

Vergelijking van een eenvoudig en een geavanceerd medicatiebewakingssysteem in een Nederlands ziekenhuis

W.L. Eppenga^{ab*}, H.J. Derijks^{bc}, J.M.H. Conemans^b,
W.A.J.J. Hermens^b, M. Wensing^a en P.A.G.M. de Smet^{ad}

^a IQ healthcare, Radboudumc, Nijmegen.

^b ZANO, 's-Hertogenbosch.

^c Afdeling Farmaco-epidemiologie en Farmacotherapie, Utrecht Institute for Pharmaceutical Sciences (UIPS), Universiteit Utrecht.

^d Klinische Farmacie, Radboudumc, Nijmegen.

* Thans werkzaam als ziekenhuisapotheker bij Brocacef Ziekenhuisfarmacie. Correspondentie: willemijn@eppenga.nl.

Kernpunten

- Het betrekken van laboratoriumwaarden in een medicatiebewakingssysteem leidt tot meer relevante (effectievere) en minder niet-relevante (efficiëntere) medicatiebewakingssignalen.
- Het verder verbeteren van medicatiebewakingssystemen is mogelijk door risicomodificatoren te identificeren en te implementeren en door meer laboratoriumwaarden en andere patiëntkarakteristieken te benutten.
- Het is belangrijk technische verbeteringen te toetsen in de praktijk.

Inleiding

Volgens de HARM-studie (Hospital Admissions Related to Medication) zijn per jaar potentieel 16.000 geneesmiddelgerelateerde ziekenhuisopnames te voorkomen [1]. Naar aanleiding van de HARM-studie is het *HARM-wrestling*-rapport uitgebracht met ongeveer veertig aanbevelingen voor de praktijk om de meest voorkomende potentieel vermijdbare HARM's te reduceren [2]. Ongeveer de helft van de aanbevelingen gaat over juist voorschrijven (bijvoorbeeld toevoegen van een beschermend geneesmiddel), een kwart gaat over *follow-up*-procedures (bijvoorbeeld controle van laboratoriumwaarden) en een kwart betreft de communicatie met zowel de patiënt als andere zorgaanbieders. Sommige aanbevelingen kunnen niet wachten tot de volgende medicatiebeoordeling, maar zouden moeten worden uitgevoerd zodra de behandeling start of verandert [3]. Hierin wordt een belangrijke rol toegekend aan het verbeteren, innoveren en implemente-

ABSTRACT

Comparison of a basic and an advanced pharmacotherapy-related clinical decision support system in a hospital care setting in the Netherlands

OBJECTIVE

To compare a basic and an advanced clinical decision support system (CDSS) regarding the clinical relevance of medication alerts.

DESIGN

Prospective observational study.

METHODS

We collected 4023 medication orders in one hospital for independent evaluation in two pharmacotherapy-related decision support systems. Only the more advanced system considered patient characteristics and laboratory test results in its algorithms. Two pharmacists assessed the clinical relevance of the medication alerts. The alert was considered relevant if the pharmacist would take action (e.g. contact the physician or the nurse). The primary analysis concerned the positive predictive value (PPV) for clinically relevant medication alerts in both systems.

RESULTS

The PPV was significantly higher in the advanced system (5.8% versus 17.0%; $P < 0.05$). Significant differences were found in the alert categories drug(-drug) interaction (9.9% versus 14.8%; $P < 0.05$), drug-age interaction (2.9% versus 73.3%; $P < 0.05$) and dosing guidance (5.6% versus 16.9%; $P < 0.05$). The impact of adding laboratory values and other patient characteristics resulted in a significantly higher PPV for the advanced CDSS compared to the basic CDSS (12.2% versus 23.3%; $P < 0.05$).

CONCLUSION

The advanced CDSS produced a higher proportion of clinically relevant medication alerts, but the number of irrelevant alerts remained high. To improve the PPV of the advanced CDSS, the algorithms should be optimized by identifying additional risk modifiers and make more data electronically available to improve the performance of the algorithms. Our study illustrates and corroborates the need of cyclic testing of technical improvements in information technology in circumstances representative for daily clinical practice.

Dit artikel is een bekorte vertaling van: Eppenga WL, Derijks HJ, Conemans JM, Hermens WA, Wensing M, de Smet PA. Comparison of a basic and an advanced pharmacotherapy-related clinical decision support system in a hospital care setting in the Netherlands. *J Am Med Inform Assoc.* 2012 jan-feb;19(1):66-71.

Eppenga WL, Derijks HJ, Conemans JMH, Hermens WAJJ, Wensing M, de Smet PAGM. Vergelijking van een eenvoudig en een geavanceerd medicatiebewakingssysteem in een Nederlands ziekenhuis. *PW Wetenschappelijk Platform.* 2015;9:a1507.

Omschrijving van de twee medicatiebewakingssystemen

Systeem 1: Centrasys

Eenvoudig medicatiebewakingssysteem.

Firma: iSoft.

Gebruikte versie: 4.31, servicepack 6.

G-Standaard versie: juli 2010.

In 1981 werd Centrasys geïntroduceerd in ZANOB. Het elektronisch voorschrijfsysteem van iSoft is sinds 2007 operationeel in het JBZ. De artsen en apothekersassistenten krijgen een beperkt aantal medicatiebewakingssignalen te zien. De ziekenhuisapotheker controleert aan het eind van de dag alle medicatiebewakingssignalen.

Centrasys is gebaseerd op de G-Standaard. Voor de implementatie van de contra-indicatie 'verminderde nierfunctie' heeft Centrasys aan iedere patiënt ouder dan 70 jaar deze contra-indicatie toegekend. Er is een nieuwe module medicatiebewaking beschikbaar voor Centrasys. Deze was niet geïmplementeerd op het moment dat het onderzoek plaatsvond.

ZANOB heeft lokale instellingen toegekend aan bepaalde typen medicatiebewakingssignalen, waardoor deze onderdrukt worden. Daarnaast heeft ZANOB aan enkele geneesmiddelen, waaronder methotrexaat, een maximale dosering van 0 mg toegekend, waardoor deze altijd worden getoond en de doseerfrequentie gecontroleerd kan worden.

De medicatiebewaking met Centrasys vond real-time plaats.

Systeem 2: Pharmaps Medicatiebewaking plus

Geavanceerd medicatiebewakingssysteem.

Firma: Pharmaps.

Gebruikte versie: 3.1.2.8.

G-Standaard versie: juli 2010.

Sinds juni 2008 ontwikkelt ZANOB met Pharmaps een geavanceerd medicatiebewakingssysteem. De uitkomst van dit onderzoek dient als basis voor de planning van de implementatie van Pharmaps binnen ZANOB.

Pharmaps bevatte op het moment van het onderzoek, naast de G-Standaard (met uitzondering van de doseringscontrole) de volgende redeneerregels: geparametriseerde nierfunctie, hyperkaliëmie, ontbreken van kalium- en creatininespiegels, het HARM-wrestling-rapport, amiodaron en schildklierfunctie, en lithiumregels.

Sommige redeneerregels werkten gedeeltelijk. Dit kwam deels doordat niet alle benodigde patiëntkarakteristieken voor de redenering digitaal beschikbaar waren (zoals diagnoses) en deels doordat Pharmaps nog niet de functionaliteit had waarbij teruggekeken kon worden in de tijd. Bijvoorbeeld: wanneer een patiënt ouder is dan 80 jaar en start met een RAAS-remmer, dient de nierfunctie ieder half jaar gecontroleerd te worden. Een half jaar na start van de RAAS-remmer zou het systeem moeten zien of de nierfunctie bepaald is of niet. Indien de nierfunctie niet gecontroleerd is, zou het systeem een medicatiebewakingssignaal moeten geven.

De medicatiebewaking met Pharmaps vond, op het moment van de studie, eenmaal per dag plaats om 3 uur 's nachts.

ren van informatietechnologische ondersteuning voor het farmacotherapeutisch proces.

De huidige eenvoudige medicatiebewakingssystemen (MBS 1) genereren veel niet-relevante medicatiebewakingssignalen met als risico *alert fatigue* [4-6]. Een andere beperking is dat complexe algoritmen niet mogelijk zijn. In de praktijk bestaat behoefte aan medicatiebewakingssystemen die medicatiegegevens combineren met andere patiëntgegevens in de vorm van klinische beslisregels. Deze zogenoemde geavanceerde medicatiebewakingssystemen (MBS 2) moeten leiden tot een effectievere (meer

relevante signalen) en efficiëntere (minder niet-relevante signalen) medicatiebewaking.

In diverse ziekenhuisapotheken in Nederland zijn initiatieven gestart voor het verbeteren van de medicatiebewaking [7-9]. Sinds juni 2008 is ZANOB bezig met de ontwikkeling van een MBS 2 [10]. In deze studie hadden we toegang tot medicatie- en laboratoriumgegevens van patiënten die opgenomen waren in het Jeroen Bosch Ziekenhuis (JBZ). Het doel van het onderzoek was het vergelijken van de positief-voorspellende waarde (PVW) van klinisch relevante medicatiebewakingssignalen die waren

gegenereerd door een MBS 2, met de PVW van een MBS 1. In een subanalyse werd verder onderzocht of deze PVW verschillend was voor verschillende categorieën medicatiebewakingssignalen.

Methoden

Setting

Dit prospectief observationeel onderzoek werd uitgevoerd in het JBZ, een topklinisch ziekenhuis met ongeveer 800 bedden. Binnen ZANOBI werd gebruikgemaakt van een eenvoudig medicatiebewakingssysteem (Centrasys, hierna: systeem 1). Een geavanceerd medicatiebewakingssysteem (Pharmaps, hierna: systeem 2) was in ontwikkeling met de bedoeling om systeem 1 te vervangen. Een omschrijving van beide systemen staat in het kader.

Gegevensverzameling

Gedurende vijf dagen in juli 2010 werden alle medicatiebewakingssignalen van beide systemen onafhankelijk beoordeeld door twee verschillende (ziekenhuis)apothekers (i.o.) (hierna: beoordelaars). De medicatiebewakingssignalen in beide systemen waren gebaseerd op alle medicatieopdrachten van de intramurale patiëntenpopulatie van het JBZ. Een signaal werd beoordeeld als ‘relevant’ wanneer dit aanleiding gaf tot actie door de (ziekenhuis)apotheker (i.o.), zoals het informeren van arts, verpleegkundige en/of apothekersassistent. Een signaal werd beoordeeld als ‘niet-relevant’ als het geen aanleiding gaf tot actie. Indien twee beoordelaars het oneens waren, gaf een derde beoordelaar de doorslaggevende beoordeling.

Categorieën medicatiebewakingssignalen

De indeling van de categorieën was gebaseerd op de inhoud van de adviestekst van het medicatiebewakingssignaal. We definieerden de volgende categorieën: geneesmiddel(-geneesmiddel)interactie, geneesmiddel-leeftijdinteractie, dubbelmedicatie, geneesmiddel-ziektebeeldinteractie, doseringscontrole en ontbrekende laboratoriumwaarde. We geven van iedere categorie een voorbeeld.

De categorie geneesmiddel(-geneesmiddel)interactie omvat signalen bij combinatie van twee verschillende geneesmiddelen of bij aanwezigheid van een geneesmiddel in afwezigheid van een ander geneesmiddel. Een voorbeeld is de afwezigheid van een laxans bij een opiaat. Een voorbeeld van de categorie geneesmiddel-leeftijdinteractie is een medicatiebewakingssignaal waarbij een protonpompremmer wordt geadviseerd wanneer een NSAID wordt gestart en de patiënt ouder is dan 70 jaar [11]. In systeem 1 is de leeftijd > 70 jaar een proxy voor de contra-indicatie verminderde nierfunctie. Meldingen in de categorie dubbelmedicatie worden gegenereerd wanneer hetzelfde geneesmiddel tweemaal wordt voorgeschreven. De categorie geneesmiddel-ziektebeeldinteractie omvat medicatiebewakingssignalen waarbij een geneesmiddel wordt ontraden bij een bepaald

ziektebeeld. Een voorbeeld is de contra-indicatie voor een thiazidediureticum bij een nierfunctie < 30 mL/min.

De categorie doseringscontrole bevat alle medicatiebewakingssignalen waarbij een doseringsadvies wordt gegeven. Medicatiebewakingssignalen veroorzaakt door missende laboratoriumwaarden behoorden tot de categorie ontbrekende laboratoriumwaarde.

De variabelen die de medicatiebewakingssignalen veroorzaken, zijn verschillend voor systeem 1 en systeem 2. Systeem 2 is in staat laboratoriumwaarden, andere patiëntkarakteristieken, een combinatie van drie of meer geneesmiddelen en de afwezigheid van een geneesmiddel dan wel een laboratoriumwaarde te betrekken in de algoritmen. We controleerden bij elk medicatiebewakingssignaal in systeem 2 of het voortkwam uit een geavanceerd algoritme. De andere signalen van systeem 2 werden gedefinieerd als eenvoudig medicatiebewakingssignaal: deze signalen zijn alleen gebaseerd op medicatiegegevens en het gebruik van de G-Standaard in systeem 2.

Analyse

In dit onderzoek werd de PVW van medicatiebewakingssignalen van systeem 1 vergeleken met de PVW van medicatiebewakingssignalen van systeem 2. De PVW werd berekend door het aantal relevante signalen te delen door de som van alle relevante signalen + alle niet-relevante signalen.

De totale PVW werd gestratificeerd naar categorieën van medicatiebewakingssignalen voor beide systemen. PVW's werden ook berekend voor elk afzonderlijk medicatiebewakingssignaal. Binnen systeem 2 werd tevens de PVW apart berekend voor eenvoudige en voor geavanceerde medicatiebewakingssignalen.

De chi-kwadraattoets werd gebruikt om het verschil in PVW tussen de twee systemen te beoordelen, waarbij $P < 0,05$ als statistisch significant werd beschouwd.

Resultaten

In de studieperiode waren 619 patiënten opgenomen in het JBZ. De gemiddelde leeftijd was 53,1 jaar en 45,7% was man. Het aantal medicatieopdrachten gedurende de studieperiode was 4023. Het aantal patiënten bij wie een medicatiebewakingssignaal werd gegenereerd was 438 in systeem 1 en 454 in systeem 2. De gemiddelde leeftijd van de betrokken patiënten was 67,2 jaar bij systeem 1 en 67,0 jaar bij systeem 2 ($P = 0,60$). Bij systeem 1 was 51,8% man en bij systeem 2 was 53,5% man ($P = 0,57$).

De 4023 medicatieopdrachten genereerden 2607 medicatiebewakingssignalen in systeem 1 en 2256 in systeem 2. Tabel 1 toont de PVW voor alle medicatiebewakingssignalen in totaal en per categorie medicatiebewakingssignalen voor beide systemen.

Het aantal relevante medicatiebewakingssignalen in systeem 2 was hoger dan in systeem 1, respectievelijk 384 en 150. De PVW van medicatiebewakingssignalen voor systeem 1 (5,8%) verschilde significant van de PVW van

Tabel 1 Positief voorspellende waarden voor de relevantie van de medicatiebewakingssignalen in totaal en per categorie

	Systeem 1			Systeem 2			P
	N _{relevant}	N _{totaal}	PVW (%)	N _{relevant}	N _{totaal}	PVW (%)	
Alle medicatiebewakingssignalen	150	2607	5,8	384	2256	17,0	< 0,05
Geneesmiddel(-geneesmiddel)interactie	82	828	9,9	172	1163	14,8	< 0,05
Geneesmiddel-leeftijdinteractie	23	784	2,9	44	60	73,3	< 0,05
Dubbelmedicatie	30	724	4,1	19	344	5,5	0,31
Geneesmiddel-ziektebeeldinteractie	0	2	0	34	139	24,5	0,42
Doseringscontrole	15	269	5,6	73	432	16,9	< 0,05
Ontbrekende laboratoriumwaarde	–	–	–	42	118	35,6	–*

N_{relevant}: aantal relevante medicatiebewakingssignalen; N_{totaal}: totaal aantal medicatiebewakingssignalen; PVW: positief voorspellende waarde.

* P kon niet worden berekend, omdat deze categorie niet operationeel was in systeem 1.

Tabel 2 Top-5 van medicatiebewakingssignalen met de hoogste PVW welke ten minste 20 keer werden gegenereerd in systeem 2

Meldingstekst	N _{relevant}	N _{totaal}	PVW (%)
Advies: geef een protonpompremmer	44	60	73,3
Let op het ontstaan of verergeren van hyperkaliëmie	15	21	71,4
Clopidogrel + omeprazol/esomeprazol*	13	20	65,0
Dit geneesmiddel behoeft dosisaanpassing bij een verminderde nierfunctie – bepaal de nierfunctie daar deze onbekend is voor deze patiënt	19	55	34,5
Dit geneesmiddel behoeft aandacht wanneer de serumkaliumspiegel hoog is (> 5 mmol/L)	14	41	34,1

N_{relevant}: aantal relevante medicatiebewakingssignalen; N_{totaal}: totaal aantal medicatiebewakingssignalen; PVW: positief voorspellende waarde.

* Op het moment van de studie was deze interactie beoordeeld als relevant door verschillende autoriteiten. Het effect van de combinatie clopidogrel met omeprazol op cardiovasculaire gebeurtenissen blijft echter controversieel [12, 13].

Tabel 3 Top-10 van medicatiebewakingssignalen met de laagste PVW welke ten minste 20 keer werden gegenereerd in systeem 2

Meldingstekst	N _{relevant}	N _{totaal}	PVW (%)
Dubbelmedicatie: verschillende sterkte, zelfde werkingsmechanisme	0	74	0,0
Bètablokkers selectief + insuline	0	43	0,0
Bètablokkers + orale bloedglucoseverlagers	0	25	0,0
Alfablokkers (BPH) + bètablokkers/calciumantagonisten	0	23	0,0
Nierfunctie: bumetanide	0	20	0,0
RAAS-remmers + diuretica	2	120	1,7
Salicylaten antitrombotisch + NSAID's (excl. ibuprofen)	1	51	2,0
RAAS-remmers + kalium(spaarder)	1	41	2,4
NSAID's + corticosteroiden	2	61	3,3
Bisfosfonaten + antacida/ijzer/calcium	2	44	4,5

N_{relevant}: aantal relevante medicatiebewakingssignalen; N_{totaal}: totaal aantal medicatiebewakingssignalen; PVW: positief voorspellende waarde.

medicatiebewakingssignalen voor systeem 2 (17,0%) (P < 0,05). Stratificatie per categorie medicatiebewakingssignaal gaf significante verschillen in de PVW tussen systeem 1 en 2 voor de volgende categorieën: geneesmiddel(-geneesmiddel)interactie (9,9% versus 14,8%; P < 0,05), geneesmiddel-leeftijdinteractie (2,9% versus 73,3%; P < 0,05) en doseringsadvies (5,6% versus 16,9%; P < 0,05).

De twee initiële beoordelaars waren het significant vaker oneens bij het beoordelen van medicatiebewakings-

signalen van systeem 2 (32,9%) in vergelijking met systeem 1 (8,6%) (P < 0,05).

De PVW werd voor ieder medicatiebewakingssignaal afzonderlijk berekend. Tabel 2 toont de vijf medicatiebewakingssignalen met de hoogste PVW's in systeem 2. In systeem 1 was de hoogste PVW (30,8%) voor het medicatiebewakingssignaal 'clopidogrel + omeprazol/esomeprazol'. Om systeem 2 verder te verbeteren, is gekeken naar medicatiebewakingssignalen (die ten minste 20 keer voorkwamen)

Tabel 4 Vergelijking van eenvoudige en geavanceerde medicatiebewakingssignalen in systeem 2

	Eenvoudige medicatie- bewakingssignalen			Geavanceerde medicatie- bewakingssignalen			P
	N _{relevant}	N _{totaal}	PVW (%)	N _{relevant}	N _{totaal}	PVW (%)	
Alle medicatiebewakingssignalen	155	1274	12,2	229	982	23,3	< 0,05
Geneesmiddel(-geneesmiddel)interactie	136	930	14,6	36	233	15,5	0,75
Geneesmiddel-leeftijdinteractie	–	–	–	44	60	73,3	–*
Dubbelmedicatie	19	344	5,5	–	–	–	–*
Geneesmiddel-ziektebeeldinteractie	–	–	–	34	139	24,5	–*
Doseringscontrole	–	–	–	73	432	16,9	–*
Ontbrekende laboratoriumwaarde	–	–	–	42	118	35,6	–*

N_{relevant}: aantal relevante medicatiebewakingssignalen; N_{totaal}: totaal aantal medicatiebewakingssignalen; PVW: positief voorspellende waarde.

* P kon niet worden berekend, omdat deze categorie niet was onder te verdelen in zowel eenvoudige als geavanceerde medicatiebewakingssignalen.

met de laagste PVW's; tabel 3 toont hiervan de top-10.

De impact van het includeren van laboratoriumwaarden en andere patiëntkarakteristieken in systeem 2 is weer gegeven in tabel 4. De geavanceerde medicatiebewakingssignalen hadden een significant hogere PVW dan de eenvoudige medicatiebewakingssignalen (12,2% versus 23,3%; $P < 0,05$). De geavanceerde geneesmiddel-leeftijdcategorie had de hoogste PVW: 73,3%. De laagste PVW (5,5%) was in de eenvoudige categorie dubbelmedicatie.

Beschouwing

Er was een substantieel verschil in PVW tussen systemen 1 en 2 (5,8% versus 17,0%; $P < 0,05$). De verschillen tussen beide systemen waren het grootst binnen de categorieën geneesmiddel(-geneesmiddel)interactie, geneesmiddel-leeftijdinteractie en doseringscontrole. Ten aanzien van systeem 2 lieten de geavanceerde medicatiebewakingssignalen een betere PVW zien dan de eenvoudige medicatiebewakingssignalen (12,2% versus 23,3%; $P < 0,05$). Deze studie bevestigt de toegevoegde waarde van een geavanceerd MBS ter ondersteuning van de farmacotherapie bij een representatief aantal ziekenhuispatiënten.

De PVW's voor geneesmiddel(-geneesmiddel)interactie en doseringscontrole in systeem 1 (respectievelijk 9,9% en 5,6%) kwamen goed overeen met de resultaten van een andere Nederlandse studie (respectievelijk 12% en 5,6%) die een MBS evalueerde dat was gebaseerd op de G-Standaard [14]. In een studie van Murphy e.a. onderdrukten openbare apothekers 73,8% van de geneesmiddel(-geneesmiddel) interacties, wat een PVW van 26,2% opleverde [15]. De PVW's van de afzonderlijke medicatiebewakingssignalen in systemen 1 en 2 varieerden van 0% tot 73,3%. Deze variatie is terug te zien in een aantal studies die geavanceerde medicatiebewakingssignalen onderzochten [9, 16, 17].

Sterkten en zwakten

Deze studie kent een aantal beperkingen. De lokale gebruikersinstellingen met betrekking tot de G-Standaard waren in beide systemen verschillend. De G-Standaard in

systeem 1 was verfijnd aan de hand van lokale gebruikerservaringen. In systeem 2 had dit nog niet plaatsgevonden. Het verfijnen van de G-Standaard leidt in het algemeen tot een hogere PVW van medicatiebewakingssignalen, hetgeen zou inhouden dat het verschil in de PVW's tussen systemen 1 en 2 waarschijnlijk groter zou zijn.

Als uitkomstmaat voor de vergelijking tussen beide systemen is de PVW gekozen. De PVW zegt iets over de klinische relevantie van een medicatiebewakingssignaal, maar niet alles over hoe het systeem in zijn geheel presteert. Er is niet gekeken of systemen 1 en 2 medicatiebewakingssignalen missen die wel gegeven hadden moeten worden.

We hebben enkele redenen achterhaald waarom de PVW van systeem 2 relatief laag was. Ten eerste was niet alle benodigde informatie elektronisch beschikbaar, zoals diagnoses. Bijvoorbeeld: de ernst van de geneesmiddel-geneesmiddelinteractie NSAID + RAAS-remmer is belangrijker bij patiënten met hartfalen dan bij personen met ongecompliceerde hypertensie. Een tweede beperking van systeem 2 is de onmogelijkheid om twee algoritmen te combineren. Bijvoorbeeld: systeem 2 herkent de combinatie van RAAS-remmer en kalium/kaliumsparend diureticum en genereert een medicatiebewakingssignaal met het advies om de kaliumspiegel te monitoren, terwijl een ander algoritme de kaliumspiegel controleert. Het eerste algoritme zou onderdrukt moeten worden wanneer het tweede algoritme geen medicatiebewakingssignaal geeft. Ten derde zijn sommige algoritmen in zowel systeem 1 als systeem 2 gemaakt om ieder risico uit te sluiten. Bijvoorbeeld: het medicatiebewakingssignaal 'dubbelmedicatie' wordt gegenereerd wanneer een arts twee medicatieopdrachten uitschrijft voor hetzelfde geneesmiddel. In onze studie namen de beoordelaars in slechts 1 van de 20 gevallen contact op met de arts. Het lijkt erop dat dubbelmedicatie vaker met opzet voorkomt dan per ongeluk.

Hoe meer informatie er in algoritmen wordt opgenomen, hoe preciezer de gegenereerde medicatiebewakingssignalen zouden moeten zijn. Om de algoritmen te optimaliseren zouden ook risicomodificatoren moeten

worden vastgesteld op basis van *evidence-based* literatuur en klinische praktijkervaring. Een voorbeeld hiervan is een multivitaminenpreparaat dat 25 µg vitamine K1 bevat. Dit werd altijd als veilig beschouwd tot er drie casussen waren beschreven waarbij warfarinegebruikers ontregeld waren na gebruik van het multivitaminenpreparaat [18]. Uit vervolgonderzoek bleek dat een lage dosering vitamine K1 bij gebruikers met een lage vitamine-K1-spiegel leidde tot subtherapeutische stollingswaarden [19]. Met andere woorden: de spiegel van vitamine K1 is een belangrijke risicomodificator. Zulke potentiële risicomodificatoren zouden elektronisch beschikbaar moeten worden gemaakt en geïntegreerd in algoritmen.

De kennisdatabase van een MBS moet continu worden onderhouden door de effecten van medicatiebewakingssignalen op de klinische praktijk te evalueren. De *plan-do-check-act*-cyclus (PDCA-cyclus, ook wel bekend als Deming-cyclus) zou zinvol kunnen zijn [9]. Wessels-Basten e.a. verbeterden de PVW van de lithiumalgoritme van 63% naar 83% door het gebruik van de PDCA-cyclus [9]. De volgende stap om de PVW van systeem 2 te verbeteren is te onderzoeken waarom apothekers op sommige meldingen wel reageren en op andere niet. Dit kan leiden tot twee strategieën. Ten eerste: als de apotheker ten onrechte niet reageert op een signaal, is er scholing nodig. Ten tweede: als de apotheker terecht niet reageert op een signaal, moet de algoritme worden verfijnd om de PVW te verbeteren. Naar verwachting zal de PVW van systeem 2 toenemen bij het toepassen van de PDCA-cyclus.

Conclusie

Systeem 2 had een significant grotere PVW dan systeem 1 (17,0% versus 5,8%; $P < 0,05$). Het onderzoek laat zien dat systeem 2 effectiever en efficiënter is voor het uitvoeren van de medicatiebewaking. De hoeveelheid niet-relevante medicatiebewakingssignalen blijft echter nog steeds betrekkelijk groot.

Om de PVW van systeem 2 te verbeteren zouden de algoritmen als volgt kunnen worden verbeterd:

- ontlenen van risicomodificatoren aan bestaande literatuur;
- elektronisch beschikbaar maken van deze modificatoren;
- regelmatig testen van de effecten van signalen in de dagelijkse praktijk (PDCA-cyclus).

Onze studie illustreert de noodzaak om technische verbeteringen in informatietechnologie te testen in de dagelijkse klinische praktijk. Dit soort onderzoeken zal bijdragen aan verdere optimalisatie van een MBS. Men moet zich er ook van bewust zijn dat het onderhouden van een kennisdatabase een continu proces is.

Literatuur

- 1 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 sep 22;168(17):1890-6.
- 2 Warlé-van Herwaarden MF, Kramers C, Sturkenboom MC, van den Bemt PM, de Smet PA; Dutch HARM-Wrestling Task Force. Targeting outpatient drug safety: recommendations of the Dutch HARM-Wrestling Task Force. *Drug Saf*. 2012 mrt 1;35(3):245-59.
- 3 de Smet PA, Denneboom W, Kramers C, Grol R. A composite screening tool for medication reviews of outpatients: general issues with specific examples. *Drugs Aging*. 2007;24(9):733-60.
- 4 van der Sijs H, Aarts J, Vulto A, Berg M. Overriding of drug safety alerts in computerized physician order entry. *J Am Med Inform Assoc*. 2006 mrt-apr;13(2):138-47.
- 5 Isaac T, Weissman JS, Davis RB, et al. Overrides of medication alerts in ambulatory care. *Arch Intern Med*. 2009 feb 9;169(3):305-11.
- 6 Judge J, Field TS, DeFlorio M, et al. Prescribers' responses to alerts during medication ordering in the long term care setting. *J Am Med Inform Assoc*. 2006 jul-aug;13(4):385-90.
- 7 Helmons PJ, Grouls RJE, Roos AN, Wessels-Basten SJW, Ackerman EW, Korsten HHM. De mogelijke impact. Beslissingsondersteunende systemen en clinical rules: geïntegreerde medicatieveiligheid. *Pharm Weekbl*. 2006 nov 17;141(46):1454-7.
- 8 Rommers MK, Teepe-Twiss IM, Guchelaar HJ. Opsporing van patiënten met een (potentieel) adverse drug event aan de hand van clinical rules: een pilot-onderzoek. *PW Wetenschappelijk Platform*. 2009 mei 15;3(4):67-71.
- 9 Wessels-Basten SJW, Scheepers-Hoeks AMJW, Scherders MJWT, Loonen AJM, Korsten HHM, Grouls RJE. Reuzenstap in verbetering medicatiebewaking. Medicatiefout te voorkomen bij 76% lithiumgebruikers. *Pharm Weekbl*. 2009 jan 30;144(5):20-5.
- 10 de Leeuw M. 'Klinische beslisregels hebben de toekomst'. Jean Conemans overtuigd van 'intelligent filter'. *Pharm Weekbl*. 2009 jan 30;144(5):10-3.
- 11 Bernelot Moens HJ, van Croonenborg JJ, Al MJ, et al. Richtlijn NSAID-gebruik en preventie van maagschade. Utrecht: Kwaliteitsinstituut voor de Gezondheidszorg CBO; 2003.
- 12 Ho PM, Maddox TM, Wang L, et al. Risk of adverse outcomes associated with concomitant use of clopidogrel and proton pump inhibitors following acute coronary syndrome. *JAMA*. 2009 mrt 4;301(9):937-44.
- 13 Bhatt DL, Cryer BL, Contant CF, et al. Clopidogrel with or without omeprazole in coronary artery disease. *N Engl J Med*. 2010 nov 11;363(20):1909-17.
- 14 van Doormaal JE, Rommers MK, Kosterink JG, Teepe-Twiss IM, Haaijer-Ruskamp FM, Mol PG. Comparison of methods for identifying patients at risk of medication-related harm. *Qual Saf Health Care*. 2010 dec;19(6):e26.
- 15 Murphy JE, Forrey RA, Desiraju U. Community pharmacists' responses to drug-drug interaction alerts. *Am J Health Syst Pharm*. 2004 jul 15;61(14):1484-7.
- 16 Handler SM, Altman RL, Perera S, et al. A systematic review of the performance characteristics of clinical event monitor signals used to detect adverse drug events in the hospital setting. *J Am Med Inform Assoc*. 2007 jul-aug;14(4):451-8.

- 17 Raschke RA, Gollhare B, Wunderlich TA, et al. A computer alert system to prevent injury from adverse drug events: development and evaluation in a community teaching hospital. *JAMA*. 1998 okt 21;280(15):1317-20.
- 18 Kurnik D, Lubetsky A, Loebstein R, Almog S, Halkin H. Multivitamin supplements may affect warfarin anticoagulation in susceptible patients. *Ann Pharmacother*. 2003 nov;37(11):1603-6.

- 19 Kurnik D, Loebstein R, Rabinovitz H, Austerweil N, Halkin H, Almog S. Over-the-counter vitamin K1-containing multivitamin supplements disrupt warfarin anticoagulation in vitamin K1-depleted patients. A prospective, controlled trial. *Thromb Haemost*. 2004 nov;92(5):1018-24.

NEDERLANDS FARMACEUTISCH ONDERZOEK IN DE INTERNATIONALE LITERATUUR

2015;9:E1503

Interactie tussen erlotinib en zuurremmers

Ithamar Brinkman

Over sommige in de G-Standaard gemelde interacties is discussie / stoppersWP.opmaak.doc
belang van de interactie tussen (es)omeprazol en clopidogrel [1]. Een andere interactie waarvoor geen eenduidige afhandeling voorhanden is, is die tussen zuurremmers en erlotinib. Volgens de Kennisbank heeft deze laatste interactie de classificatie 3A. Oude Munnink en anderen laten in een *Letter to the editor* [2] een interessant licht schijnen op deze interactie.

Omeprazol reduceert de AUC en de C_{max} van erlotinib met respectievelijk 46% en 61%. Op grond van deze resultaten wordt geadviseerd de combinatie te vermijden. De basis van deze resultaten en het advies is echter een studie bij gezonde vrijwilligers. Oude Munnink c.s. rapporteren klinische studies die andere informatie laten zien. Zo toont een retrospectieve analyse van de BR.21 trial database dat 39% van de 485 patiënten in de erlotinibgroep zuurremmers kregen. Er werd geen verschil geconstateerd in de mediane *steady state*-plasmaspiegel van erlotinib. Belangrijker: er was geen effect van zuurremmergebruik op progressievrije overleving en algehele overleving.

Er wordt zelfs bericht over een ogenschijnlijke tegenover-

gestelde waarheid. Erlotinib is geassocieerd met gastro-intestinale perforaties. Uit een studie met 103 NSCLC-patiënten die werden behandeld met erlotinib, blijkt dat 4,9% gastro-intestinale incidenten ondervond. Al deze patiënten gebruikten ook NSAID's en kregen geen protonpompremmer.

De conclusie is dat de interactie geldt bij gezonde vrijwilligers, maar het lijkt erop dat de interactie geen klinische relevantie heeft in de doelgroep. Deze interessante *Letter* laat zien dat het altijd goed is scherp te blijven kijken naar het bewijs achter sommige interacties. Andere inzichten kunnen ons helpen gewogen beslissingen te nemen om de farmacotherapie verder te optimaliseren.

- 1 Gerson LB. Proton pump inhibitors and potential interactions with clopidogrel: an update. *Curr Gastroenterol Rep*. 2013 jun;15(6):329.
- 2 Oude Munnink TH, Schouwink JH, Colen HB, Movig KL. Erlotinib and gastric acid-reducing agents: a combination to avoid or to support? *Clin Pharmacol Ther*. 2014 dec;96(6):658.

Brinkman I. Interactie tussen erlotinib en zuurremmers. *PW Wetenschappelijk Platform*. 2015;9:e1503.

Dankbetuiging

Bij de beoordeling van artikelen voor het *PWWetenschappelijk Platform* heeft de Redactieraad zich ook in 2014 weer laten adviseren door vele deskundigen uit het veld. De Redactieraad wil deze adviseurs danken voor hun bijdrage aan de kwaliteit van het *PWWetenschappelijk Platform*. In het afgelopen jaar hebben de volgende personen zich hiervoor ingezet:

dr. P.M.L.A. van den Bemt
dr. A.T.G. Blom
prof. dr. A. de Boer
W.M. van Dinther
dr. F.A.L.M. Eskens
dr. A. Floor-Schreudering
dr. C.T. Gan
prof. dr. J.J. de Gier
dr. R.J.E. Grouls
drs. E. Helfrich

dr. P.G.J. ter Horst
dr. F.G.A. Jansman
dr. M.J.A. Janssen
drs. C.H.M. Kerskes
dr. N. Khorsand
prof. dr. H.J. Metselaar
drs. F.L. Opdam
dr. G.A.M. Pop
drs. A.J.R. Prins
dr. M.K. Rommers

prof. dr. E.N. van Roon
dr. M.H. Rozenbaum
dr. T. Schalekamp
dr. A.G.G. Stuurman-Bieze
prof. dr. D.J. Touw
drs. E.R. van der Valk-Harders
dr. K.M.K. de Vooght
drs. M.F. Warlé-van Herwaarden

Dankbetuiging. *PW Wetenschappelijk Platform*. 2015;9:e1502.