

## De Beers-lijst als hulpmiddel om ernstige geneesmiddelbijwerkingen bij ouderen te voorkomen

R.W.Vingerhoets, R.J.van Marum en P.A.F.Jansen\*

- Geneesmiddelbijwerkingen zorgen vooral bij ouderen voor een sterk verhoogd risico op ziekenhuisopname en sterfte.
- De meeste geneesmiddelbijwerkingen zijn vermijdbaar indien het voorschrijfpatroon wordt aangepast.
- Beers et al. hebben een lijst met geneesmiddelen opgesteld die bij ouderen vermeden dienen te worden.
- In Nederland krijgt 20% van de ouderen in de thuissituatie geneesmiddelen die op de zogenaamde Beers-lijst staan.
- Hoewel de Beers-lijst nog niet is aangepast aan de Nederlandse situatie, kan het vermijden van op de lijst vermelde geneesmiddelen het aantal geneesmiddelgerelateerde ziekenhuisopnamen reduceren.
- Er is behoefte aan de ontwikkeling van een sterk verbeterde en in Nederland toepasbare lijst met bij ouderen te vermijden geneesmiddelen.

Ned Tijdschr Geneeskd 2005;149:2099-103

Recent vroeg de Inspectie voor de Gezondheidszorg aandacht voor het groeiende probleem van geneesmiddelbijwerkingen.<sup>1</sup> De inspectie stelt dat honderden mensen per jaar onnodig overlijden door het voorschrijven van medicijnen die schadelijk voor hen zijn. Vooral ouderen vormen hierbij een risicogroep. Op basis van een analyse van het voorschrijfgedrag van 150 huisartsenpraktijken aan de hand van de zogenaamde Beers-lijst komt de inspectie tot de conclusie dat 20% van de ouderen potentieel schadelijke medicatie krijgt voorgeschreven. In dit artikel bespreken wij deze lijst en de mogelijke toepassingen ervan voor de farmacotherapie bij ouderen.

### KWETSBAARHEID VAN OUDEREN

Ouderen zijn waar het effecten en bijwerkingen van geneesmiddelen betreft een kwetsbare groep. Afhankelijk van de gebruikte definities is 6-17% van de ziekenhuisopnamen van ouderen het gevolg van geneesmiddelbijwerkingen.<sup>2-4</sup> Dit zou ten opzichte van jongere patiënten een 4 maal zo

hoog risico betekenen.<sup>3</sup> Daarbij is 70-90% van deze opnamen mogelijk vermijdbaar, tegenover 24% van de opnamen bij jongere patiënten.<sup>2,3</sup> Naast typische, snel te herkennen uitingsvormen van geneesmiddelbijwerkingen zoals bloedingen bij doorgeschoten orale antistolling zijn er ook atypische presentaties zoals vallen, heupfracturen, verwardheid en depressies.<sup>4,5</sup>

Voor het optreden van geneesmiddelbijwerkingen bij ouderen zijn vele factoren met elkaar verantwoordelijk. In de eerste plaats zijn er fysiologische veranderingen, zoals een afname van de nierfunctie en het levermetabolisme en een toename van de vet-waterratio. Daarnaast is er veelal uitgebreide comorbiditeit met – vaak geïndiceerde – polyfarmacie, waardoor de kans op farmacodynamische of -kinetische interacties toeneemt. Zo geven met name geneesmiddelen met anticholinerge of sederende effecten bij ouderen eerder problemen, bijvoorbeeld een delirium, een val of obstipatie.<sup>6</sup>

### BEERS-LIJST

Beers et al. analyseerden in 1991 data betreffende effectiviteit en bijwerkingen van geneesmiddelen bij ouderen. Naar aanleiding daarvan stelden zij een lijst op met geneesmiddelen waarvan een panel van experts vond dat het risico bij gebruik groter was dan het te verwachten klinische voordeel.<sup>7</sup> In 2003 vond de recentste aanpassing van deze zogenaamde Beers-lijst plaats.<sup>8</sup> De lijst is beschreven in 2 tabellen: een tabel met middelen die altijd vermeden moeten worden of waarvan een bepaalde dosering niet overschreden moet worden, en een tabel met middelen die bij bepaalde comor-

\* Namens de Werkgroep Klinische Gerontofarmacologie van de Nederlandse Vereniging voor Klinische Geriatrie, waarvan de leden aan het einde van dit artikel staan vermeld.

TweeSteden ziekenhuis, afd. Geriatrie, Tilburg.  
Hr.R.W.Vingerhoets, klinisch geriater.  
Universitair Medisch Centrum Utrecht, Divisie Interne Geneeskunde en Dermatologie, Zorgeenheid Geriatrie, huispostnr. B05.256, Postbus 85.500, 3508 GA Utrecht.  
Hr.dr.R.J.van Marum, klinisch geriater en klinisch farmacoloog; hr.dr. P.A.F.Jansen, internist-geriater en klinisch farmacoloog.  
Correspondentieadres: hr.dr.R.J.van Marum (r.j.vanmarum@azu.nl).

TABEL 1. Medicamenten en doseringen die volgens de herziene Beers-lijst bij oudere patiënten vermeden moeten worden, onafhankelijk van aandoening of conditie\*\*

te vermijden medicamenten	reden	mate van contra-indicatie
<b>psychofarmaca</b>		
kortwerkende benzodiazepinen (lorazepam (3 mg), oxazepam (60 mg), alprazolam (2 mg), temazepam (15 mg), triazolam (0,25 mg))	de totale dagelijkse dosering dient de genoemde dagdoses in principe niet te overschrijden; door een toegenomen gevoeligheid voor benzodiazepinen bij ouderen zijn bij hen lagere doseringen veelal effectief en ook veiliger	groot
langwerkende benzodiazepinen (chloordiazepoxide, diazepam, clorazepinezuur)	lange halfwaardetijd bij ouderen (vaak meerdere dagen) waardoor verlengde sedatie en verhoogd val- en fractuurrisico; kort- of middellangwerkende benzodiazepinen verdienen de voorkeur	groot
meprobamaat	sterk verslavend en sederend anxiolyticum	groot
doxepine	door sterk anticholinerge en sedatieve eigenschappen zelden het te verkiezen antidepressivum voor de oudere patiënt	groot
amitriptyline	door sterk anticholinerge en sedatieve eigenschappen zelden het te verkiezen antidepressivum voor de oudere patiënt	groot
fluoxetine, dagelijks gebruikt	lange halfwaardetijd met risico op overmatige CZS-stimulatie, slaapstoornissen en agitatie	groot
thioridazine	meer risico op CZS-bijwerkingen en extrapiramidale klachten	groot
amfetamine en andere psycho-stimulantia	risico op afhankelijkheid, hypertensie, angina en myocardinfarct	groot
alle barbituraten (behalve fenobarbital), tenzij voor epileptische aanvallen	ernstig verslavend en meer bijwerkingen dan de meeste andere sederende middelen of hypnotica voor ouderen	groot
<b>analgetica en antirheumatica</b>		
langdurig gebruik van volledige dosering niet-COX-selectieve NSAID's met lange halfwaardetijd (naproxen en piroxicam)	risico op maag-darmbloedingen, nierfalen, hypertensie en hartfalen bij langdurig gebruik in maximale dosering	groot
indometacine	meeste CZS-bijwerkingen van alle NSAID's	groot
pentazocine	meer CZS-bijwerkingen (zoals verwardheid en hallucinaties) dan andere narcotica; zowel agonist als antagonist voor de morfinereceptor	groot
<b>anticholinergica</b>		
oxybutynine	bij werkzame dosis nadelen van sedatie, anticholinerge bijwerkingen en spierzwakte; bij verdraagbare dosis effectiviteit dubieus	groot
<b>hartmiddelen</b>		
disopyramide	van alle antiarrhythmica het meest negatief inotrop (risico op hartfalen) en sterk anticholinerg	groot
amiodaron	gerelateerd aan QT-intervalproblemen en risico op 'torsade de pointes'; gebrek aan effectiviteit bij ouderen	groot
digoxine	maximale dagdosis 0,125 mg (behalve bij atriale aritmieën) wegens risico op intoxicatie bij verminderde renale klaring	klein
dipyridamol	orthostatische hypotensie; dipyridamol met vertraagde afgifte alleen overwegen bij artificiële hartklep	groot
methyl dopa	bradycardie; kan depressie bij ouderen verergeren	groot
nifedipine	gevaar voor hypotensie en obstipatie	groot
clonidine	orthostatische hypotensie en bijwerkingen op het CZS	klein
doxazosine	gevaar voor hypotensie, droge mond en mictieklachten	klein

CZS = centraal zenuwstelsel; COX = cyclo-oxygenase.

\*Alle geneesmiddelen die niet op de Nederlandse markt verkrijgbaar zijn, zijn weggelaten.

†Niet in Nederland geregistreerd, wel als zelfzorgmiddel te koop.

Vervolg tabel 1 zie bl. 2101

VERVOLG TABEL 1. Medicamenten en doseringen die volgens de herziene Beers-lijst bij oudere patiënten vermeden moeten worden, onafhankelijk van aandoening of conditie\*\*

te vermijden medicamenten	reden	mate van contra-indicatie
<b>antihistaminica</b>		
hydroxyzine, cyproheptadine, promethazine, dexchlorfeniramine	vrijwel alle antihistaminica kunnen potente anticholinerge eigenschappen hebben; bij de behandeling van ouderen met allergische reacties verdienen niet-anticholinerge middelen de voorkeur	groot
<b>niet-classificeerbare stoffen</b>		
ergotmesyloïden (codergocrine)	niet effectief in onderzochte doseringen	klein
<b>parkinsonmiddelen</b>		
orfenadrine	meer sedatie en anticholinerge bijwerkingen dan bij veiligere alternatieven	groot
cyclandelata†	gebrek aan effectiviteit	groot
<b>antibacteriële middelen</b>		
nitrofurantoïne	gevaar voor nierfunctiestoornissen; er zijn veiligere alternatieven	groot
<b>geslachtshormonen</b>		
testosteron	risico op prostaathypertrofie en cardiale problemen	groot
oestrogenen (oraal, enkelvoudig preparaat)	bewezen carcinogene effecten op borst en endometrium en gebrek aan cardioprotectieve effecten bij postmenopauzale vrouwen	klein
<b>maag-darmmiddelen</b>		
cimetidine	bijwerkingen op CZS alsmede verwardheid	groot
langdurig gebruik van stimulerende laxeremiddelen (zoals de contactlaxantia bisacodyl en Rhamnus purshiana-preparaat (cascara sagrada))	toename van darmfunctiestoornis; alleen langdurig bij opiaatgebruik	groot
paraffine-emulsie	risico op aspiratie en bijwerkingen	groot
<b>mineralen</b>		
ferrosulfaat > 325 mg/dag	hogere dosis leidt niet tot meer ijzeropname, maar wel tot meer obstipatie	klein

CZS = centraal zenuwstelsel; COX = cyclo-oxygenase.

\*Alle geneesmiddelen die niet op de Nederlandse markt verkrijgbaar zijn, zijn weggelaten.

†Niet in Nederland geregistreerd, wel als zelfzorgmiddel te koop.

biditeit vermeden moeten worden. De tabellen zijn ongeordend, zonder een heldere indeling van geneesmiddelen en risico's. Na vertaling van de lijst zijn verwante geneesmiddelen hier waar mogelijk wel gegroepeerd (tabel 1 en 2).

**Evaluatie van prescripties.** De Beers-lijst wordt regelmatig gebruikt om de prevalentie van ongewenst voorschrijfgedrag van geneesmiddelen bij ouderen te evalueren. Uit een aantal internationale onderzoeken kwamen dezelfde bevindingen als het in Nederland door de inspectie gevonden beeld. Zo tonen meerdere studies aan dat 16-40% van de thuiswonende of in verpleeghuizen opgenomen ouderen één of meerdere potentieel 'verkeerde' middelen krijgt.<sup>9-12</sup> Het betreft dan met name verkeerde pijnmedicatie, ongewenste of te hoog gedoseerde psychofarmaca, zoals diazepam en amitriptyline, en oxybutynine. Gebruik gedurende 2 maanden van medicatie die voorkomt op de Beers-lijst gaat gepaard met een circa 30% verhoogd risico op zieken-

huisopname en sterfte. Langduriger gebruik leidde tot nog hogere ziekenhuisopname- en sterftecijfers.<sup>13</sup>

**Onvolkomenheden.** Bij het gebruik van de Beers-lijst zijn enkele opmerkingen te maken. In de eerste plaats kan discussie bestaan over de inhoud van de lijst. De besluitvorming omtrent het wel of niet plaatsen van een geneesmiddel op de lijst is vaak onduidelijk. Literatuurverwijzingen en een classificatiesysteem voor het niveau van bewijskracht per middel ontbreken. Verder maakt het vermengen van geneesmiddelengroepen en individuele geneesmiddelen de lijst onoverzichtelijk. De Amerikaanse Beers-lijst bevat ook vele geneesmiddelen die niet in Nederland verkrijgbaar zijn. Van de resterende geneesmiddelen wordt ook in Nederland een groot deel weinig gebruikt (zoals barbituraten, orfenadrine, methyldopa, clonidine), zodat slechts een beperkte klinisch relevante groep overblijft (onder andere benzodiazepinen, amitriptyline, nitrofurantine, NSAID's, dipyridamol).

TABEL 2. Medicamenten en doseringen die volgens de herziene Beers-lijst bij oudere patiënten vermeden moeten worden, afhankelijk van aandoening of conditie<sup>e\*\*</sup>

ziekte of probleem	te vermijden medicamenten	reden	ernst
hartfalen	disopyramide en medicatie met een hoge natriumconcentratie (natriumwaterstofcarbonaat, bisfosfonaten, salicylzuur, natriumcitraat, dinatriumwaterstoffosfaat en natriumsulfaat)	negatief inotroop effect met kans op vochtretentie en verergering van hartfalen	hoog
hypertensie	dieetpillen, amfetaminen	kans op bloeddrukverhoging door de sympathicomimetische activiteit	hoog
ulcus van maag of duodenum	NSAID's, acetylsalicylzuur > 325 mg/dag	kans op ontstaan of verergering van ulcera	hoog
epilepsie	clozapine, chloorpromazine, thioridazine, bupropion	kans op verlaging van de drempel voor een epileptisch insult	hoog
stollingsstoornis of gebruik van orale anticoagulantia	acetylsalicylzuur, NSAID's, dipyridamol, clopidogrel	kans op bloeding door verlenging van stollingstijd, verhoging van INR of remming van plaatjesaggregatie	hoog
blaasobstructie	anticholinergica, antihistaminica, gastro-intestinale antispasmodica, spierrelaxantia, oxybutynine, flavoxaat, tolterodine, antidepressiva, decongestiva	kans op retentie door belemmering van urineafvloed	hoog
stressincontinentie	α-blokkers, anticholinergica, tricyclische antidepressiva (imipramine, doxepine, amitriptyline), langwerkende benzodiazepinen	kans op polyurie en verergering van urine-incontinentie	hoog
aritmieën	tricyclische antidepressiva (imipramine, doxepine en amitriptyline)	kans op verergeren van ritmestoornissen en verlen-gen van de QT-tijd	hoog
slapeloosheid	decongestiva, theofylline, methylfenidaat, MAO-remmers	risico's door stimulerende effecten op CZS	hoog
ziekte van Parkinson	metoclopramide, klassieke antipsychotica	risico's door antidopaminerge en cholinerge effecten	hoog
cognitieve achteruitgang	barbituraten, anticholinergica, antispasmodica, spierrelaxantia, methylfenidaat	risico's door bijwerkingen op het CZS	hoog
depressie	langdurig benzodiazepinegebruik, sympathicolytica (methyldopa)	kans op verergering of ontstaan van depressie	hoog
anorexie en ondervoeding	amfetaminen (methylfenidaat), fluoxetine	risico's door eetlustremmende invloed	hoog
syncope of vallen	kort- tot middellangwerkende benzodiazepinen, tricyclische antidepressiva (imipramine, doxepine, amitriptyline)	kans op ataxie, verminderde psychomotorische functie, syncope en vallen	hoog
COPD	langwerkende benzodiazepinen (chloordiazepoxide, diazepam, chlorazepinezuur), β-blokkers (propranolol)	negatieve effecten op CZS met risico op ontstaan of exacerbatie van een ademhalingsdepressie	hoog
SIADH/hyponatriëmie	serotonineheropnameremmers	kans op ontstaan of verergering van SIADH	laag
obesitas	olanzapine	kans op toename van eetlust en gewicht	laag
chronische obstipatie	calciumblokkers, anticholinergica en tricyclische antidepressiva (imipramine, doxepine en amitriptyline)	kans op verergering van obstipatie	laag

INR = 'international normalized ratio'; MAO = monoamineoxidase; CZS = centraal zenuwstelsel; COPD = chronische obstructieve longziekte; SIADH = syndroom van onaangepaste secretie van antidiuretisch hormoon.

\*Alle geneesmiddelen die niet op de Nederlandse markt verkrijgbaar zijn, zijn weggelaten.

**Bruikbaarheid.** Een risico van strikte hantering van de Beers-lijst is onderbehandeling, in de ouderengeneeskunde eveneens een groot probleem.<sup>14</sup> Soms is het gebruik van bepaalde in de lijst genoemde geneesmiddelen noodzakelijk, ondanks relatieve contra-indicaties. Een ander risico kan liggen in de onjuiste overtuiging dat middelen die niet in de lijst zijn opgenomen veilig gegeven kunnen worden bij ouderen. Zo worden bijvoorbeeld atypische antipsychotica niet in de lijst genoemd, terwijl de risico's ook hiervan groot zijn, juist bij ouderen en bij bepaalde aandoeningen; te denken valt aan patiënten met de ziekte van Parkinson of demantie en aan risico's op extrapiramidale verschijnselen, maligne neurolepticasyndroom, sedatie, cardiale geleidingsstoornissen en beroerte.

Juist vanwege deze individuele afwegingen mag de Beers-lijst niet zonder meer gebruikt worden als onderzoeksinstrument om daarmee aan de hand van apotheekgegevens vast te stellen hoeveel inadequate medicatie wordt voorgeschreven. Wel is de lijst bruikbaar als hulpmiddel om kritisch de medicatie (lijst) van oudere patiënten te beoordelen. Vermijden van de afgeraden geneesmiddelen of doseringen en eventueel vervanging door veiligere alternatieven (minder sederend, minder anticholinerg, minder invloed op of van de nierfunctie) kan het aantal geneesmiddelgerelateerde ziekenhuisopnamen helpen terugdringen. Daarnaast moeten artsen ook bij het voorschrijven van geneesmiddelen die niet op de Beers-lijst staan, zich altijd bewust zijn van de invloed van mogelijk veranderde farmacokinetische en -dynamische parameters bij ouderen en de gevolgen hiervan voor de kans op bijwerkingen.

Het is noodzakelijk om snel te komen tot een verdere aanpassing van de Beers-lijst aan de Nederlandse situatie, waarbij zowel de relatie tussen de afzonderlijke medicamenten op de lijst en morbiditeit en sterfte moet worden onderzocht alsook de vraag of implementatie van de Beers-lijst in de farmaceutische zorg daadwerkelijk leidt tot minder geneesmiddelbijwerkingen. Het is verder wenselijk dat aandacht wordt besteed aan het opstellen van een lijst met veiligere alternatieven.

Leden van de werkgroep Klinische Gerontofarmacologie van de Nederlandse Vereniging voor Klinische Geriatrie zijn: dr.T.J.van der Cammen, E.J.M.van Melick en C.K.Mannesse, internisten-klinisch geriater; dr. P.A.F.Jansen, internist-geriater en klinisch farmacoloog; O.J.de Vries, C.Schölzel-Dorenbos en R.W.Vingerhoets, klinisch geriater; dr.R.J.van Marum, klinisch geriater en klinisch farmacoloog; W.Knol, arts; prof. dr.P.G.A.M.de Smet, apotheker en klinisch farmacoloog.

Belangenconflict: geen gemeld. Financiële ondersteuning: geen gemeld.

Aanvaard op 6 juni 2005

## Literatuur

- 1 Staat van de Gezondheidszorg 2004. Patiëntveiligheid: de toepassing van geneesmiddelen en medische hulpmiddelen in zorginstellingen en thuis. Den Haag: Inspectie voor de Gezondheidszorg; 2004.
- 2 Pirmohamed M, James S, Meakin S, Green C, Scott AK, Walley TJ, et al. Adverse drug reactions as cause of admission to hospital: prospective analysis of 18 820 patients. *BMJ* 2004;329:15-9.
- 3 Beijer HJ, Blaeij CJ de. Hospitalisations caused by adverse drug reactions (ADR): a meta-analysis of observational studies. *Pharm World Sci* 2002;24:46-54.
- 4 Mannesse CK, Derkx FH, Ridder MA de, Man in 't Veld AJ, Cammen TJ van der. Contribution of adverse drug reactions to hospital admission of older patients. *Age Ageing* 2000;29:35-9.
- 5 Kraaij DJ van, Haagsma CJ, Go IH, Gribnau FW. Drug use and adverse drug reactions in 105 elderly patients admitted to a general medical ward. *Neth J Med* 1994;44:166-73.
- 6 Jansen PAF. Valkuilen bij medicatiegebruik door ouderen. *Gebu* 2000;34:53-9.
- 7 Beers MH, Ouslander JG, Rollinger I, Reuben DB, Brooks J, Beck JC. Explicit criteria for determining inappropriate medication use in nursing home residents. UCLA Division of Geriatric Medicine. *Arch Intern Med* 1991;151:1825-32.
- 8 Fick DM, Cooper JW, Wade WE, Waller JL, Maclean JR, Beers MH. Updating the Beers criteria for potentially inappropriate medication use in older adults: results of a US consensus panel of experts. *Arch Intern Med* 2003;163:2716-24.
- 9 Curtis LH, Ostbye T, Sendersky V, Hutchison S, Dans PE, Wright A, et al. Inappropriate prescribing for elderly Americans in a large outpatient population. *Arch Intern Med* 2004;164:1621-5.
- 10 Gouling MR. Inappropriate medication prescribing for elderly ambulatory care patients. *Arch Intern Med* 2004;164:305-12.
- 11 Stuart B, Kamal-Bahl S, Briesacher B, Lee E, Doshi J, Zuckerman IH, et al. Trends in the prescription of inappropriate drugs for the elderly between 1995 and 1999. *Am J Geriatr Pharmacother* 2003;1:61-74.
- 12 Sloane PD, Zimmerman S, Brown LC, Ives TJ, Walsh JF. Inappropriate medication prescribing in residential care/assisted living facilities. *J Am Geriatr Soc* 2002;50:1001-11.
- 13 Lau DT, Kasper JD, Potter DEB, Lyles A, Bennett RG. Hospitalization and death associated with potentially inappropriate medication prescriptions among elderly nursing home residents. *Arch Intern Med* 2005;165:68-74.
- 14 Higashi T, Shekelle PG, Solomon DH, Knight EL, Roth C, Chang JT, et al. The quality of pharmacologic care for vulnerable older patients. *Ann Intern Med* 2004;140:714-20.

## Abstract

### The Beers list as an aid to prevent adverse drug reactions in elderly patients

- Elderly patients are highly susceptible for developing adverse drug reactions (ADR) that can lead to hospitalisation or death.
- Most of these ADR can be prevented if doctors adjust their prescriptions.
- Beers et al. have developed a list of drugs that should not be prescribed to elderly patients since they are known for their association with serious ADR.
- In the Netherlands, 20% of elderly patients receive drugs that are in the so-called Beers list.
- Although the Beers list has not been adjusted to the Dutch situation, avoidance of these drugs may reduce drug-related hospital admittance.
- Development of an improved list of drugs that should not be prescribed to elderly patients is needed that is applicable to the Netherlands.

*Ned Tijdschr Geneeskd* 2005;149:2099-103