

Farmacokinetiek van de eenmaal-daagse combinatie raltegravir + atazanavir bij HIV-1-geïnfekteerde patiënten

J.A. Jansen ^{a*}, E.P.H. Colbers ^{bc}, A. van der Ven ^{cd},
C. Richter ^e, J. Rockstroh ^f, M. van Luin ^a en D.M. Burger ^{bc}

^a Afdeling Klinische Farmacie, Alysia Zorggroep, Arnhem.

^b Apotheek/Klinische Farmacie, Radboud UMC, Nijmegen.

^c Nijmegen Institute for Infection, Inflammation and Immunity (N4i), Nijmegen.

^d Afdeling Interne Geneeskunde, Radboud UMC, Nijmegen.

^e Afdeling Interne Geneeskunde, Alysia Zorggroep, Arnhem.

^f Abteilung Innere Medizin, Universitätsklinikum Bonn, Duitsland.

* Thans: Klinische Farmacie & Farmacologie, Medisch Centrum Leeuwarden. Correspondentie: anita.jansen@znb.nl.

Kernpunten

- Aangezien uit eerder onderzoek bleek dat eenmaal daags 400 mg atazanavir de plasmaconcentratie van tweemaal daags 400 mg raltegravir met 72% verhoogt, lijkt deze combinatie geschikt voor eenmaal-daagse behandeling.
- Eenmaal daags 800 mg raltegravir, 600 mg atazanavir en lamivudine of emtricitabine gaf voor raltegravir AUC-waarden die overeenkomen met die na tweemaal daags 400 mg raltegravir in combinatie met dezelfde middelen.
- Het regime werd goed verdragen en bij alle patiënten bleef de *viral load* ondetecteerbaar.

Inleiding

Sinds de introductie van de antiretrovirale combinatie-therapie (cART) in 1996 is de levensverwachting van HIV-geïnfekteerde patiënten aanzienlijk toegenomen. Hiv is daarmee een chronische ziekte geworden. Innamegemak kan sterk bijdragen aan therapietrouw. Systematische reviews laten zien dat therapietrouw omgekeerd evenredig is aan het aantal innamemomenten per dag [1, 2]. Daarnaast is het van belang om bijwerkingen zo veel mogelijk te vermijden.

De behandelend arts kiest gewoonlijk twee nucleoside reversetranscriptaseremmers (NRTI's) plus hetzij een non-nucleoside reversetranscriptaseremmer (NNRTI) of een

ABSTRACT

Pharmacokinetics of once-daily raltegravir + atazanavir in HIV-1 infected patients

OBJECTIVE

To compare the pharmacokinetics of raltegravir 400 mg twice daily vs. raltegravir 800 mg once daily in patients on unboosted atazanavir. Unboosted atazanavir increases plasma levels of raltegravir 400 mg twice daily by 72%, suggesting that combined use of atazanavir and raltegravir once daily is possible. Secondary objectives were to evaluate the safety and efficacy of this regimen.

DESIGN

Open-label, multi-centre, phase-II, multiple-dose study performed in two sequential periods of four weeks.

METHODS

HIV-infected patients with undetectable viral load and no virological failure were eligible. In the first period patients received raltegravir 400 mg twice daily, atazanavir 600 mg once daily and either lamivudine 300 mg or emtricitabine 200 mg once daily. At week 2 a 24-hour pharmacokinetic curve, viral load and C_{min} of atazanavir were determined. If at week 2 viral load remained undetectable, C_{min} of atazanavir was > 0.12 mg/L, and the regimen was well tolerated, patients changed to once daily dosing. At week 6, a 24-hour pharmacokinetic curve, viral load and C_{min} of atazanavir were repeated.

RESULTS

18 patients (3 females) were enrolled; 17 patients completed the study. The mean AUC_{0-24h} of raltegravir 800 mg once daily was 79% (CI90 24-157%) higher than the AUC_{0-12h} of 400 mg twice daily. The AUC_{0-24h} of 800 mg was not significantly different from two times the AUC_{0-12h} of 400 mg twice daily ($P = 0.959$). The C_{max} and C_{min} with raltegravir 800 mg once daily were 33% (CI90 -11-97%) higher and 81% (CI90 58-91%) lower, respectively, than with 400 mg twice daily. Pharmacokinetic parameters of atazanavir were similar during both regimens. In all patients viral load remained undetectable and the regimen was well tolerated.

CONCLUSION

A once daily regimen of raltegravir 800 mg in the presence of atazanavir 600 mg and lamivudine or emtricitabine results in AUC comparable to raltegravir 400 mg twice daily.

Deze resultaten zijn tevens gepubliceerd in: Jansen A, Colbers EP, van der Ven AJ, Richter C, Rockstroh JK, Wasmuth JC, van Luin M, Burger DM. Pharmacokinetics of the combination raltegravir/atazanavir in HIV-1-infected patients. HIV Med. 2013 aug;14(7):449-52.

Jansen JA, Colbers EPH, van der Ven A, Richter C, Rockstroh J, van Luin M, Burger DM. Farmacokinetiek van de eenmaal-daagse combinatie raltegravir + atazanavir bij HIV-1-geïnfekteerde patiënten. PW Wetenschappelijk Platform. 2014;8:a1401.

Tabel 1 Kenmerken patiënten

	N	Mediaan	Interkwartielafstand
Lengte (cm)	18	176	173-181,75
Gewicht (kg)	18	73,8	71,25-83,75
Body mass index (kg/m ²)	18	23,7	22,95-25,35
Leeftijd (jaar)	18	45	42,00-50,75
CD4 (cellen/ μ L)	18	465	280,00-692,50
Man/vrouw	15/3		
Regime voor start onderzoek			
• gebaseerd op NNRTI	3		
• gebaseerd op boosted PI			
– atazanavir geboost met ritonavir	9		
– anders	5		
• raltegravir + atazanavir	1		

NNRTI: niet-nucleotide reversetranscriptaseremmer; PI: proteaseremmer.

proteaseremmer (PI) [3]. Lamivudine en emtricitabine zijn NRTI's die goed worden verdragen en eenmaal daags gedoseerd kunnen worden. Efavirenz is een veelgebruikte eenmaal daags te doseren NNRTI. De nadelen van efavirenz zijn de neuropsychiatrische bijwerkingen en de lage genetische barrière voor resistentie. De eenmaal daags te doseren PI's atazanavir en darunavir worden over het algemeen geboost met ritonavir. Ritonavir is in subtherapeutische boosterconcentratie geassocieerd met metabole veranderingen [4]. Andere nadelen van ritonavir zijn de vele interacties die het veroorzaakt doordat het een sterke CYP3A4-remmer is, en de gastro-intestinale bijwerkingen. Vanwege de bovengenoemde nadelen zou een cART-regime zonder ritonavir wenselijk zijn. Atazanavir (zonder ritonavir) draagt niet bij aan dyslipidemie, veroorzaakt geen insulineresistentie en geeft weinig gastro-intestinale bijwerkingen [5].

In een richtlijn uit de Verenigde Staten wordt tevens de integraseremmer raltegravir geadviseerd als middel naast twee NRTI's [3]. Raltegravir wordt goed verdragen, heeft geen negatief effect op de lipiden en heeft weinig interacties [6, 7]. Raltegravir wordt tweemaal daags gedoseerd en wordt voornamelijk geglycuronideerd door UDP-glucuronosyltransferase (UGT) 1A1.

Atazanavir is een remmer van UGT1A1. Uit studies blijkt dat eenmaal daags 400 mg atazanavir de plasmaconcentratie van raltegravir tweemaal daags 400 mg verhoogt met 72% [8]. Dit suggereert dat gecombineerd gebruik van atazanavir en raltegravir in een eenmaal-daags regime mogelijk zou moeten zijn. Daar staat tegenover dat raltegravir de plasmaconcentratie van atazanavir verlaagt met ongeveer 20% [9].

De combinatie van raltegravir en atazanavir met als NRTI lamivudine of emtricitabine vormt een nieuwe combinatie met (op papier) de best verdraagbare middelen uit elke klasse. Door gebruik te maken van de positieve interactie tussen raltegravir en atazanavir zou ook raltegravir mogelijk

eenmaal daags gedoseerd kunnen worden. Deze combinatie zou daardoor een geschikte eenmaal-daagse behandeling kunnen zijn met relatief weinig bijwerkingen.

Het primaire doel van dit onderzoek is de farmacokinetiek te bestuderen van de combinatie raltegravir en atazanavir als onderhoudsbehandeling bij HIV-geïnfecteerde patiënten. Secundaire doelen zijn het vaststellen van de veiligheid en effectiviteit van deze combinatie. De hypothese is dat de AUC_{0-24h} van eenmaal daags 800 mg raltegravir gelijk is aan tweemaal de AUC_{0-12h} van tweemaal daags 400 mg en dat ook toxiciteit en effectiviteit van beide regimes gelijk zijn.

Methoden

Voor dit *open-label*, multicentrisch, *multiple-dose* fase-II-onderzoek werden met HIV-1 geïnfecteerde patiënten geïncludeerd die zes maanden of langer een ondetecteerbare *viral load* (< 40 HIV-RNA-kopieën/mL) en geen gedocumenteerde resistentie hadden. Het onderzoek is goedgekeurd door de medische ethische toetsingscommissies van de deelnemende ziekenhuizen en werd uitgevoerd in het Radboud UMC te Nijmegen, de Alys Zorggroep te Arnhem en het universiteitsziekenhuis van Bonn in Duitsland. Alle patiënten tekenden vooraf voor *informed consent*. Een aantal van 20 patiënten werd voldoende geacht om de farmacokinetische parameters betrouwbaar te kunnen bepalen.

Het onderzoek bestond uit twee perioden van elk vier weken. In de eerste periode kregen de patiënten gedurende vier weken tweemaal daags 400 mg raltegravir, eenmaal daags 600 mg atazanavir, en eenmaal daags hetzij 300 mg lamivudine of 200 mg emtricitabine. Na twee weken werd een 24-uurs farmacokinetische curve bepaald en werden de *viral load* en de atazanavir-dalspiegel (C_{min}) bepaald. Wanneer de *viral load* ondetecteerbaar was gebleven en de atazanavir-dalspiegel voldoende hoog was ($> 0,12$ mg/L) ging de patiënt over naar de tweede periode van vier weken.

Tabel 2 Farmacokinetische parameters van raltegravir

Parameter	Raltegravir tweemaal daags 400 mg (A)		Raltegravir eenmaal daags 800 mg (B)		Verhouding B/A		P
	gemiddeld	BI95	gemiddeld	BI95	GMR	BI90	
AUC_{τ} (mg·L ⁻¹ ·h) (n = 16)	7,83	5,48-11,18	14	9,55-20,51	1,79	1,24-2,57	0,959*
$C_{\max}$ (mg/L) (n = 16)	2,01	1,44-2,78	2,66	1,84-3,84	1,33	0,89-1,97	0,255*
$t_{\max}$ (h) (n = 16)	2,95†	0,50-11,22†	3,00†	0,33-7,75†			0,875
$C_{\min}$ (mg/L) (n = 16)	0,13	0,05-0,32	0,02	0,01-0,05	0,19	0,09-0,42	0,004
$t_{1/2}$ (h) (n = 13)	1,96	1,42-2,72	3,77	2,76-5,15	1,92	1,44-2,57	0,019

BI90/BI95: 90%- dan wel 95%-betrouwbaarheidsinterval; GMR: geometrisch gemiddelde verhouding.

* AUC_{τ} eenmaal daags en $C_{\max}$ eenmaal daags vergeleken met tweemaal de waarden voor AUC_{τ} tweemaal daags en $C_{\max}$ tweemaal daags.

† Mediaan en spreiding van $t_{\max}$.

Tabel 3 Farmacokinetische parameters van atazanavir

Parameter	Raltegravir tweemaal daags 400 mg (A)		Raltegravir eenmaal daags 800 mg (B)		Verhouding B/A		P
	gemiddeld	BI95	gemiddeld	BI95	GMR	BI90	
AUC_{τ} (mg·L ⁻¹ ·h) (n = 16)	42,81	34,06-53,80	46,02	39,31-53,88	1,08	0,92-1,25	0,352
$C_{\max}$ (mg/L) (n = 16)	7,06	6,04-8,25	7,51	6,69-8,44	1,06	0,92-1,23	0,485
$t_{\max}$ (h) (n = 16)	2,99*	1,50-4,05*	3,00*	0,83-4,00*			0,394
$C_{\min}$ (mg/L) (n = 16)	0,36	0,23-0,56	0,31	0,24-0,41	0,86	0,64-1,15	0,605
$t_{1/2}$ (h) (n = 15)	5,87	5,14-6,70	5,44	4,81-6,14	0,93	0,85-1,00	0,156

BI90/BI95: 90%- dan wel 95%-betrouwbaarheidsinterval; GMR: geometrisch gemiddelde verhouding.

* Mediaan en spreiding van $t_{\max}$.

In deze tweede periode kregen de patiënten eenmaal daags 800 mg raltegravir; de doseringen van de andere hiv-middelen bleven ongewijzigd. In week 6 werden wederom een 24-uurs farmacokinetische curve, de *viral load* en de atazanavir-dalspiegel bepaald.

De plasmaconcentraties van raltegravir en atazanavir werden bepaald met gevalideerde HPLC-methoden.

De farmacokinetische parameters AUC_{τ} , $C_{\max}$, $t_{\max}$, $C_{\min}$ en $t_{1/2}$ zijn berekend door een niet-compartmentele farmacokinetische analyse uit te voeren met WinNonlin (versie 5.2, Pharsight Corporation, St Louis, Verenigde Staten). Wilcoxon's rangtekentoets werd gebruikt om deze parameters van tweemaal daags 400 mg raltegravir te vergelijken met die van eenmaal daags 800 mg raltegravir. Hiervoor werd SPSS (versie 16.0) gebruikt. Een P-waarde kleiner dan 0,05 werd beschouwd als significant.

Resultaten

Aan het onderzoek hebben 18 patiënten deelgenomen, van wie 1 patiënt is uitgevallen vanwege bijwerkingen in de eerste periode van het onderzoek. Op 1 patiënt na hadden alle patiënten gedurende het onderzoek voldoende hoge

atazanavir-dalspiegels ($> 0,12$ mg/L). Bij deze ene patiënt is de dosering atazanavir verhoogd naar eenmaal daags 800 mg, waarna de dalspiegel voldoende hoog werd. Deze patiënt is geëxcludeerd van de analyse omdat de dosering atazanavir niet constant was. In tabel 1 zijn de kenmerken van de patiënten beschreven.

Van de resterende 16 patiënten zijn de farmacokinetische parameters van eenmaal en tweemaal daags raltegravir weergegeven in tabel 2 en die van atazanavir in tabel 3. De plasmaconcentratie-tijd-curves van beide middelen zijn weergegeven in figuur 1 en figuur 2.

De gemiddelde AUC_{0-24h} van eenmaal daags 800 mg raltegravir is 79% (90%-betrouwbaarheidsinterval [BI90] 24-157%) groter dan de AUC_{0-12h} van tweemaal daags 400 mg. De $C_{\max}$ van eenmaal daags 800 mg is 33% (BI90 -11-97%) hoger dan de $C_{\max}$ van tweemaal daags 400 mg. De dalspiegel van eenmaal daags 800 mg is 81% (BI90 58-91%) lager dan van tweemaal daags 400 mg. De farmacokinetische parameters van atazanavir zijn gelijk bij tweemaal daags 400 mg en eenmaal daags 800 mg raltegravir.

Uit Wilcoxon's rangtekentoets blijkt dat de hypothese – de AUC_{0-24h} van eenmaal daags 800 mg is gelijk aan twee-

maal de AUC_{0-12h} van tweemaal daags 400 mg – niet verworpen wordt ($P = 0,959$). Dit geldt ook voor C_{max} en t_{max} van raltegravir en voor alle farmacokinetische parameters van atazanavir.

Er zijn tijdens het onderzoek geen ernstige bijwerkingen gemeld. Eén patiënt had graad-3-transaminasestijgingen en is om deze reden uitgevallen. Na het stoppen van de medicatie zijn de transaminasen binnen een maand genormaliseerd. Bij alle patiënten bleef de *viral load* ondetecteerbaar tijdens de studieperiode van acht weken.

Beschouwing

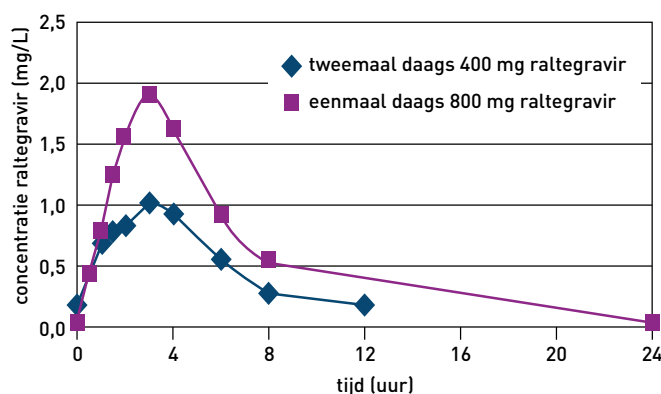
Dit onderzoek laat zien dat de AUC_{0-24h} van eenmaal daags 800 mg raltegravir bijna tweemaal zo hoog is als de AUC_{0-12h} van tweemaal daags 400 mg. Daarnaast werd het regime goed verdragen en bleef de *viral load* bij alle patiënten ondetecteerbaar.

Uit fase-III-onderzoeken blijkt dat voor raltegravir, in tegenstelling tot andere antiretrovirale middelen, waarschijnlijk niet de dalspiegel maar de gemiddelde blootstelling gerelateerd is aan de antivirale respons. Er is nog geen AUC-streefwaarde vastgesteld maar uit de literatuur blijkt dat een AUC tussen 50 en 150% van de AUC_{0-12h} die is waargenomen bij tweemaal daags 400 mg raltegravir ($6,9 \text{ mg} \cdot \text{L}^{-1} \cdot \text{h}$) [10] als therapeutisch beschouwd kan worden. De in dit onderzoek gevonden AUC van zowel het eenmaal- als tweemaal-daagse regime zijn respectievelijk 101 en 113% van de genoemde $6,9 \text{ mg} \cdot \text{L}^{-1} \cdot \text{h}$. Twee patiënten hadden een AUC_{0-24h} die kleiner is dan 50% van de genoemde $6,9 \text{ mg} \cdot \text{L}^{-1} \cdot \text{h}$, maar deze patiënten hebben niet virologisch gefaald.

De C_{max} die werd gevonden bij tweemaal daags 400 mg raltegravir is vergelijkbaar met wat gevonden is in de literatuur [10]. De C_{max} bij eenmaal daags 800 mg is 1,33 maal zo hoog als bij tweemaal daags 400 mg, wat lager is dan verwacht. In fase-I-onderzoek bleek dat de C_{max} van raltegravir zonder atazanavir bij tweemaal daags 800 mg 1,76 maal zo hoog is als bij tweemaal daags 400 mg [11]. Daaruit blijkt dat, net als in ons onderzoek, de C_{max} niet lineair stijgt tussen doses van 400 en 800 mg.

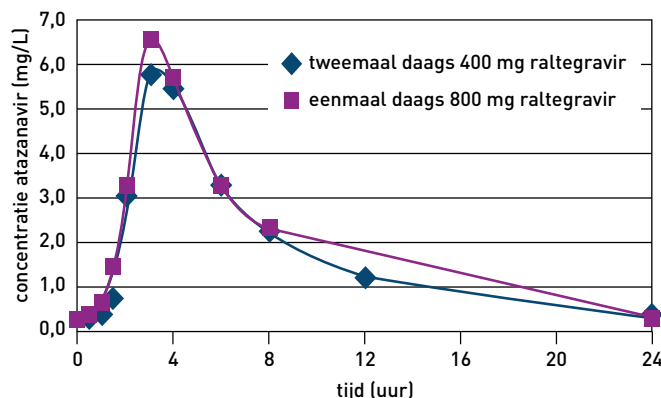
Atazanavir is in dit onderzoek hoger gedoseerd dan de geregistreerde niet-gebooste dosering (eenmaal daags 400 mg) in verband met de eerder beschreven verlaging in blootstelling van 20% als het gecombineerd wordt met raltegravir [9]. Hierdoor wordt verwacht dat de farmacokinetische parameters van eenmaal daags 600 mg met raltegravir overeenkomen met eenmaal daags 400 mg zonder raltegravir. De gevonden farmacokinetische parameters van atazanavir in ons onderzoek zijn echter beduidend hoger dan in de literatuur is beschreven bij eenmaal daags 400 mg atazanavir zonder raltegravir ($AUC_{0-24h} = 29,23 \text{ mg} \cdot \text{L}^{-1} \cdot \text{h}$) [12]. Door deze bevindingen kan worden getwijfeld aan de negatieve interactie van raltegravir met atazanavir. Er was in deze patiëntengroep geen sprake van toxiciteit (met name geen bilirubinstijgingen). Daarnaast moest bij één patiënt

Figuur 1 Plasmaconcentratie–tijd-curve van raltegravir



De weergegeven waarden zijn geometrische gemiddelden.

Figuur 2 Plasmaconcentratie–tijd-curve van atazanavir



De weergegeven waarden zijn geometrische gemiddelden.

de dosering opgehoogd worden naar eenmaal daags 800 mg aangezien de dalspiegel niet voldoende hoog was. Het lijkt dat de dosering van eenmaal daags 600 mg in combinatie met raltegravir in het algemeen goede dalspiegels atazanavir geeft en goed wordt verdragen.

Eén patiënt is uitgevallen in verband met verhoogde transaminasewaarden, deze patiënt had wel een ondetecteerbare *viral load*. De leverfunctiewaarden van de overige patiënten zijn tijdens de gehele studieperiode binnen de referentiewaarden gebleven. Tevens is de *viral load* ondetecteerbaar gebleven bij alle patiënten.

Dit onderzoek is niet opgezet om de langetermijneffectiviteit van het eenmaal-daagse regime vast te stellen. Hiervoor zal onderzoek gedaan moeten worden met langere *follow-up* en meer patiënten.

Conclusie

Een regime van eenmaal daags 800 mg raltegravir,

600 mg atazanavir en hetzij 300 mg lamivudine of 200 mg emtricitabine geeft een vergelijkbare blootstelling aan raltegravir als tweemaal daags 400 mg raltegravir in combinatie met eenmaal daags 600 mg atazanavir en hetzij 300 mg lamivudine of 200 mg emtricitabine. Daarnaast bleek het regime goed te worden verdragen en hielden alle patiënten gedurende de studie een ondetecteerbare *viral load*.

Gebaseerd op het registratieonderzoek van J.A. Jansen.
Geen belangenverstrengeling gemeld.

Literatuur

- 1 Claxton AJ, Cramer J, Pierce C. A systematic review of the associations between dose regimens and medication compliance. *Clin Ther*. 2001 aug;23(8):1296-310.
- 2 Stone VE, Jordan J, Tolson J, Miller R, Pilon T. Perspectives on adherence and simplicity for HIV-infected patients on antiretroviral therapy: self-report of the relative importance of multiple attributes of highly active antiretroviral therapy (HAART) regimens in predicting adherence. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2004 jul 1;36(3):808-16.
- 3 Thompson MA, Aberg JA, Cahn P, et al. Antiretroviral treatment of adult HIV infection: 2010 recommendations of the International AIDS Society-USA panel. *JAMA*. 2010 jul 21;304(3):321-33.
- 4 Bergersen BM. Cardiovascular risk in patients with HIV Infection: impact of antiretroviral therapy. *Drugs*. 2006;66(15):1971-87.
- 5 Le Tiec C, Barrail A, Goujard C, Taburet AM. Clinical pharmacokinetics and summary of efficacy and tolerability of atazanavir. *Clin Pharmacokinet*. 2005;44(10):1035-50.
- 6 Markowitz M, Nguyen BY, Gotuzzo E, et al. Rapid and durable antiretroviral effect of the HIV-1 integrase inhibitor raltegravir as part of combination therapy in treatment-naïve patients with HIV-1 infection: results of a 48-week controlled study. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2007 okt 1;46(2):125-33.
- 7 Steigbigel RT, Cooper DA, Kumar PN, et al. Raltegravir with optimized background therapy for resistant HIV-1 infection. *N Engl J Med*. 2008 jul 24;359(4):339-54.
- 8 Iwamoto M, Wenning LA, Mistry GC, et al. Atazanavir modestly increases plasma levels of raltegravir in healthy subjects. *Clin Infect Dis*. 2008 jul 1;47(1):137-40.
- 9 Zhu L, Mahnke L, Butters J, et al. Pharmacokinetics and safety of twice daily atazanavir 300 mg and raltegravir 400 mg in healthy subjects [abstract 696]. In: 16th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections; 2009 feb 8-11; Montreal, Canada. www.natap.org/2009/CROI/croi_63.htm. Geraadpleegd 2014 jul 25.
- 10 Burger DM. Raltegravir: a review of its pharmacokinetics, pharmacology and clinical studies. *Expert Opin Drug Metab Toxicol*. 2010 sep;6(9):1151-60.
- 11 Iwamoto M, Wenning LA, Petry AS, et al. Safety, tolerability, and pharmacokinetics of raltegravir after single and multiple doses in healthy subjects. *Clin Pharmacol Ther*. 2008 feb;83(2):293-9.
- 12 Seminari E, Guffanti M, Villani P, et al. Steady-state pharmacokinetics of atazanavir given alone or in combination with saquinavir hard-gel capsules or amprenavir in HIV-1-infected patients. *Eur J Clin Pharmacol*. 2005 aug;61(7):545-9.

NEDERLANDS FARMACEUTISCH ONDERZOEK IN DE INTERNATIONALE LITERATUUR

2014;8:E1432

Medicatiebewakingssignalen worden gemist door incomplete gegevens in apotheekinformatiesystemen

Bart van den Bemt

Voor goede medicatiebegeleiding is het essentieel dat de apotheek beschikt over volledige en actuele medische en farmaceutische informatie in het apotheekinformatiesysteem (AIS). Immers, zonder deze gegevens kunnen medicatiebewakingssignalen gemist worden. Floor-Schreuderling e.a. hebben bij 60 openbare apotheken gekeken welke medische en farmaceutische informatie ontbreekt en welke gevolgen dit heeft voor de medicatiebewaking. Hiervoor werd aan 660 patiënten aan wie een geneesmiddel verstrekt was, een vragenlijst gegeven. In de vragenlijst werd het geneesmiddelgebruik door de patiënt geverifieerd en werden aanvullende vragen gesteld. De patiënten moesten minimaal drie maanden ingeschreven zijn in de apotheek. De gegevens van de vragenlijst werden vervolgens vergeleken met de gegevens uit het AIS.

442 patiënten (67%) stuurden de vragenlijst terug. Bij 14% van deze patiënten ontbraken receptgeneesmiddelen, niet-receptgeneesmiddelen ontbraken bij 44%. Ook andere

aandoeningen (83%) en intoleranties (16%) ontbraken regelmatig. Door het ontbreken van deze gegevens werd bij 38% van de patiënten een medicatiebewakingssignaal gemist. Vaak was dat een contra-indicatie (34%), minder vaak een dubbelmedicatie (4%), een interactie (4%) of een overgevoeligheid (2%). De meeste signalen ontbraken bij NSAID's.

De auteurs concluderen dan ook dat relevante informatie over de patiënten vaak ontbreekt in het AIS, waardoor medicatiebewakingssignalen gemist worden.

Floor-Schreuderling A, Heringa M, Buurma H, Bouvy ML, De Smet PA. Missed drug therapy alerts as a consequence of incomplete electronic patient records in Dutch community pharmacies. *Ann Pharmacother*. 2013 okt;47(10):1272-9.

van den Bemt B. Medicatiebewakingssignalen worden gemist door incomplete gegevens in apotheekinformatiesystemen. *PW Wetenschappelijk Platform*. 2014;8:e1432.