

Alertheid nodig bij medicatie voor oudere patiënten

Geneesmiddelinformatie voor het rationeel voorschrijven aan ouderen is slechts beperkt beschikbaar. Dat komt enerzijds doordat resultaten uit klinische onderzoeken niet altijd representatief zijn voor de oudere, vaak kwetsbare patiënt. Anderzijds ontbreekt relevante informatie over ouderen vaak in de bronnen die bestemd zijn voor artsen en apothekers.

Auteurs **E. Beers,**
A.C.G. Egberts,
H.G.M. Leufkens
en **P.A.F. Jansen**

Een geneesmiddel wordt op rationele wijze voorgeschreven en afgeleverd als de voordelen worden afgewogen tegen de risico's voor de individuele patiënt [1]. Bij deze afweging is het meestal niet helemaal zeker wat het effect voor die patiënt zal zijn. De uitdaging is bij ouderen nog groter dan bij jongere volwassenen, omdat mensen van 65 jaar en ouder, en voornamelijk die van boven de 75 jaar, een groter risico lopen op het ervaren van bijwerkingen.

Om een zo goed mogelijke afweging te kunnen maken, hebben zorgverleners geneesmiddelinformatie nodig die toepasbaar is op de oudere patiënt. Artsen raadplegen hiervoor vaak het *Farmacotherapeutisch Kompas*; apothekers hebben hiervoor de Kennisbank van de KNMP. De inhoud van dergelijke bronnen is in belangrijke mate gebaseerd op de samenvatting van de pro-

ductkenmerken, de *summary of product characteristics* (SmPC) (figuur op pagina 13). Deze samenvatting van het registratiedossier geldt als de officiële productinformatie voor dagelijks gebruik door zorgverleners [2].

Lange tijd namen ouderen nauwelijks deel aan klinische onderzoeken. Om de informatie over ouderen te verbeteren, hebben de registratie-autoriteiten en de farmaceutische industrieën van Europa, de Verenigde Staten en Japan in 1994 een richtlijn opgesteld. Deze ICH E7-richtlijn beschrijft welke informatie over ouderen beschikbaar moet zijn voordat een geneesmiddel wordt toegelaten tot de markt, en welke informatie na registratie moet worden verzameld [3].

We onderzochten de beschikbaarheid en de toepasbaarheid van informatie die zorgverleners ondersteunt bij het rationeel voorschrijven en afleveren van geneesmiddelen aan oudere patiënten. Ook analyseerden we of de informatie uit de dagelijkse praktijk overeenkomt met de kennis die is opgedaan tijdens de klinische studies.

Beschikbaarheid

In de eerste plaats bestudeerden we de deelname van ouderen aan klinische onderzoeken voor de registratie van recent goedgekeurde geneesmiddelen [4]. Daarbij bleek dat in studies van geneesmiddelen voor ziekten die voorkomen bij jongere én oudere volwassenen, een onaanvaardbaar laag percentage ouderen was onderzocht: 9% was

Op 14 april 2014 promoveerde Erna Beers, arts-klinisch farmacoloog, e.beers@umcutrecht.nl, in Utrecht op het proefschrift *Information for rational drug prescribing to older people: availability and applicability*. Promotoren waren prof. dr. A.C.G. Egberts en prof. dr. H.G.M. Leufkens, copromotor was dr. P.A.F. Jansen. De auteurs zijn verbonden aan het Expertisecentrum Pharmacotherapie bij Ouderen (EPHOR), afdeling Geriatrie, UMC Utrecht (EB, ACGE, PAFJ), aan de Afdeling Klinische Farmacie, UMC Utrecht (ACGE), aan de Afdeling Farmaco-epidemiologie en Klinische Farmacologie, Utrecht Institute for Pharmaceutical Sciences (UIPS), Universiteit Utrecht (ACGE, HGML) en aan het College ter Beoordeling van Geneesmiddelen, Utrecht (HGML, PAFJ).

minimaal 65 jaar en slechts 1% was 75 jaar of ouder. Deze percentages liggen veel lager dan het aandeel ouderen die lijden aan deze ziekten in de dagelijkse praktijk. In studies van geneesmiddelen voor ziekten die vooral op oudere leeftijd voorkomen, was het percentage ouderen voor een aantal geneesmiddelen voldoende. Toch zorgden de exclusiecriteria ervoor dat de onderzoekspopulatie niet representatief was voor de groep oudere patiënten in de klinische praktijk. Dit heeft gevolgen voor de relevantie van de informatie over ouderen voor zorgverleners in de dagelijkse situatie.

Daarom onderzochten we de beschikbaarheid van informatie over ouderen in de SmPC's van 53 recent geregistreerde geneesmiddelen voor aandoeningen die frequent voorkomen bij ouderen [5]. We analyseerden *European public assessment reports* (EPAR's) en vergeleken ze met de SmPC's. Het EPAR kan worden beschouwd als het openbare document dat het dichtst bij het registratiedossier ligt. De SmPC's blijken, in vergelijking met de EPAR's, relatief weinig informatie over ouderen te bevatten: 56% tegen 79% van de punten die in de ICH E7-richtlijn worden genoemd. Daardoor is niet duidelijk of de beschreven effectiviteit en bijwerkingen van toepassing zijn op oudere patiënten. De SmPC is de officiële productinformatie en is bedoeld voor dagelijks gebruik. Deze zou dus meer informatie over ouderen moeten bevatten. Dit geldt te meer omdat handboeken zijn gebaseerd op deze SmPC's. De aanwezigheid van geneesmiddelinformatie over ouderen in dergelijke handboeken onderzochten we ook. Daarnaast keken we naar de praktische toepasbaarheid van de aanwezige informatie over ouderen. Immers, uitspraken als "Voorzichtigheid is geboden bij ouderen" bieden geen houvast. We onderzochten het *Farmacotherapeutisch Kompas*, de Duitse *Rote Liste*, het Belgische *Repertorium*, het *British National Formulary* en de Amerikaanse *Physician's Desk Reference* (PDR) op de beschikbaarheid en toepasbaarheid van informatie over ouderen bij 35 recent geregistreerde geneesmiddelen. In totaal was 19% van de informatie over ouderen zoals aangegeven in de ICH E7-richtlijn aanwezig en praktisch toepasbaar. Van de Europese handboeken bevatte het *Farmaco-*

therapeutisch Kompas de meeste informatie. De PDR bevatte verreweg de meeste informatie, omdat een korte samenvatting en de Amerikaanse SmPC samen in de PDR aanwezig waren.

Toepasbaarheid

Evidence vanuit de praktijk vormt een aanvulling op de kennis die is verzameld voordat een geneesmiddel tot de markt wordt toegelaten. In de *UK Clinical Practice Research Datalink* (CPRD) onderzochten we het risico op bloeding, ulcus of perforatie van de bovenste tractus digestivus bij ouderen van 65-74 jaar en bij ouderen van 75 jaar en ouder tijdens NSAID-gebruik. De incidentie van de onderzochte bijwerkingen was het hoogst bij het eerste recept en bij patiënten die gedurende minder dan zes maanden dagelijks een NSAID gebruikten. Er was geen duidelijk verschil in incidentie tussen dege-

DE ONDERZOEKSPOPULATIE IS NIET REPRESENTATIEF VOOR DE OUDERE PATIËNTEN IN DE PRAKTIJK

HET ACTIEF NAVRAGEN VAN PRAKTISCHE GEBRUIKSPROBLEMEN ZOU STANDAARDZORG MOETEN ZIJN VOOR ELK APOTHEEKTEAM.

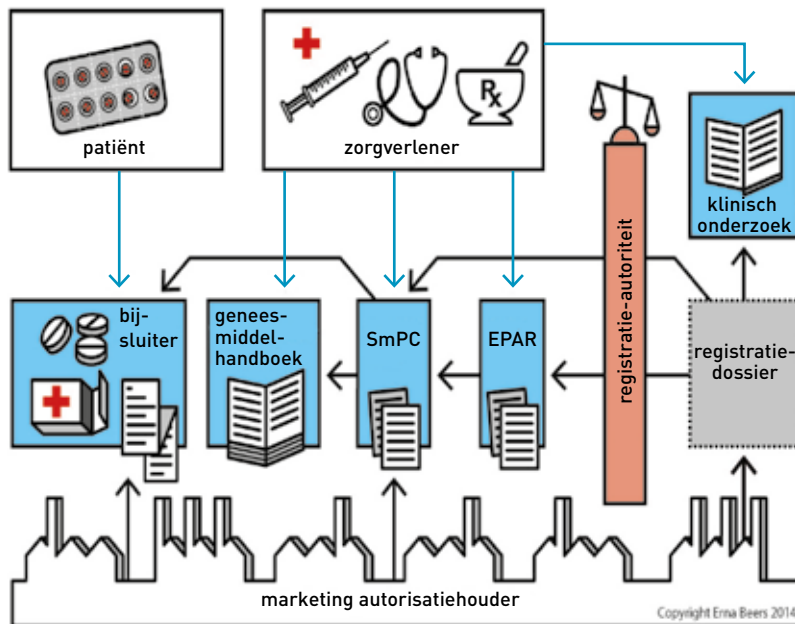


Foto Studio Oostrum

nen die een coxib dan wel een andere NSAID gebruikten. De incidentie was bij patiënten van 75 jaar en ouder hoger dan bij ouderen van 65-74 jaar. Risico's op bijwerkingen in de dagelijkse praktijk kunnen dus anders zijn dan de risico's die gevonden worden in onderzoekspopulaties.

De waarde van het melden van mogelijke bijwerkingen na registratie werd geïllustreerd aan de hand van vier casus van hyponatriëmie en het *syndrome of inappropriate anti-diuretic hormone secretion* (SIADH) tijdens gebruik van valproaat [6]. Deze casus, samen met de casus die waren gemeld bij de Wereldgezondheidsorganisatie (WHO), maakten het waarschijnlijk dat hier sprake was van een, tot dan toe, onbekende bijwerking.

In de dagelijkse praktijk blijkt niet alleen het risico op bijwerkingen bij ouderen anders te zijn dan in de onderzoeken voor registratie. Ook kunnen praktische gebruiksproblemen aan het licht komen. In een kwalitatieve studie keken we welke praktische gebruiksproblemen ouderen ervaren met hun orale medicatie, welke oplossingen zij vinden en of dit in potentie kan leiden tot klinische achteruitgang. De gerapporteerde problemen omvatten moeite met het lezen en begrijpen van de gebruiksinstructies, met het openen van de verpakking, met het uit de binnenverpakking halen, met het delen of oplossen en met het innemen van de medicatie. Tien deelnemers (17%) hadden minimaal één probleem dat, in combinatie met de aanpak die zij daarvoor kozen, zou kunnen leiden tot matige of ernstige klinische achteruitgang. Dit waren onder andere het



EPAR: EUROPEAN PUBLIC ASSESSMENT REPORT; SmPC: SUMMARY OF PRODUCT CHARACTERISTICS. ZWARTE PIJL: DIENST ALS BRON, BLAUWE PIJL: TOEGANG.

innemen van ongelijke delen van niet in gelijke helften gebroken fenprocoumontabletten en het foutief innemen van twee verschillende doseringen van benserazide+levodopa omdat de tabletten op elkaar lijken. De bevindingen benadrukken dat zorgverleners, fabrikanten en registratie-autoriteiten aandacht moeten hebben voor praktische gebruiksproblemen van de oudere patiënt. ■

FIGUUR
BRONNEN MET INFORMATIE
OVER GENEESMIDDELEN

Zie voor de literatuurreferenties de digitale versie van dit artikel op pw.nl.

Belangenverstrengeling en financiële ondersteuning: geen gemeld.

Aanbevelingen voor de dagelijkse apotheekpraktijk

Ervaringen met geneesmiddelen bij ouderen in de dagelijkse praktijk blijken een waardevolle aanvulling te vormen op de kennis die vóór registratie is opgedaan. Implicaties voor apothekers zijn vooral te vinden in alertheid op een rationele afweging van de voordelen en de risico's van geneesmiddelen voor oudere patiënten. De geneesmiddelrapporten van het Expertisecentrum Pharmacotherapie bij Ouderen kunnen hierbij helpen (www.ephor.nl). Een goede communicatie met de behandelend arts en de patiënt of mantelzorgverzorger is van belang. Het actief navragen van praktische problemen tijdens medicatiegebruik en het meedenken over therapeutisch verantwoorde oplossingen zouden standaardzorg moeten zijn voor elk apotheekteam. Ook alertheid op bijwerkingen is van groot belang, inclusief het melden van vermoede bijwerkingen, omdat de kennis over de veiligheid bij gebruik door oudere patiënten verbeterd kan en moet worden.

OPLOSSINGEN
VOOR PRAKTI-
SCHE GEBRUIKS-
PROBLEMEN
KUNNEN LEI-
DEN TOT KLINI-
SCHE ACHTER-
UITGANG

- 1 Aronson JK. Rational prescribing, appropriate prescribing. *Br J Clin Pharmacol.* 2004 mrt;57(3):229-30.
- 2 A guideline on summary of product characteristics (SmPC). Brussel: European Commission; 2009 sep. http://ec.europa.eu/health/files/eudralex/vol-2/c/smcp_guideline_rev2_en.pdf. Geraadpleegd 2013 dec 9.
- 3 ICH Topic E 7. Studies in support of special populations: geriatrics. Step 5. Note for guidance on studies in support of special populations: geriatrics (CPMP/ICH/379/95). London: European Medicines Agency; 1994 mrt. www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2009/09/WC500002875.pdf. Geraadpleegd 2013 jan 25.
- 4 Beers E, Moerkerken DC, Leufkens HGM, Egberts TCG, Jansen PAF. Participation of older people in pre-authorization trials of recently approved medicines. *J Am Geriatr Soc.* Ter perse.
- 5 Beers E, Egberts TC, Leufkens HG, Jansen PA. Information for adequate prescribing to older patients: an evaluation of the product information of 53 recently approved medicines. *Drugs Aging.* 2013 apr;30(4):255-62.
- 6 Beers E, van Puijenbroek EP, Bartelink IH, van der Linden CM, Jansen PA. Syndrome of inappropriate antidiuretic hormone secretion (SIADH) or hyponatraemia associated with valproic acid: four case reports from the Netherlands and a case/non-case analysis of vigibase. *Drug Saf.* 2010 jan 1;33(1):47-55.