

Ziekenhuisopnames door geneesmiddelbijwerkingen bij 55-plussers in Nederland

Rikje Ruiter^{ab}, Loes E. Visser^{acd}, Eline M. Rodenburg^{ae}, Gianluca Trifirò^{fg}, Gijsbertus Ziere^{ac} en Bruno H. Stricker^{acef*}

^a Afdeling Epidemiologie, Erasmus Medisch Centrum, Rotterdam.

^b Afdeling Interne Geneeskunde, Groene Hart Ziekenhuis, Gouda.

^c Afdeling Interne Geneeskunde, Erasmus Medisch Centrum, Rotterdam.

^d Ziekenhuisapotheek, Erasmus Medisch Centrum, Rotterdam.

^e Afdeling Farmacovigilantie, Inspectie voor de Gezondheidszorg, Den Haag.

^f Afdeling Medische Informatica, Erasmus Medisch Centrum, Rotterdam.

^g Afdeling Klinische en Experimentele Geneeskunde en Farmacologie, Universiteit van Messina, Messina, Italië.

* Correspondentie: b.stricker@erasmusmc.nl.

KERNPUNTEN

- Ouderen hebben een verhoogd risico op het ontwikkelen van een geneesmiddelbijwerking.
- Dit komt doordat er vaker sprake is van comorbiditeit en polyfarmacie en doordat de kans op lever- of nierfalen toeneemt met de leeftijd.
- Er is niet veel bekend over bijwerkingen bij ouderen omdat zij vaak niet geïnccludeerd worden in klinische onderzoeken.
- In Nederland blijken 75-plussers een viermaal zo hoog risico te hebben op een ziekenhuisopname door een bijwerking als patiënten van 55-64 jaar.
- Oudere vrouwen hebben een hoger risico op een dergelijke ziekenhuisopname dan oudere mannen.
- Het risico op opname door een bijwerking is vooral verhoogd bij gebruik van anticoagulantia, bloedsuikerverlagende middelen, salicylaten en bij geneesmiddelen voor de behandeling van reuma.

Inleiding

Een bijwerking is een ongewenst of onbedoeld effect van een geneesmiddel dat optreedt bij een dosering die normaliter gebruikt wordt voor de profylaxe, diagnose of behandeling van een ziekte [1]. Met name ouderen hebben een verhoogd risico op het ontwikkelen van een bijwerking [2-5]. Dit komt mede doordat er bij ouderen vaker sprake is van polyfarmacie; het is aangetoond dat het risico op een bijwerking gerelateerd is aan het aantal voorgeschreven geneesmiddelen [6]. Daarnaast neemt de kans op lever- of nierfalen toe met de leeftijd; het vermogen om geneesmiddelen te metaboliseren of te elimineren neemt hiermee af. Als gevolg hiervan moeten geneesmiddeldoseringen vaker worden aangepast bij oudere patiënten. Naast farmacokinetische leeftijdsgerelateerde veranderingen, zoals een verminderd metabolisme of excretie, treden farmacodynamische veranderingen op, die de gevoeligheid voor een geneesmiddel verhogen of verlagen [7]. Tot

ABSTRACT

Adverse drug reaction-related hospitalizations in persons aged 55 years and over

OBJECTIVES

To describe the association between age and sex, and the risk of an adverse drug reaction (ADR)-related hospitalization in persons aged 55 years and over in the Netherlands and to correlate these ADR-related hospitalizations with the number of dispensed medicines over the same period.

METHODS

Data on hospital admissions were obtained from the Dutch nationwide registry of hospital discharges. Data from Statistics Netherlands were used to obtain population demographics. Data on dispensed medicinal products were obtained from the Dutch Foundation for Pharmaceutical Statistics. Analyses were performed by calculating relative risks (RRs).

RESULTS

Those aged ≥ 75 years were at a more than 4-fold increased risk of being hospitalized in comparison with those aged 55-64 years (RR 4.15; CI95 4.12-4.18). In addition, female sex was associated with an increased risk of an ADR-related hospitalization (RR 1.05; CI95 1.03-1.08) in comparison with males. When taking into account the number of dispensings, elderly ≥ 75 years of age were at an increased risk of being hospitalized for an ADR due to anticoagulants (RR 2.20; CI95 2.12-2.28), antidiabetic agents (RR 3.53; CI95 3.39-3.66), salicylates (RR 1.70; CI95 1.54-1.86) and antirheumatics (RR 2.19; CI95 2.06-2.33).

CONCLUSION

In our study, we showed that elderly aged ≥ 75 years were at increased risk of an ADR-related hospitalization. Given that the number of elderly and very old will continue to grow, it is of pivotal importance to further endorse drug safety in this vulnerable patient group.

Ruiter R, Visser LE, Rodenburg EM, Trifirò G, Ziere G, Stricker BH. Ziekenhuisopnames door geneesmiddelbijwerkingen bij 55-plussers in Nederland. PW Wetenschappelijk Platform. 2013;7:a1330.

Dit artikel is een vertaling van: Ruiter R, Visser LE, Rodenburg EM, Trifirò G, Ziere G, Stricker BH. Adverse drug reaction-related hospitalizations in persons aged 55 years and over: a population-based study in the Netherlands. Drugs Aging. 2012 mrt 1;29(3):225-32. Deze vertaling werd eerder gepubliceerd in Ned Tijdschr Geneeskd. 2013;157:A5182.

slot is er bij ouderen frequenter sprake van comorbiditeit, waardoor zowel de farmacodynamiek als -kinetiek beïnvloed kunnen worden [7].

De gegevens over bijwerkingen bij ouderen zijn beperkt. Dit komt doordat de homogene studiepopulatie waarin nieuwe geneesmiddelen in gerandomiseerde klinische onderzoeken worden getest, niet representatief is voor de heterogene populatie waarin het geneesmiddel zal worden gebruikt nadat het in de handel is gebracht [8]. Daarnaast geldt dat klinische onderzoeken minder geschikt zijn om het complete veiligheidsprofiel van een geneesmiddel te evalueren door de relatief kleine studiepopulatie en door de beperkte *follow-up*-duur [8].

In 2008 was de levensverwachting bij de geboorte in Nederland 76,7 jaar voor mannen en 82,0 jaar voor vrouwen [9]. Voor 2040 wordt geschat dat deze toeneemt tot respectievelijk 82,7 en 85,7 jaar [10]. Hierdoor zal het aantal 65-plussers groeien van 2,4 miljoen in 2010 naar 4,6 miljoen in 2040 [10]. Deze verwachte toename zal hoogstwaarschijnlijk resulteren in een toename van het aantal ziekenhuisopnames door geneesmiddelbijwerkingen. Een eerdere studie toonde aan dat het aantal opnames dat door de behandelaar werd toegeschreven aan een bijwerking, in Nederland sterk is toegenomen sinds 1981, maar dat dit aantal stabiliseerde gedurende de jaren 1997-2007 [11]. In deze studie werd echter geen rekening gehouden met het aantal afgeleverde geneesmiddelen, hetgeen essentieel is in de analyse naar bijwerking-gerelateerde ziekenhuisopnames [11].

Het doel van onze studie was om het risico op een aan bijwerkingen toegeschreven ziekenhuisopname bij personen van 55 jaar en ouder in Nederland gedurende de periode 2000-2005 te beschrijven aan de hand van de determinanten leeftijd en geslacht en om deze te correleren aan het aantal afgeleverde geneesmiddelen over dezelfde periode.

Methoden

Gegevens over ziekenhuisopnames werden verkregen van de Landelijke Medische Registratie van ziekenhuisopnames (LMR) [12]. Deze registratie omvat details over de opname- en ontslagdatum, de hoofd- en nevensdiagnoses bij ontslag, de urgentie van de opname evenals een speciale code (E-code) indien de ziekenhuisopname is toegeschreven aan een bijwerking. Alle diagnoses worden gecodeerd volgens de *International classification of diseases*, 9e editie (ICD-9; <http://icd9cm.chrisendres.com>). Op basis van de ontslagbrieven worden de gegevens gecodeerd door professioneel getrainde medewerkers. Voor iedere opname is een hoofd-diagnose bij ontslag verplicht; er kunnen tot 9 nevensdiagnoses worden gecodeerd.

Gegevens van het Centraal Bureau voor de Statistiek (CBS) werden gebruikt om populatiegegevens te verkrijgen [13]. Informatie over het aantal afgeleverde geneesmiddelen werd verkregen van de Stichting Farmaceutische Kengetallen (SFK; www.sfk.nl). Sinds 1990 verzamelt deze stichting gegevens over afgeleverde geneesmiddelen in meer dan 90% van de openbare apotheken in Nederland. Informatie over het aantal afgeleverde geneesmiddelen was beschikbaar per jaar, ingedeeld op het niveau van de farmacologische subgroepen van de *anatomical therapeutic chemical*-classificatie (ATC-3) [12]. Per jaar waren de gegevens ingedeeld in vier reeds

eerder gedefinieerde leeftijdscategorieën (55-64, 65-69, 70-74 en ≥ 75 jaar).

Gegevens

Voor deze studie werden alle patiënten van > 55 jaar die acuut werden opgenomen in een Nederlands ziekenhuis gedurende de periode 2000-2005, in de analyses meegenomen. Een opname toegeschreven aan een bijwerking werd gedefinieerd als 'een acute opname met een ICD-9 E-code (E930 tot en met E949) als nevensdiagnose' (<http://icd9cm.chrisendres.com>). E-codes vormen een etiologische aanvulling op de hoofddiagnose bij ontslag. De codes E930-E949 wijzen erop dat de behandelaar de hoofddiagnose aan een bijwerking toeschrijft. De E-code geeft aan welke geneesmiddelgroep betrokken is bij de bijwerking. E-codes die verwijzen naar een bewuste overdosis of naar toedieningsfouten werden niet geïnccludeerd in de analyses. Daarnaast bestaat er een beperkt aantal hoofddiagnoses die expliciet een bijwerking betreffen. Voor details hierover verwijzen we naar het originele artikel [14].

Analyse

Het totaal aantal ziekenhuisopnames over de periode 2000-2005 die werden toegeschreven aan een bijwerking werd berekend, evenals het totaal aantal dergelijke opnames per leeftijdscategorie. Het relatieve risico op een ziekenhuisopname ten opzichte van de Nederlandse populatie werd berekend per leeftijdsgroep, geslacht en jaar van de ziekenhuisopname. Hierbij werd bijvoorbeeld, om het risico voor 75-plussers te bepalen, het aantal bijwerking-gerelateerde ziekenhuisopnames voor mensen van 75 jaar en ouder gedeeld door het totaal aantal mensen in Nederland van 75 jaar en ouder. Dit werd vergeleken met het aantal bijwerking-gerelateerde ziekenhuisopnames voor mensen van 55-64 jaar gedeeld door het aantal mensen in Nederland van 55-64 jaar. De 10 geneesmiddelen die het frequentst gerelateerd waren aan de ziekenhuisopnames, werden nader geanalyseerd. De naar specifieke geneesmiddelgroepen verwijzende E-codes werden gekoppeld aan de ATC-codes die op ATC-3-niveau verwezen naar specifieke geneesmiddelgroepen. Binnen iedere geneesmiddelgroep werden relatieve risico's (RR) berekend voor iedere leeftijdscategorie, daarbij rekening houdend met het totaal aantal afgeleverde geneesmiddelen. De jongste leeftijdscategorie werd hierbij als referentie gebruikt.

Analyses werden uitgevoerd met behulp van SPSS-software (versie 17.0; IBM SPSS Statistics, New York) en Microsoft Office Excel 2003. Nulhypotesen werden verworpen bij een P-waarde < 0,05.

Resultaten

In de periode 2000-2005 was er sprake van 2.127.133 acute ziekenhuisopnames in Nederland bij patiënten van 55 jaar en ouder. De meerderheid van deze opnames vond plaats in de leeftijdsgroep van 75 jaar en ouder (45,7%). Het aantal ziekenhuisopnames nam toe gedurende de studieperiode van 323.887 opnames in 2000 tot 400.243 opnames in 2005. In totaal werden 26.582 ziekenhuisopnames (1,3%) toegeschreven aan een bijwerking van een geneesmiddel; dit percentage was stabiel gedurende de studieperiode (ongeveer 1,3% per jaar). De kenmerken van de studiepopulatie zijn weergegeven in tabel 1.

TABEL 1

Karakteristieken van acute, niet geplande, aan een bijwerking toegeschreven ziekenhuisopnames in Nederland van personen van 55 jaar en ouder gedurende de periode 2000-2005

Karakteristiek	n (%)*
Totaal aantal opnames	26.852
Gemiddelde leeftijd in jaren (SD)	73,5 (9,6)
Vrouwelijk geslacht	15.009 (55,9)
Opnames per leeftijdscategorie	
• 55-64 jaar	5.572 (20,8)
• 65-69 jaar	3.633 (13,5)
• 70-74 jaar	4.576 (17,9)
• ≥ 75 jaar	13.071 (48,7)
Opnames per jaar	
• 2000	4.001 (14,9)
• 2001	4.004 (14,9)
• 2002	4.374 (16,3)
• 2003	4.536 (16,9)
• 2004	5.037 (18,8)
• 2005	4.900 (18,2)

SD: standaarddeviatie.

* Tenzij anders vermeld.

TABEL 2

Leeftijd en geslacht als determinanten van het risico op een aan een geneesmiddelbijwerking toegeschreven ziekenhuisopname, met referentie naar de Nederlandse populatie

Determinant	Relatief risico (BI95)*
Mannen en vrouwen	
• 55-64 jaar	referentie
• 65-69 jaar	1,75 (1,71-1,79)
• 70-74 jaar	2,55 (2,51-2,59)
• ≥ 75 jaar	4,15 (4,12-4,18)
Vrouwen (referentie: mannen)	1,05 (1,03-1,08)
Mannen	
• 55-64 jaar	referentie
• 65-69 jaar	1,55 (1,49-1,61)
• 70-74 jaar	2,26 (2,21-2,31)
• ≥ 75 jaar	3,95 (3,90-3,99)
Vrouwen	
• 55-64 jaar	referentie
• 65-69 jaar	1,98 (1,92-2,04)
• 70-74 jaar	2,91 (2,86-2,97)
• ≥ 75 jaar	4,47 (4,42-4,51)

BI95: 95%-betrouwbaarheidsinterval.

* Relatieve risico's werden berekend met als referentie het aantal inwoners in Nederland in dezelfde leeftijdscategorie.

TABEL 3

Overzicht van de 10 geneesmiddelen die het frequentst gerelateerd werden aan ziekenhuisopnames wegens het optreden van bijwerkingen. Weergegeven zijn de relatieve risico's met referentie naar het aantal prescripties dat werd afgeleverd in dezelfde leeftijdscategorie.

ICD-9, E-code	ICD-codebeschrijving	ATC-code	n	Leeftijdscategorie (jaren)		
				55-64 IR	ref.	65-69 IR RR (BI95)
9342	anticoagulantia	B01A	6.133	13	1	19 1,49 (1,39-1,59)
9331	antineoplastische en immuunsuppressieve middelen	L	4.760	253	1	273 1,08 (1,00-1,15)
9323	insulines en orale bloedsuikerverlagende middelen	A10	1.832	5	1	6 1,37 (1,18-1,56)
9444	lisdiuretica	C03C	1.518	12	1	12 1,05 (0,79-1,30)
9353	salicylaten	B01A+N02B	1.286	2	1	3 1,23 (1,01-1,44)
9356	middelen gebruikt voor de behandeling van reuma	M01+M02	1.227	4	1	5 1,24 (1,05-1,43)
9421	hartglycosiden	C01A	787	14	1	22 1,56 (1,16-1,96)
9352	opiaten	N02A	671	7	1	10 1,47 (1,21-1,73)
9426	andere antihypertensiva	C02A+C02C	538	44	1	54 1,22 (0,94-1,50)
9320	glucocorticoïden	H02A+H02B	507	9	1	10 1,09 (0,79-1,39)

ATC: anatomical therapeutic chemical-classificatie; ICD-9: International classification of diseases, 9e ed.; IR: incidentie van aan bijwerking toegeschreven ziekenhuisopnames per 100.000 afgeleverde prescripties; ref: referentie; RR: relatief risico.

* RR's werden berekend met referentie naar het aantal prescripties die werden afgeleverd in dezelfde leeftijdscategorie.

Leeftijd en geslacht

In vergelijking met de Nederlandse populatie was leeftijd een risicofactor voor ziekenhuisopname door een bijwerking. Patiënten van 75 jaar en ouder hadden een viervoudig verhoogd risico op ziekenhuisopname door een bijwerking in vergelijking met de Nederlandse bevolking van 55-64 jaar (RR 4,15; BI95 4,12-4,18). Vrouwen hadden een hoger risico op een dergelijke ziekenhuisopname dan mannen (RR 1,05; BI95 1,03-1,08), vooral in de hoogste leeftijdsgroep (P-waarde voor interactie < 0,001; tabel 2).

Geneesmiddelengroep

In tabel 3 wordt het risico op ziekenhuisopname door een bijwerking weergegeven in relatie tot het aantal geneesmiddelen dat werd afgeleverd in een bepaalde geneesmiddelengroep. Dit risico kon worden berekend voor 25.775 ziekenhuisopnames. Ten opzichte van personen van 55-65 jaar hadden ouderen van 75 jaar en ouder een statistisch significant verhoogd risico op een ziekenhuisopname met betrekking tot een bijwerking bij het gebruik van anticoagulantia (RR 2,20; BI95 2,12-2,28), insulines en orale bloedsuikerverlagende middelen (RR 3,53; BI95 3,39-3,66), salicylaten (RR 1,70; BI95 1,54-1,86) en bij gebruik van middelen voor de behandeling van reuma (RR 2,19; BI95 2,06-2,33). Daarentegen hadden ouderen van 75 jaar en ouder een statistisch significant verlaagd risico op een ziekenhuisopname door een bijwerking van antineoplastische en immuunsuppressieve geneesmiddelen (RR 0,34; BI95 0,26-0,42).

Presentatie bij opname

Met betrekking tot insulines en orale bloedsuikerverlagende middelen was bij opname de meest voorkomende presentatie van

de bijwerking een niet nader gespecificeerde hypoglykemie (81%) of een hypoglykemisch coma (8%). Voor antineoplastische en immuunsuppressieve geneesmiddelen was de meest voorkomende reden voor ziekenhuisopname koorts (27%) of neutropenie (17%). Obstipatie (29%) of een niet nader gespecificeerde intestinale obstructie (13%) waren de frequentst voorkomende redenen voor ziekenhuisopnames bij opiaatgebruik. Volumedepletie (afname van het extracellulair volume door een verminderde hoeveelheid natrium in het lichaam) (31%) en hypo-osmolaliteit of hyponatriëmie (31%) waren de meest voorkomende redenen voor ziekenhuisopnames door lisdiuretica. Voor hartglycosiden was de frequentst voorkomende presentatie van een bijwerking bij een ziekenhuisopname een intoxicatie (42%), gevolgd door een niet nader gespecificeerde bijwerking (29%). Voor andere antihypertensiva kwamen angio-oedeem (21%) en 'andere gespecificeerde cardiale dysritmieën' (15%) het frequentst voor. Een onbekende complicatie van diabetes (27%) en andere stoornissen van de pancreasexcretie (9%) waren de vaakst voorkomende redenen voor ziekenhuisopnames bij gebruik van glucocorticoiden. Een ongespecificeerde bloeding van het maag-darmkanaal was een regelmatig voorkomende reden voor ziekenhuisopname bij salicylaatgebruik (17%) en middelen gebruikt voor de behandeling van reuma (9%). Een andere vaak voorkomende reden van opname voor een bijwerking van deze middelen was een chronisch, of ongespecificeerd maag-ulcus met bloeding (salicylaten: 14%; middelen voor de behandeling van reuma: 11%). Ongespecificeerde bloedingen (22%) en ongespecificeerde bloedingen van het maag-darmkanaal (12%) waren tevens de vaakst voorkomende oorzaken voor ziekenhuisopnames bij gebruik van anticoagulantia.

Beschouwing

In deze studie werd 1,3% van alle ziekenhuisopnames toegeschreven aan het optreden van een geneesmiddelbijwerking. Dit percentage is lager dan de percentages die gevonden zijn in andere studies [2, 5, 15-17]. Er is in deze studie waarschijnlijk sprake van een onderschatting van het aantal ziekenhuisopnames door bijwerkingen. Te verwachten valt dat deze onderschatting niet verschillend is in de onderzochte categorieën en dat deze derhalve de vergelijkingen voor het geslacht en de verschillende leeftijdsgroepen niet beïnvloed zal hebben.

Onderrapportage

In een eerdere studie werd beschreven dat onderrapportage van ziekenhuisopnames door opgetreden bijwerkingen aanzienlijk is [18]. Daarnaast is misclassificatie waarschijnlijk, omdat niet alle bijwerkingen herkend en vermeld zullen worden in ontslagbrieven. De ICD-9-codes worden weliswaar onafhankelijk van de blootstelling aan geneesmiddelen toegekend, maar desalniettemin zou het kunnen voorkomen dat bepaalde typen bijwerkingen gemakkelijker herkend worden. Als dit met name voorkomt bij ernstigere bijwerkingen zou dit kunnen resulteren in vertekening van de risicoschattingen.

Hoger risico bij 75-plussers

Net als eerder beschreven in andere studies, zien ook wij dat een hogere leeftijd is gerelateerd met een verhoogd risico op een

70-74		≥ 75	
IR	RR (BI95)	IR	RR (BI95)
21	1,63 (1,54-1,73)	28	2,20 (2,12-2,28)
258	1,02 (0,95-1,10)	86	0,34 (0,26-0,42)
10	2,18 (2,02-2,35)	16	3,53 (3,39-3,66)
16	1,37 (1,16-1,59)	15	1,24 (1,06-1,42)
4	1,52 (1,33-1,71)	4	1,70 (1,54-1,86)
7	1,66 (1,49-1,84)	10	2,19 (2,06-2,33)
25	1,84 (1,48-2,20)	20	1,45 (1,13-1,78)
14	1,89 (1,65-2,14)	13	1,88 (1,68-2,08)
63	1,44 (1,18-1,69)	58	1,32 (1,10-1,54)
12	1,37 (1,10-1,64)	11	1,20 (0,97-1,42)

ziekenhuisopname door het optreden van een bijwerking [19]. Daarnaast is het risico voor vrouwen ook in deze studie hoger dan bij mannen [20]. Wanneer we in onze analyse rekening houden met het aantal afgeleverde geneesmiddelen per leeftijdscategorie, dan hebben ouderen ≥ 75 jaar een significant verhoogd risico op een ziekenhuisopname door het optreden van een bijwerking bij gebruik van anticoagulantia, insulines en orale bloedsuikerverlagende middelen, salicylaten en middelen die gebruikt worden bij de behandeling van reuma.

Ouderen van ≥ 75 jaar hadden echter een verlaagd risico op ziekenhuisopname door bijwerkingen bij gebruik van antineoplastische en immuunsuppressieve geneesmiddelen. Dit verlaagde risico zou kunnen worden verklaard door het frequenter voorkomen van comorbiditeiten bij oudere patiënten die gediagnosticeerd worden met kanker. De codering van deze comorbiditeiten zou prioriteit kunnen hebben boven het coderen van bijwerkingen van geneesmiddelen. Ook lijkt het mogelijk dat bijwerkingen bij deze geneesmiddelen zo veel voorkomen dat aparte LMR-codering niet langer noodzakelijk wordt gevonden, mede gezien de noodzaak voor bezuinigingen op administratieve handelingen.

Top 10 geneesmiddelen

De 10 geneesmiddelen die het frequentst gerelateerd werden met ziekenhuisopnames waren anticoagulantia, antineoplastische en immuunsuppressieve geneesmiddelen, insulines en orale bloedsuikerverlagende middelen, lisdiuretica, salicylaten, middelen gebruikt voor de behandeling van reuma, hartglycosiden, opiaten, andere antihypertensiva en glucocorticoïden; deze kwamen overeen met de geneesmiddelen die genoemd worden in andere studies [18, 21-23]. Een voordeel van LMR-gegevens is de grote omvang van de registratie, waardoor alle opnames in Nederlandse ziekenhuizen in de periode 2000-2005 gebruikt konden worden voor de analyses. Als gevolg van de opzet van de studie waren we daarentegen niet in staat om per opname na te gaan aan welk individueel geneesmiddel de vermoedelijke bijwerking werd toegeschreven, omdat de ICD-codering hiervoor te grof is. Daarnaast kunnen onze resultaten ook vertekend zijn door polyfarmacie en comorbiditeiten, factoren die wij eveneens niet mee konden nemen in onze analyses. Polyfarmacie komt vaak voor bij oudere patiënten en het zou kunnen dat de bijwerking veroorzaakt werd door een interactie, of dat een ander geneesmiddel de reactie veroorzaakte [6, 7].

Uit een eerdere meta-analyse van observationele studies naar ziekenhuisopnames ten gevolge van bijwerkingen van geneesmiddelen werd geconcludeerd dat het mogelijk leek een groot deel van dergelijke ziekenhuisopnames te voorkomen [2]. Onder andere naar aanleiding van dit stuk stelde het ministerie van VWS in 2007 een multidisciplinaire expertgroep Medicatieveiligheid in, die als opdracht kreeg om een nader advies uit te brengen over concrete interventies die op korte termijn tot verbeteringen zouden kunnen leiden in de medicatieveiligheid bij de extramurale toepassing van de hierboven benoemde geneesmiddelgroepen (het HARM-WRESTLING-rapport).

Conclusie

Personen van 75 jaar en ouder hebben een verhoogd risico op een

aan een bijwerking toegeschreven ziekenhuisopname. Omdat het aantal 65-plussers in Nederland van 2,4 miljoen in 2010 zal groeien naar 4,6 miljoen in 2040 [10], is het van groot belang om het veilig gebruik van geneesmiddelen in deze kwetsbare groep patiënten meer aandacht te geven. De aandacht zou met name uit moeten gaan naar de geneesmiddelen die regelmatig problemen geven, zoals anticoagulantia, salicylaten, bloedsuikerverlagende medicatie, opiaten, hartglycosiden en diuretica. Een goede samenwerking tussen voorschrijvers en afleveraars moet dit probleem kunnen doen verminderen. Daarnaast onderstrepen wij nogmaals het belang van de concrete interventies die geadviseerd worden in het HARM-WRESTLING-rapport zoals dit in 2009 werd uitgebracht door het ministerie van VWS [24].

Dit werk is mede mogelijk gemaakt door een subsidie van ZonMw.

LITERATUUR

- 1 Volume 9A of the rules governing medicinal products in the European Union. 2008 sep. http://ec.europa.eu/health/files/eudralex/vol-9/pdf/vol9a_09-2008_en.pdf. Geraadpleegd 2011 okt 24.
- 2 Beijer HJ, de Blaey CJ. Hospitalisations caused by adverse drug reactions (ADR): a meta-analysis of observational studies. *Pharm World Sci.* 2002;24:46-54.
- 3 Burgess CL, Holman CD, Satti AG. Adverse drug reactions in older Australians, 1981-2002. *Med J Aust.* 2005;182:267-70.
- 4 Onder G, Pedone C, Landi F, et al. Adverse drug reactions as cause of hospital admissions: results from the Italian Group of Pharmacoepidemiology in the Elderly (GIFA). *J Am Geriatr Soc.* 2002;50:1962-8.
- 5 van der Hooft CS, Sturkenboom MC, van Grootheest K, et al. Adverse drug reaction-related hospitalisations: a nationwide study in the Netherlands. *Drug Saf.* 2006;29:161-8.
- 6 Carbonin P, Pahor M, Bernabei R, et al. Is age an independent risk factor of adverse drug reactions in hospitalized medical patients? *J Am Geriatr Soc.* 1991;39:1093-9.
- 7 Trifiro G, Spina E. Age-related changes in pharmacodynamics: focus on drugs acting on central nervous and cardiovascular systems. *Curr Drug Metab.* 2011;12:611-20.
- 8 Stricker BH, Psaty BM. Detection, verification, and quantification of adverse drug reactions. *BMJ.* 2004;329:44-7.
- 9 Life expectancy at birth > total population (2008) by country. NationMaster.com. www.nationmaster.com/graph/hea_lif_exp_at_bir_tot_pop-life-expectancy-birth-total-population&date=2008. Geraadpleegd 2011 apr 1.
- 10 van Duin C, Garssen J. Bevolkingsprognose 2010-2060: sterkere vergrijzing, langere levensduur; bevolkingstrends 1e kwartaal 2011. Den Haag/Heerlen: Centraal Bureau voor de Statistiek; 2011. www.cbs.nl/NR/rdonlyres/389D62E2-7205-42C3-956F-33E17CFE6433/0/2011k1b15p16art.pdf. Geraadpleegd 2011 apr 1.
- 11 Hartholt KA, van der Velde N, Looman CW, et al. Adverse drug reactions related hospital admissions in persons aged 60 years and over, the Netherlands, 1981-2007: less rapid increase, different drugs. *PLoS ONE.* 2010;5:e13977.
- 12 Landelijke Medische Registratie (LMR). DBC Informatie Systeem 2000-2005. Leidschendam: Stichting Wetenschappelijk Onderzoek Verkeersveiligheid. www.swov.nl/NL/Research/cijfers/Toelichting-gegevensbronnen/LMR.html. Geraadpleegd 2010 jan 1.
- 13 Bevolking; geslacht, leeftijd en burgerlijke staat, 1 januari; 2000-2005. Den Haag/Heerlen: Centraal Bureau voor de Statistiek. <http://statline.cbs.nl/StatWeb/publication/?VW=T&DM=SLNL&PA=7461BEV&D1=0&D2=1-2&D3=112-120&D4=50-55&HD=111021-1420&HDR=T,G3&STB=G1,G2>. Geraadpleegd 2010 nov 1.
- 14 Ruiter R, Visser LE, Rodenburg EM, Trifiro G, Ziere G, Stricker BH. Adverse drug reaction-related hospitalizations in persons aged 55 years and over: a population-based study in The Netherlands. *Drugs Aging.* 2012;29:225-32.

- 15 Leendertse AJ, Egberts AC, Stoker LJ, van den Bemt PM; HARM Study Group. Frequency of and risk factors for preventable medication-related hospital admissions in the Netherlands. *Arch Intern Med.* 2008;168:1890-6.
- 16 Lazarou J, Pomeranz BH, Corey PN. Incidence of adverse drug reactions in hospitalized patients: a meta-analysis of prospective studies. *JAMA.* 1998;279:1200-5.
- 17 Pirmohamed M, James S, Meakin S, et al. Adverse drug reactions as cause of admission to hospital: prospective analysis of 18 820 patients. *BMJ.* 2004;329:15-9.
- 18 van der Hooft CS, Dieleman JP, Siemes C, et al. Adverse drug reaction-related hospitalisations: a population-based cohort study. *Pharmacoepidemiol Drug Saf.* 2008;17:365-71.
- 19 Routledge PA, O'Mahony MS, Woodhouse KW. Adverse drug reactions in elderly patients. *Br J Clin Pharmacol.* 2004;57:121-6.
- 20 Zopf Y, Rabe C, Neubert A, et al. Women encounter ADRs more often than do men. *Eur J Clin Pharmacol.* 2008;64:999-1004.
- 21 Howard RL, Avery AJ, Slavenburg S, et al. Which drugs cause preventable admissions to hospital? A systematic review. *Br J Clin Pharmacol.* 2007;63:136-47.
- 22 Schneeweiss S, Hasford J, Gottler M, et al. Admissions caused by adverse drug events to internal medicine and emergency departments in hospitals: a longitudinal population-based study. *Eur J Clin Pharmacol.* 2002;58:285-91.
- 23 Wiffen P, Gill M, Edwards J, Moore A. Adverse drug reactions in hospital patients. *Bandolier Extra.* 2002 jun. www.medicine.ox.ac.uk/bandolier/Extraforbando/ADRPM.pdf. Geraadpleegd 2011 apr 1.
- 24 Expertgroep Medicatieveiligheid. HARM-WRESTLING. Een voorstel van de Expertgroep Medicatieveiligheid m.b.t. concrete interventies die de extramurale medicatieveiligheid op korte termijn kunnen verbeteren. Den Haag: Ministerie van Volksgezondheid, Welzijn en Sport; 2009. www.knmp.nl/downloads/medicijnen-zorgverlening/medicatieveiligheid/harmwrestlingrapportdefnov2009.pdf. Geraadpleegd 2010 jan 1.

Interventies voor optimalisering van polyfarmacie bij ouderen

André Wieringa

Suboptimale polyfarmacie is een belangrijk probleem bij ouderen en is geassocieerd met negatieve gezondheidsuitkomsten. Interventies ter verbetering van het medicatiegebruik zouden tot gezondheidswinst kunnen leiden. In dit overzichtsartikel is gekeken welke interventies (alleen of in combinatie) effectief zijn ter verbetering van het medicatiegebruik en ter vermindering van medicatiegerelateerde problemen bij 65-plussers met polyfarmacie.

In dit Cochrane review werden tien studies geïncludeerd, met in totaal 21.911 patiënten uit huisartsenpraktijken, verpleeg- en ziekenhuizen. Een gevalideerde scorelijst moest zijn toegepast ter beoordeling van de polyfarmacie, bijvoorbeeld de *medication appropriateness index (MAI)*. In negen studies werden meerdere interventies op het gebied van farmaceutische zorg toegepast en in één studie werd het effect van geautomatiseerde beslissings-ondersteuning onderzocht.

Na het combineren van vijf studies werd, na interventie, een gemiddelde reductie in de MAI-score gezien van -3,88 (95%-betrouwbaarheidsinterval -5,40- -2,35). De resultaten met betrek-

king tot ziekenhuisopnames waren tegenstrijdig (vier studies). Het aantal medicatiegerelateerde problemen nam significant af met 35% (drie studies). De onderzoekers concluderen dat het effect van de interventies op klinische eindpunten, zoals ziekenhuisopnames, nog onduidelijk is, maar dat het aantal verkeerd voorgeschreven recepten en medicatiegerelateerde problemen afneemt. Hoewel in dit onderzoek niet duidelijk wordt welke interventie leidt tot minder medicatiegerelateerde problemen, laat dit onderzoek wel zien dat winst is te behalen in de farmaceutische zorg van ouderen met polyfarmacie. De apotheker kan zijn bijdrage hieraan leveren door de richtlijn polyfarmacie (in multidisciplinair verband) toe te passen om het aantal medicatiegerelateerde problemen te verminderen.

Patterson SM, Hughes C, Kerse N, Cardwell CR, Bradley MC. Interventions to improve the appropriate use of polypharmacy for older people. *Cochrane Database Syst Rev.* 2012 mei 16;5:CD008165.

Wieringa A. Interventies voor optimalisering van polyfarmacie bij ouderen. *PW Wetenschappelijk Platform.* 2013;7:e1321.