. The overall goal from the medication optimisation viewpoint is to improve patient care; thus, the use of a CCDSS should be evaluated on clinical outcomes. This should be the subject of future research, of which the first steps already have been undertaken.

Samenvatting

Introductie

Polyfarmacie en medicatiebeoordeling

Polyfarmacie kan in het algemeen worden gedefinieerd als het gebruik van meer dan een bepaald aantal geneesmiddelen, ongeacht hun geschiktheid. Polyfarmacie verhoogt het risico op bijwerkingen, veroorzaakt vaak problemen met de therapietrouw van de patiënt en verhoogt de kans op onjuist of incorrect voorschrijven van geneesmiddelen. Tegelijkertijd kan polyfarmacie een suboptimale behandeling veroorzaken, omdat de kans op onderbehandeling paradoxaal genoeg toeneemt met het aantal gebruikte geneesmiddelen.

In de verpleeghuizen komt polyfarmacie veelvuldig voor: naar schatting is één op de drie patiënten een polyfarmacie patiënt en gezien hun fragiliteit zijn juist deze patiënten extra vatbaar voor het optreden van bijwerkingen. Bovendien is het beheer van co-morbiditeit en/of complexe orgaanfunctiestoornissen vaak een uitdaging bij deze patiënten. In de verpleeghuispopulatie wordt een prevalentie van 40% gevonden voor het mogelijk krijgen van ongeschikte medicatie. Bovendien werd in een recente studie vastgesteld dat 5,6% van de ongeplande ziekenhuisopnames in Nederland verband houden met medicatie en is gesuggereerd dat de helft van deze ziekenhuisopnames voorkomen had kunnen worden. Dit benadrukt het belang van medicatiereviews. Een medicatiebeoordeling of medicatiereview is een gestructureerde evaluatie van de medicatie van een patiënt, met als doel het gebruik van medicatie te optimaliseren en de gezondheid te verbeteren. Dit houdt in het opsporen van medicatiegerelateerde problemen en het aanbevelen van interventies, om daarmee ongeplande ziekenhuisopnames met betrekking tot medicatie te voorkomen.

In Nederland eist de Inspectie voor de Gezondheidszorg (IGZ) dat er ten minste één medicatiebeoordeling jaarlijks door een arts samen met een apotheker wordt uitgevoerd voor alle bewoners van verpleeghuizen; dit is een belangrijke en essentiële maatregel om de kwaliteit van voorschrijven en therapie te verzekeren. Het opvolgen van deze eis betekent echter een aanzienlijke extra werklust voor de betrokken beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg. Bovendien moet bij het uitvoeren van de medicatiebeoordeling ook rekening worden gehouden met de informatie die het verplegend personeel en de patiënt zelf hebben verstrekt. Verschillende zorgprofessionals discussiëren over de haalbaarheid van het uitvoeren van systematische medicatiebeoordelingen. Medicatiebeoordelingen zijn een tijdrovend proces en in de dagelijkse praktijk leidt deze situatie tot een niet-continu medicatiecontrole proces, wat grote consequenties met zich meebrengt die kunnen variëren van een verhoogd aantal potentiële bijwerkingen van geneesmiddelen en/of medicatiegerelateerde problemen, onnodige ziekenhuisopnames en in het

slechtste geval de dood. Daarnaast worden standaard medicatiereviews uitgevoerd als een cross-sectionele interventie op een willekeurig moment tijdens de behandeling van een patiënt. Het is te verwachten dat een longitudinaal of continu medicatietherapie beheer, gericht op specifieke risicomomenten, een beter alternatief kan zijn.

Computerised Clinical Decision Support Systems (CCDSSs) en Clinical Rules (CRs)

Het ontwikkelen en beoordelen van nieuwe zorginterventies is de sleutel tot het optimaliseren van de farmacotherapie en daarmee het beperken van de negatieve effecten van polyfarmacie. Een CCDSS kan worden gedefinieerd als een beslissingshulpmiddel dat zorgprofessionals voorziet van klinische kennis en patiëntgerelateerde informatie, die op een intelligente wijze wordt gefilterd of op gepaste tijden wordt gepresenteerd, om zo de patiëntenzorg te verbeteren. De ontwikkeling van CCDSSs is een doorlopend proces geworden van geavanceerde systemen die kenmerken van patiënten koppelen aan geïnformateerde databanken, en die door het gebruik van algoritmen patiëntspecifieke beoordelingen of aanbevelingen voor de behandelaar genereren. CCDSSs en CRs (klinische beslisregels) zijn ontworpen om een reeks dagelijkse klinische taken te ondersteunen door een EVS (Elektronisch Voorschrift Systeem) en EPD (Elektronisch Patiënten Dossier) zodanig te integreren dat herinneringen of waarschuwingen worden verzonden om zowel geneesmiddel- als doseringsprocessen te begeleiden en afwijkende laboratoriumresultaten, bijwerkingen, allergieën, mogelijke interacties en dubbelmedicatie te identificeren. Bovendien kunnen CCDSSs en CRs zich richten op een breed scala aan acties binnen het voorschrijfproces, zoals behandelingsmonitoring, dosisaanpassingen en stop- of afbouwende therapie, en kunnen ze overzichten genereren van patiënten die in aanmerking komen voor een specifieke interventie door het volgen van richtlijnen of specifieke protocollen.

De eerste stap in de overgang naar een longitudinaal medicatie optimalisatie wordt beschreven in **Hoofdstuk 2**, waar de ontwikkeling van een CCDSS wordt gepresenteerd die, onafhankelijk van EVS en/of EPD, alle voorgeschreven geneesmiddelen continu bewaakt, rekening houdend met comedicatie, laboratoriumuitslagen en comorbiditeit.

Om het CCDSS te ontwikkelen, zijn variabelen die kunnen leiden tot een hoogwaardige medicatiebeoordeling vastgesteld in **Hoofdstuk 3**. Verschillende professionals in de gezondheidszorg, waaronder openbaar apothekers, ziekenhuisapothekers, verpleeghuisartsen, huisartsen en geriateren werden gevraagd om het relatieve belang van dertien variabelen aan te geven. Deze variabelen waren eerder vastgesteld door een onderzoeksteam dat geselecteerd was op basis van hun expertise op het

gebied van medicatiebeoordelingen. De meest relevante variabelen die kunnen leiden tot een hoogwaardige medicatiebeoordeling zijn: indicatie van het geneesmiddel, gebruik van de medische (voor)geschiedenis van de patiënt, gebruik van richtlijnen, professioneel vakgebied van de beoordelaar en gebruik van laboratoriumuitslagen.

Vervolgens zijn deze variabelen in **Hoofdstuk 4** gebruikt om te evalueren in hoeverre deze worden gebruikt bij het uitvoeren van medicatiebeoordelingen voor verpleeghuispatiënten. Een groep van 46 professionals in de gezondheidszorg uit verschillende vakgebieden werd gevraagd om medicatiebeoordelingen uit te voeren voor drie verschillende casussen. Per casus varieerde de hoeveelheid verstrekte informatie in drie opeenvolgende fasen: fase 1: alleen beschikking over de medicatie lijst; fase 2: toevoegen van laboratoriumuitslagen en reden voor ziekenhuisopname; fase 3: toevoegen van medische voorgeschiedenis/geneesmiddelindicatie.

De opmerkingen van de deelnemers werden gescoord in vergelijking met de referentiebeoordelingen, op basis van hun mogelijke klinische gevolgen van relevant tot schadelijk. Het algemeen gemiddelde percentage over alle casussen, fasen en groepen was 37,0% in vergelijking met de referentiebeoordelingen. De lage prestatie van medicatiebeoordelingen in dit onderzoek tonen aan dat informatie onjuist wordt gebruikt of verkeerd geïnterpreteerd wordt, ongeacht de beschikbare informatie. Het uitvoeren van medicatiebeoordelingen zonder de beschikbare informatie optimaal te gebruiken, kan mogelijke gevolgen hebben voor de veiligheid van de patiënt en de kwaliteit van leven.

De volgende stap in de ontwikkeling van de CCDSS was het ontwerpen van de clinical rules. Clinical rules zijn algoritmen die patiënt gerelateerde informatie combineren en patiënt specifieke beoordelingen of aanbevelingen voor de behandeling genereren. Een van deze klinische regels richt zich op benzodiazepine en benzodiazepine agonisten geneesmiddelen (BZ/Z) gebruiksoptimalisatie en wordt gepresenteerd in **Hoofdstuk 5**. Er is een CR ontwikkeld om het stoppen van chronisch gebruikte BZ/Z voor slapeloosheid te bevorderen, gezien het chronisch gebruik van BZ/Z bij ouderen niet zonder risico's is. De CR zorgde voor een waarschuwing in geval van chronisch gebruik van BZ/Z; achteraf werd op basis van EPD en gebruik de indicatie slapeloosheid vastgesteld. In dat geval werden adviezen om de BZ/Z geleidelijk af te bouwen en uiteindelijk te stoppen naar de voorschrijver gestuurd. In totaal werden 808 verpleeghuispatiënten gescreend. Bij 161 van de patiënten resulteerde BZ/Z-gebruik in een clinical rule waarschuwing. Het advies om de BZ/Z geleidelijk af te bouwen en te stoppen werd opgevolgd voor 27 patiënten. Hoewel het succespercentage voor stoppen van chronisch gebruikt BZ/Z beschreven in de huidige studie vrij laag was, kan een eenvoudige CR, die alle verpleeghuispatiënten binnen 5 minuten screened, worden gebruikt om patiënten die in aanmerking komen om te stoppen met BZ/Z te identificeren.

Een ander soort clinical rules zijn voorspellende algoritmen die gericht zijn op de snelle evaluatie van meer complexe profielen, waarbij een waarschuwing wordt gegeven wanneer een patiënt het risico loopt aan een bepaalde aandoening te krijgen, b.v. patiënten met een risico op delier. Een delier of acute verwarde toestand is een voorbijgaande aandachts- en cognitiestoornis die zich in korte tijd ontwikkelt en voornamelijk voorkomt bij gehospitaliseerde patiënten en mensen van 60 jaar en ouder. Delier is een ondergediagnosticeerde, ernstige, kostbare en vaak te voorkomen aandoening. Een volledig geautomatiseerde CR om delier bij ouderen te voorspellen (DElirium MOdel DEMO) werd ontwikkeld en in **Hoofdstuk 6** is de voorspellende waarde van DEMO gevalideerd in de klinische setting. Een totaal van 383 patiënten werd geïncludeerd in deze studie. De analyse werd uitgevoerd voor het optreden van een delier binnen 1, 3 en 5 dagen nadat een DEMO-score was verkregen. De sensitiviteit varieerde van 87,1% tot 82,7% voor respectievelijk 1, 3 en 5 dagen na het behalen van de DEMO-score. De specificiteit varieerde van 77,9% tot 84,5 voor respectievelijk 1, 3 en 5 dagen na het behalen van de DEMO-score. DEMO is een effectief voorspellingsmodel dat delirium binnen 5 dagen na de analyse voorspelt. Ten slotte moeten de CCDSS en de inhoud ervan worden getest. Daarom presenteren we in **Hoofdstuk 7** het studieontwerp om een positief effect aan te tonen dat een CCDSS, gebruikt om medicatiebeoordelingen te ondersteunen, mogelijk heeft op de verpleeghuispopulatie. Deze studie is een multicenter, prospectief, gerandomiseerd onderzoek met een clusterontwerp. Het primaire doel van deze studie is om het aantal patiënten met ten minste één incident bij gebruik van de CCDSS te verminderen in vergelijking met de reguliere zorg. Deze incidenten bestaan uit doorverwijzingen door het ziekenhuis, het optreden van delier, vallen en/of sterfgevallen. We zijn ervan overtuigd dat medicatiebeoordelingen die met behulp van een CCDSS op een gestandaardiseerde wijze worden uitgevoerd, leiden tot vergelijkbare resultaten tussen patiënten, en dus elimineert de intervariabiliteit factor. Bovendien elimineert het gebruik van een CCDSS ook de factor tijd om medicatiebeoordelingen uit te voeren, omdat de belangrijkste problemen met betrekking tot medicatie, laboratoriumuitslagen, indicaties en/of vastgestelde patiëntkenmerken direct beschikbaar zijn. Op deze manier, en om het medicatiebeoordelingsproces te voltooien, is overleg tussen zorgverleners en/of de patiënt zelf tijdeffectief en kan de medicatie-optimalisatie 24 uur per dag worden uitgevoerd.

Conclusie

We hebben de huidige situatie van medicatieoptimalisatie bestudeerd binnen het medicatiebeoordelingsproces. Het lijkt voor professionals in de gezondheidszorg duidelijk op welke manier medicatiereviews moeten worden uitgevoerd en welke

informatie moet worden gebruikt om een hoogwaardig beheer van medicatietherapie te bereiken. Niettemin brengt de huidige situatie enkele belangrijke problemen met zich mee, waaronder de heterogeniteit waarmee medicatiebeoordelingen worden uitgevoerd, waardoor de kwaliteit ervan sterk afhankelijk is van de betrokken professionals in de gezondheidszorg; en vooral, het feit dat de huidige medicatiebeoordelingen slechts een momentopname zijn van de medische en medicatiegeschiedenis van een patiënt. Om een meer continue medicatie-optimalisatietherapie uit te voeren, kunnen CCDSSs worden gebruikt om het proces te objectiveren door interventies te standaardiseren en op een snellere manier te laten functioneren. Het gebruik van een CCDSS om het medicatiebeoordelingsproces te ondersteunen, vermindert de tijd die nodig is om de medicatie te evalueren, zodat zorgprofessionals zich kunnen richten op wat belangrijk is en een hoogwaardige medicatiebeoordeling kunnen uitvoeren. Wanneer we kijken naar de technische mogelijkheden en hoe verfijnd deze systemen en algoritmen kunnen zijn, is het slechts een kwestie van tijd voordat CCDSS als een standaardinterventie worden beschouwd om het medicatie-optimalisatieproces te ondersteunen. Onze ervaring is dat een CCDSS alleen succesvol kan zijn als de inhoud ervan van toepassing is op een specifieke instelling of patiënt. Op deze manier kan één CCDSS een veel toegepaste vorm zijn voor primaire tot tertiaire zorg, waarbij bepaalde regels afhankelijk van de instelling worden in- of uitgeschakeld. Daarnaast moet voldoende tijd worden geïnvesteerd in het optimaliseren van de clinical rules en het vinden van de balans tussen evidence-based medicine en feedback uit de klinische praktijk. Een CR werkt het beste als de primaire doelstellingen om het medicatieoptimalisatieproces te standaardiseren en efficiënter te maken worden vervuld. Het algemene doel vanuit het oogpunt van medicatieoptimalisatie is het verbeteren van de patiëntenzorg; dus, het gebruik van een CCDSS moet worden beoordeeld op klinische uitkomsten. Dit zou het onderwerp moeten zijn van toekomstig onderzoek, waarvan de eerste stappen reeds zijn ondernomen.