

# Associatie tussen antipsychoticagebruik en hypoglykemie bij oudere patiënten met diabetes mellitus

K. van Keulen<sup>abc\*</sup>, P.D. van der Linden<sup>a</sup>, P.C. Souverein<sup>c</sup>, E.R. Heerdink<sup>bc</sup>, A.C.G. Egberts<sup>bc</sup> en W. Knol<sup>d</sup>

<sup>a</sup> Afdeling Klinische Farmacie, Tergooi, Hilversum.

<sup>b</sup> Afdeling Klinische Farmacie, Universitair Medisch Centrum Utrecht.

<sup>c</sup> Afdeling Farmaco-epidemiologie en Klinische Farmacologie, Universiteit Utrecht.

<sup>d</sup> Afdeling Geriatrie en Expertise Centrum Pharmacotherapie bij Ouderen (EPHOR), Universitair Medisch Centrum Utrecht.

\* Correspondentie: kvankeulen@tergooi.nl.

## Kernpunten

- Onderzoek naar het optreden van hypoglykemieën tijdens antipsychoticagebruik ontbreekt.
- Van een cohort oudere patiënten met diabetes werd 1,2% opgenomen in het ziekenhuis wegens een hypoglykemie.
- Antipsychoticagebruik werd geassocieerd met een verhoogd risico op een ziekenhuisopname wegens hypoglykemie, met name in de eerste 30 dagen van de antipsychoticabehandeling en bij hogere doseringen.
- Mogelijk is extra bloedglucosemonitoring nodig bij starten en staken van een antipsychoticabehandeling.

## Inleiding

Antipsychotica worden vaak voorgeschreven aan ouderen voor de behandeling van hinderlijke psychotische symptomen bij dementie, schizofrenie en delier [1]. Bij volwassenen met schizofrenie is verslechtering van glucose-regulatie bij diabetes mellitus (DM) gerapporteerd tijdens de antipsychoticabehandeling [2], evenals een verhoogd risico op het ontstaan van DM [3]. Bij ouderen is het risico op DM tijdens antipsychoticagebruik onduidelijk. Mathys e.a. vonden bij 10% een verhoogde nachterglucosewaarde [4], terwijl Zheng e.a. geen associatie konden aantonen [5]. Antipsychoticagebruik bij ouderen is geassocieerd met een verhoogd risico op een hyperglykemie [6, 7]. Het optreden van hypoglykemie tijdens antipsychoticagebruik bij ouderen wordt slechts in drie *case reports* beschreven [8-10]. Het mechanisme is onbekend. Bij ouderen is DM een veel voorkomende aandoening en is de prevalentie van antipsychoticagebruik hoog. Des te opmerkelijker is het dat onderzoek naar het optreden van hypoglykemieën tijdens antipsychoticagebruik bij ouderen ontbreekt.

Het doel van dit onderzoek is het bestuderen van het risico op een ziekenhuisopname vanwege hypoglykemie

## ABSTRACT

*Association between antipsychotics use and hypoglycaemia in older patients with diabetes mellitus*

### OBJECTIVE

To investigate the association between the use of antipsychotic drugs and hypoglycaemia requiring hospital admission in older diabetic patients.

### DESIGN

Nested case-control study.

### METHODS

In PHARMO Record Linkage System a cohort of 68.314 patients over 65 years with diabetes was constructed. Cases were patients from the study cohort with a first hospitalization for hypoglycaemia. Up to five controls were selected. Exposure to antipsychotic drugs was the primary determinant of interest. Logistic regression analysis was performed to estimate the strength of association between antipsychotic drug use and hypoglycaemia, taking into account potential confounders.

### RESULTS

815 patients were admitted to hospital for hypoglycaemia. Current use of antipsychotic drugs was associated with an increased risk of hypoglycaemia compared with non-use (adjusted odds ratio [OR] 2.27; 95% confidence interval [CI95] 1.46-3.54), especially in the first 30 days of treatment (adjusted OR 7.61; CI95 2.49-23.27). The largest increase in risk was with haloperidol (adjusted OR 2.60; CI95 1.34-5.05) and pipamperone (adjusted OR 2.81; CI95 1.29-6.13).

### CONCLUSION

Use of antipsychotic drugs by older patients with diabetes mellitus was associated with an increased risk of hospitalisation for hypoglycaemia. The risk was highest in the first 30 days of treatment.

van Keulen K, van der Linden PD, Souverein PC, Heerdink ER, Egberts ACG, Knol W. Associatie tussen antipsychoticagebruik en hypoglykemie bij oudere patiënten met diabetes mellitus. PW Wetenschappelijk Platform. 2015;9:a1523.

onder oudere patiënten met DM die antipsychotica voorgeschreven krijgen.

## Methoden

Een patiëntcontroleonderzoek werd uitgevoerd binnen een cohort van patiënten met een leeftijd van 65 jaar en ouder met ten minste één jaar aan medicatiehistorie en drie

receptregels binnen één jaar voor orale bloedsuikerverlagende middelen (OAD) en/of insuline (ATC-code A10). De gegevens waren afkomstig van het Nederlandse PHARMO Record Linkage System uit de periode van januari 1998 tot en met december 2008. Uit deze groep zijn cases geselecteerd die voor het eerst werden opgenomen in het ziekenhuis met een hypoglykemie. Voor elke case werden vijf controles uit hetzelfde cohort geselecteerd. De datum van ziekenhuisopname werd als indexdatum genomen voor de cases en aan elke controle werd de indexdatum van de bijbehorende case toegewezen. De controles hadden dezelfde behandelduur voor DM ( $\pm 30$  dagen) als de bijbehorende case.

Huidig (dosering, duur en type) en recent gebruik van antipsychotica (ATC-code N05A) voorafgaand aan de ziekenhuisopname werd bestudeerd. De associatie tussen antipsychoticagebruik en het risico op een ziekenhuisopname wegens hypoglykemie is onderzocht met behulp van logistische regressie. Bij alle analyses werd rekening gehouden met de indexdatum en de lengte van de DM-behandeling. Het relatieve risico werd uitgedrukt in *odds ratio* (OR) met 95%-betrouwbaarheidsinterval (BI95). Er werd gecorrigeerd ( $OR_{cor}$ ) voor de potentiële *confounders* leeftijd, geslacht, glucosebeïnvloedende comedicatie en aantal ziekenhuisopnames voor cardiovasculaire ziekten.

**Tabel 1** Patiëntkarakteristieken

	Cases (hypoglykemie; n = 815)	Controles (geen hypoglykemie; n = 3917)
Leeftijd, gemiddelde $\pm$ SD (jaren)	79,4 $\pm$ 6,5	76,9 $\pm$ 6,4
Leeftijd, n (%)		
• 5-74	196 (24,0)	1.563 (39,9)
• 75-84	438 (53,7)	1.823 (46,5)
• $\geq 85$	181 (22,2)	531 (13,6)
Geslacht vrouw, n (%)	510 (62,6)	2.391 (61,0)
Behandeling DM*, n (%)		
• OAD	357 (43,8)	2.565 (65,5)
• insuline	306 (37,5)	833 (21,3)
• OAD en insuline	152 (18,7)	519 (13,2)
Glucosebeïnvloedende comedicatie†, n (%)		
• geen	59 (7,2)	610 (15,6)
• 1-3	468 (57,4)	2.507 (64,0)
• $\geq 4$	288 (35,3)	800 (20,4)
Gebruik van antibiotica‡, n (%)	126 (15,5)	112 (2,9)
Aantal ziekenhuisopnames§, n (%)		
• geen	402 (49,3)	2.858 (73,0)
• 1-2	327 (40,1)	856 (21,9)
• $\geq 3$	86 (10,6)	203 (5,2)
Aantal ziekenhuisopnames voor cardiovasculaire ziekten§, n (%)		
• geen	727 (89,2)	3.735 (95,4)
• 1-2	88 (12,1)	182 (4,6)
Chronischeziektescore§   , n (%)		
• $\leq 3$	58 (7,1)	626 (16,0)
• 4-6	193 (23,7)	1.274 (32,5)
• $\geq 7$	564 (69,2)	2.017 (51,5)

DM: diabetes mellitus; OAD: orale antidiabetica; SD: standaarddeviatie.

\* Gebaseerd op de receptregels voor de diabetesbehandeling in het jaar voor de indexdatum. De patiënt werd gecategoriseerd als OAD-afhankelijk bij minimaal één receptregel voor OAD. De patiënt werd gecategoriseerd als insulineafhankelijk bij minimaal één receptregel voor insuline. De patiënt werd gecategoriseerd als OAD- en insulineafhankelijk bij minimaal één receptregel voor OAD en minimaal één receptregel voor insuline.

† Gebaseerd op de receptregels in de 180 dagen voor de indexdatum.

‡ Eén receptregel voor een antibioticum (ATC-code J01) in de veertien dagen voor de indexdatum.

§ Gebaseerd op de receptregels in het jaar voor de indexdatum.

|| Als indicator voor gezondheid [11].

**Tabel 2** Risico op een ziekenhuisopname voor hypoglykemie gerelateerd aan het gebruik van antipsychotica

Antipsychoticagebruik	Cases (n = 815) n (%)	Controles (n = 3.917) n (%)	OR ongecorrigeerd (BI95)	OR gecorrigeerd* (BI95)
Gebruik				
• geen gebruik	771 (94,6)	3.842 (95,9)	(referentie)	(referentie)
• huidig gebruik	36 (4,4)	61 (1,6)	2,94 (1,93- 4,47)	2,27 (1,46- 3,54)
• recent gebruik†	8 (1,0)	14 (0,4)	2,87 (1,20- 6,86)	2,69 (1,09- 6,65)
Duur gebruik‡				
• geen gebruik	771 (95,5)	3.842 (98,4)	(referentie)	(referentie)
• tot 30 dagen	9 (1,1)	5 (0,1)	9,03 (3,02- 27,03)	7,61 (2,49- 23,27)
• 31-90 dagen	5 (0,6)	6 (0,2)	4,17 (1,27- 13,70)	3,05 (0,86- 10,84)
• 91-365 dagen	13 (1,6)	24 (0,6)	2,70 (1,37- 5,32)	2,19 (1,07- 4,47)
• ≥ 366 dagen	9 (1,1)	26 (0,7)	1,72 (0,80- 3,68)	1,14 (0,50- 2,61)
Dosering‡				
• geen gebruik	771 (95,5)	3.842 (98,4)	(referentie)	(referentie)
• PDD/DDD ≤ 0,25	26 (3,2)	53 (1,4)	2,43 (1,51- 3,91)	1,66 (1,00- 2,74)
• PDD/DDD → 0,25	10 (1,2)	8 (0,2)	6,16 (2,42- 15,67)	8,21 (3,09- 21,78)
Antipsychoticum‡				
• geen gebruik	771 (95,5)	3.842 (98,4)	(referentie)	(referentie)
• haloperidol	12 (1,5)	17 (0,4)	3,33 (1,76- 6,30)	2,60 (1,34- 5,05)
• pipamperon	13 (1,6)	15 (0,4)	4,09 (1,96- 8,54)	2,81 (1,29- 6,13)
• risperidon	5 (0,6)	11 (0,3)	2,26 (0,68- 6,36)	1,46 (0,49- 4,36)
• anders	6 (0,7)	18 (0,5)	2,66 (1,06- 4,78)	2,20 (1,00- 4,85)

BI95: 95%-betrouwbaarheidsinterval; DDD: *defined daily dose* (standaard dagdosis); OR: *odds ratio*; PDD: *prescribed daily dose*.

\* Gecorrigeerd voor leeftijd, geslacht, glucosebeïnvloedende comediatie en aantal ziekenhuisopnames voor cardiovasculaire ziekten.

† Gedefinieerd als antipsychoticagebruik in de 90 dagen voor de ziekenhuisopname, maar gestaakt voor de dag van ziekenhuisopname.

‡ In de groep huidige antipsychoticagebruikers (n = 97).

## Resultaten

Het cohort bestond uit 68.314 patiënten met DM met een gemiddelde follow-up van 4,5 jaar. In dit cohort werden 823 (1,2%) patiënten gevonden met een ziekenhuisopname wegens een hypoglykemie en werden 4.114 controlepatiënten geselecteerd. 8 patiënten met een hypoglykemie en 197 controlepatiënten werden geëxcludeerd vanwege het ontbreken van diabetesmedicatie in het jaar voorafgaand aan de ziekenhuisopname. De uiteindelijke studiepopulatie omvatte 815 patiënten met een hypoglykemie en 3.917 controles.

De gemiddelde leeftijd van patiënten met een hypoglykemie was significant hoger dan die van de controles (79,4 jaar versus 76,9 jaar). Patiënten met een hypoglykemie ondergingen vaker een behandeling met insuline of een combinatie van OAD en insuline (37,5% respectievelijk 18,7%) dan controles (21,3% respectievelijk 18,7%). Patiënten met een hypoglykemie gebruikten meer glucosebeïnvloedende comediatie, werden vaker in het ziekenhuis opgenomen voor cardiovasculaire ziekten en hadden een hogere chronische ziektescore dan de controles. Ze werden vaker behandeld met antibiotica voor de ziekenhuis-

opname dan de controles (15,5% versus 2,9%) (tabel 1).

Tabel 2 geeft de associatie weer tussen het gebruik van antipsychotica en ziekenhuisopname wegens hypoglykemie. Recent en huidig antipsychoticagebruik werden geassocieerd met een verhoogd risico op een hypoglykemie (OR<sub>cor</sub> 2,69 en 2,27). Tijdens de eerste dertig dagen van de antipsychoticabehandeling werd een ruim 7,5 maal zo hoog risico op een hypoglykemie gevonden. Antipsychoticagebruik langer dan een jaar werd niet meer geassocieerd met een verhoogd risico op een hypoglykemie in vergelijking met niet-gebruikers. Een hogere dosering van een antipsychoticum liet een significant hoger risico zien (verhouding *prescribed daily dose* : *defined daily dose* > 0,25; OR<sub>cor</sub> 8,21). Behandeling met haloperidol (OR<sub>cor</sub> 2,60) of pipamperon (OR<sub>cor</sub> 2,81) werd geassocieerd met een hoger risico op een hypoglykemie, terwijl behandeling met risperidon niet werd geassocieerd met een hypoglykemie (OR<sub>cor</sub> 1,46).

Huidige antipsychoticagebruikers werden gestratificeerd naar leeftijd, geslacht, gebruik van antibiotica en de DM-behandeling. Oudere diabeten in de leeftijd 75-84 jaar (OR<sub>cor</sub> 3,78; BI95 2,00-7,15), mannen (OR<sub>cor</sub> 9,75; BI95

4,04-23,54) en patiënten zonder antibioticagebruik in de veertien dagen voor ziekenhuisopname ( $OR_{cor}$  2,33; BI95 1,45-3,76) hadden een verhoogd risico op een hypoglykemie. DM-behandeling met OAD ( $OR_{cor}$  2,64; BI95 1,42-4,90) en de combinatie van insuline en OAD ( $OR_{cor}$  2,77; BI95 1,06-7,21) werd geassocieerd met een verhoogd risico op een hypoglykemie ten opzichte van een DM-behandeling met enkel insuline ( $OR_{cor}$  1,63; BI95 0,65-4,08).

## Beschouwing

In deze observationele studie onder ouderen met DM vinden we een ruim tweevoudig verhoogd risico op een hypoglykemie bij gebruik van antipsychotica, ten opzichte van geen gebruik. Het hoogste risico is gevonden tijdens de eerste dertig dagen van de antipsychoticabehandeling en bij gebruik van hogere doseringen. De tijds- en dosisafhankelijke relatie suggereert dat het een causale relatie betreft. Beperkingen van dit type onderzoek belemmeren het aantonen van een causaal verband.

Dit is de eerste studie die de associatie tussen antipsychotica en het risico op een hypoglykemie onderzoekt. In de literatuur is slechts één *case report* te vinden dat het optreden van een hypoglykemie beschrijft bij een 26-jarige patiënt met DM tijdens behandeling met antipsychotica [12]. Er is één studie beschikbaar naar het risico op een hyperglykemie tijdens antipsychoticagebruik bij oudere patiënten met DM [6]. Het hoogste risico op een hyperglykemie is ook in deze studie gevonden in de eerste dertig dagen na aanvang van de behandeling met conventionele en atypische antipsychotica. Onze studie en de studie van Lipscombe e.a. laten zien dat de incidentie van een ziekenhuisopname voor glucoseontregeling laag is, al suggereren Lipscombe e.a. dat patiënten met pre-existente DM een verhoogd risico hebben [13].

Mogelijke verklaringen voor het verhoogde risico zijn een direct effect van het antipsychoticum, een verminderde voedselopname als gevolg van de psychose of het antipsychoticum, of de onderliggende psychiatrische aandoening. Anderzijds is het mogelijk dat een hypoglykemie wordt veroorzaakt door het optreden van een hyperglykemie tijdens antipsychoticagebruik, waarop de DM-behandeling wordt geïntensiveerd, met een hypoglykemie als gevolg. Bij het staken van het antipsychoticum kan eveneens het risico op een hypoglykemie verhoogd zijn vanwege het wegvallen van het hyperglykemische effect. Atypische antipsychotica kunnen insulineresistentie veroorzaken door serotonine- $HT_{2a}$ -receptorantagonisme, een toename in voedselbehoefte door  $HT_{1a}$ -receptorantagonisme, een gewichtstoename door histamine- $H_1$ -receptorantagonisme en een verminderde insulinesecretie door muscarine- $M_3$ -receptorantagonisme. Antipsychotica kunnen ook een tegenovergesteld effect op de insulinerregulatie hebben. Zo blijkt dopamine- $DA_{2/3}$ -receptorantagonisme door raclopride, amisulpride en sulpiride een toename in de insulineproductie te geven [14-16]. In-vivo-toediening van serotonine

is in verband gebracht met het optreden van hypo- en hyperglykemieën [17, 18]. Hypothetisch kan serotoninereceptorantagonisme het tegenovergestelde effect geven en dus beide glucoseontregelingen veroorzaken.

Een sterk punt van deze studie vormen de grote patiëntenaantallen met een lange follow-up. Een beperking is dat ons onderzoek kwetsbaar is voor verschillende soorten bias. Selectiebias is mogelijk ontstaan doordat patiënten met een psychose een hoger risico hebben op glucoseontregeling. Protopathische bias kan optreden indien een patiënt met DM voor een hypoglykemie met psychotische kenmerken een antipsychoticum krijgt voorgeschreven, zonder dat er een hypoglykemie is vastgesteld. Dit lijkt onwaarschijnlijk, omdat bij patiënten met DM en acute ziekte de bloedglucosewaarde altijd wordt gecontroleerd. In de dataset ontbreken gegevens over de onderliggende psychiatrische diagnose, het cognitief functioneren, therapietrouw en risicofactoren als *body mass index*, nier- en leverfunctie, bloeddruk en rookgedrag.

In de studie zijn enkel ernstige hypoglykemieën geïdentificeerd. Minder ernstige hypoglykemieën worden gecorrigeerd in de thuissituatie [19]. Bovendien hebben kwetsbare oudere patiënten in verzorgings- en verpleeghuizen vanwege hun comorbiditeit een verhoogd risico op het ontwikkelen van een hypoglykemie. Deze patiënten maakten geen deel uit van ons studiecohort.

Deze studie laat zien dat antipsychoticagebruik het risico op hypoglykemie vergroot bij oudere patiënten met DM, vooral tijdens de eerste dertig dagen van de behandeling. Wij vermoeden dat dit slechts het topje van de ijsberg is. Indien dit wordt bevestigd in andere studies, betekent dit voor de klinische praktijk dat extra aandacht voor bloedglucosecontrole nodig is na het starten van antipsychotica bij ouderen met DM om hypoglykemie vroegtijdig te signaleren en ernstige consequenties te voorkomen.

Gebaseerd op het registratieonderzoek van K. van Keulen.  
Geen belangenverstrengeling gemeld.

## Literatuur

- Wetzels RB, Zuidema SU, de Jonghe JF, Verhey FR, Koopmans RT. Prescribing pattern of psychotropic drugs in nursing home residents with dementia. *Int Psychogeriatr*. 2011 okt;23(8):1249-59.
- Spoelstra JA, Stolk RP, Cohen D, et al. Antipsychotic drugs may worsen metabolic control in type 2 diabetes mellitus. *J Clin Psychiatry*. 2004 mei;65(5):674-8.
- Haupt DW, Newcomer JW. Hyperglycemia and antipsychotic medications. *J Clin Psychiatry*. 2001;62 Suppl 27:15-26.
- Mathys M, Blaszczyk A, Busti A. Incidence of abnormal metabolic parameters and weight gain induced by atypical antipsychotics in elderly patients with dementia. *Consult Pharm*. 2009 mrt;24(3):201-9.
- Zheng L, Mack WJ, Dagerman KS, et al. Metabolic changes associated with second-generation antipsychotic use in Alzheimer's disease patients: the CATIE-AD study. *Am J Psychiatry*. 2009 mei;166(5):583-90.
- Lipscombe LL, Lévesque L, Gruneir A, et al. Antipsychotic drugs and

- hyperglycemia in older patients with diabetes. *Arch Intern Med.* 2009 jul 27;169(14):1282-9.
- 7 Lipscombe LL, Lévesque LE, Gruneir A, et al. Antipsychotic drugs and the risk of hyperglycemia in older adults without diabetes: a population-based observational study. *Am J Geriatr Psychiatry.* 2011 dec;19(12):1026-33.
  - 8 Mondal S, Saha I, Das S, Ganguly A, Ghosh A, Kumar Das A. Oral aripiprazole-induced severe hypoglycemia. *Ther Drug Monit.* 2012 jun;34(3):245-8.
  - 9 Kojak G Jr, Barry MJ Jr, Gastineau CF. Severe hypoglycemic reaction with haloperidol: report of a case. *Am J Psychiatry.* 1969 okt;126(4):573-6.
  - 10 Landi F, Cesari M, Zuccalà C, Barillaro C, Cocchi A. Olanzapine and hypoglycemic coma in a frail elderly woman. A case report. *Pharmacopsychiatry.* 2003 jul;36(4):165-6.
  - 11 Von Korff M, Wagner EH, Saunders K. A chronic disease score from automated pharmacy data. *J Clin Epidemiol.* 1992 feb;45(2):197-203.
  - 12 Steven S, Nayar R. Severe recurrent hypoglycaemia following discontinuation of olanzapine. *Acute Med.* 2011;10(1):32-4.
  - 13 Lipscombe LL, Austin PC, Alessi-Severini S, et al. Atypical antipsychotics and hyperglycemic emergencies: multicentre, retrospective cohort study of administrative data. *Schizophr Res.* 2014 apr;154(1-3):54-60.
  - 14 Kopf D, Gilles M, Paslakis G, et al. Insulin secretion and sensitivity after single-dose amisulpride, olanzapine or placebo in young male subjects: double blind, cross-over glucose clamp study. *Pharmacopsychiatry.* 2012 sep;45(6):223-8.
  - 15 Garcia-Tornadú I, Perez-Millan MI, Recouvreur V, et al. New insights into the endocrine and metabolic roles of dopamine D2 receptors gained from the *Drd2* mouse. *Neuroendocrinology.* 2010;92(4):207-14.
  - 16 Hahn M, Chintoh A, Giacca A, et al. Atypical antipsychotics and effects of muscarinic, serotonergic, dopaminergic and histaminergic receptor binding on insulin secretion in vivo: an animal model. *Schizophr Res.* 2011 sep;131(1-3):90-5.
  - 17 Furman BL. The hypoglycaemic effect of 5-hydroxytryptophan. *Br J Pharmacol.* 1974 apr;50(4):575-80.
  - 18 Yamada J, Sugimoto Y, Yoshikawa T, Kimura I, Horisaka K. The involvement of the peripheral 5-HT2A receptor in peripherally administered serotonin-induced hyperglycemia in rats. *Life Sci.* 1995;57(8):819-25.
  - 19 Geller AI, Shehab N, Lovegrove MC, et al. National estimates of insulin-related hypoglycemia and errors leading to emergency department visits and hospitalizations. *JAMA Intern Med.* 2014 mei;174(5):678-86.

## NEDERLANDS FARMACEUTISCH ONDERZOEK IN DE INTERNATIONALE LITERATUUR

2015;9:E1516

# Validatie van de kwaliteitsindicatoren openbare farmacie

Willemijn Meijer

Kwaliteitsindicatoren kunnen worden ontwikkeld voor intern gebruik of voor extern gebruik. Bij intern gebruik stel je via indicatoren bijvoorbeeld vast of een zorgverlener voldoet aan een kwaliteitsstandaard. Bij extern gebruik stellen indicatoren patiënten en zorgverzekeraars in staat te onderscheiden tussen zorgverleners. Hierbij moeten de kwaliteitsindicatoren voldoende valide zijn om vergelijking tussen verschillende zorgverleners mogelijk te maken. Om deze validiteit te meten is de indicatorstandaard ontwikkeld. Gestoeld op epidemiologische principes stelt deze standaard criteria voor de evaluatie van kwaliteitsindicatoren: inhoudsvaliditeit, afwezigheid van selectiebias, afwezigheid van registratiebias en statistische betrouwbaarheid.

Schoenmakers e.a. onderzochten de validiteit van de 52 kwaliteitsindicatoren openbare farmacie uit 2011. Deze set bestaat uit 52 indicatoren voor 1807 openbare apotheken in 10 domeinen (bijvoorbeeld bereiden, ter hand stellen enzovoort), waarvan 21 structuurindicatoren, 19 procesindicatoren en 12 uitkomstindicatoren. Een expertpanel heeft deze set beoordeeld volgens de criteria van de indicatoren-

standaard. De indicatoren werden gescoord als geheel, gedeeltelijk of niet voldoende aan elk van de vier gestelde criteria. De beoordelingen werden geëvalueerd naar type indicator (structuur, proces, uitkomst) en per domein.

Van de 52 indicatoren voldeden 13 (25%) aan alle criteria. Dit ging om 12 structuurindicatoren en 1 procesindicator. Deze 13 indicatoren vielen in 6 domeinen. Procesindicatoren vertoonden relatief vaak registratiebias. Voor uitkomstindicatoren was met name inhoudsvaliditeit een probleem. De auteurs adviseren daarom betere definiëring van betekenisvolle aspecten van farmaceutische zorg en implementatie van uniforme registratie van zorg.

- Schoenmakers TW, Teichert M, Braspenning J, Vunderink L, De Smet PA, Wensing M. Evaluation of quality indicators for Dutch community pharmacies using a comprehensive assessment framework. *J Manag Care Spec Pharm.* 2015 feb;21(2):144-52.

Meijer W. Validatie van de kwaliteitsindicatoren openbare farmacie. *PW Wetenschappelijk Platform.* 2015;9:e1516.