

Toepassing van *clinical rules* bij *therapeutic drug monitoring* en hun effect op medicatieveiligheid

R.A.C. van Wezel ^{a*}, A.M.J.W. Scheepers-Hoeks ^a,
R. Schoemakers ^b, A.T.M. Wasylewicz ^b, R. ten Broeke ^a,
E.W. Ackerman ^a, S. Wessels-Basten ^a en R.J.E. Grouls ^a

^a Catharina-ziekenhuis Eindhoven.

^b Universiteit Utrecht.

* Correspondentie: ralph.v.wezel@catharina-ziekenhuis.nl.

KERNPUNTEN

- Richtlijnen voor *clinical rules* met betrekking tot *therapeutic drug monitoring* (TDM) variëren in bruikbaarheid.
- Met behulp van *clinical rules* is het mogelijk efficiënt patiënten te selecteren bij wie een TDM-bepaling is geïndiceerd.
- In de praktijk leiden TDM-rules tot relevante bloedspiegelbepalingen.

Inleiding

Medicatiebewakingssystemen van de huidige generatie zijn geneesmiddelgeoriënteerd (bewaking op dosis, interacties enzovoort). Dit leidt in de praktijk tot veel irrelevante meldingen, met als gevolg signaalmoetheid [1, 2]. *Clinical rules* kunnen hierin verbetering brengen doordat ze medicatiegegevens en klinische parameters patiëntgericht integreren [3]. In het Catharina-ziekenhuis Eindhoven (CZE) is een ontwikkelstrategie voor *clinical rules* gevalideerd en zijn diverse *clinical rules* geïmplementeerd in de medicatiebewaking [4, 5]. Deze *clinical rules* zijn, overeenkomstig het veiligheidmanagementsysteem (VMS) van de NVZA, gericht op risicopatiënt, risicopil en risicoproces. De toegevoegde waarde van *therapeutic drug monitoring* (TDM) bij medicatieveiligheid is in veel onderzoeken aangetoond [6, 7]. Uit onderzoek blijkt echter ook dat TDM niet optimaal wordt toegepast [8]. Zo toonde een in 2008 uitgevoerde retrospectieve pilotstudie naar het opvolgen van TDM-richtlijnen voor aminoglycosiden in het CZE aan dat slechts bij 42% van de patiënten binnen drie dagen na starten een bloedspiegelbepaling is aangevraagd [ten Katen M et al., ongepubliceerde waarnemingen]. Het doel van dit onderzoek is *clinical rules* te ontwikkelen, op basis van vigerende richtlijnen, die het proces van TDM kunnen optimaliseren. Daarnaast worden bloedspiegelbepalingen gebruikt om de relevantie van de *clinical rules* voor de medicatieveiligheid vast te stellen.

Methoden

De studie is beoordeeld door de erkende medisch-ethische toetsingscommissie van het CZE en is als niet-WMO-plichtig aangemerkt.

ABSTRACT

Application of clinical rules for therapeutic drug monitoring and their impact on medication safety

OBJECTIVE

To optimize therapeutic drug monitoring (TDM) of aminoglycosides, clozapine, digoxin, phenytoin, lithium and vancomycin by designing guideline-based clinical rules and implementing them in clinical practice.

METHODS

The clinical rules were based on Dutch guidelines for TDM. When guidelines were unclear, additional literature was collected and judged by the use of CBO criteria. Then the clinical rules were prospectively used in clinical practice during 90 days. In that period interventions indicated by the clinical rules were done by pharmacists. They advised physicians to take blood samples for TDM. Thereafter intervention data and blood levels were collected.

RESULTS

The guidelines used show differences in usefulness for designing TDM clinical rules. TDM requests increased by 25% after introduction of the clinical rules. The interventions were followed in 84 of 116 cases (81%). For 104 of 199 patients (52%) TDM was not regularly requested while indicated by guidelines.

CONCLUSIONS

This study shows that pharmacy interventions on the basis of clinical rules for TDM lead to better compliance to Dutch guidelines and to relevant blood level determinations. Therefore we conclude that TDM clinical rules improve medication safety.

van Wezel RAC, Scheepers-Hoeks AMJW, Schoemakers R, Wasylewicz ATM, ten Broeke R, Ackerman EW, Wessels-Basten S, Grouls RJE. Toepassing van *clinical rules* bij *therapeutic drug monitoring* en hun effect op medicatieveiligheid. *PW Wetenschappelijk Platform*. 2011;5:a1136.

Ontwikkeling *clinical rules*

In de periode februari t/m mei 2010 zijn in het CZE zes TDM-rules ontwikkeld en gevalideerd (aminoglycosiden, clozapine, digoxine, fenytoïne, lithium en vancomycine). De TDM-rules zijn gebaseerd op de G-Standaard, landelijke richtlijnen en het *Informatorium Medicamentorum*. Uit de G-Standaard zijn alle ja-ja-interacties die een bloedspiegelbepaling indiceren, opgenomen in de *clinical rules*. Adviezen over tijdstippen van bloedspiegelbepalingen na starten van een geneesmiddel of na dosiswijziging zijn overgenomen uit landelijke richtlijnen. Indien er geen concreet advies tot bloedspiegelbepaling wordt

TABEL 1

Overzicht van patiënten en bloedspiegelaanvragen (totaal, regulier en conform een *clinical rule*) per geneesmiddel

<i>Clinical rule</i>	Aantal patiënten [□]	Aantal aanvragen bloedspiegelbepaling			Toename (%) [◇]
		totaal	regulier	<i>clinical rule</i>	
Clozapine	3	4	3	1	33
Digoxine	46	72	21	51	243
Fenytoïne (inclusief vrije fractie)	2	2	2	0	0
Lithium	16	26	17	9	53
Gentamicine (dal/top)	70	192	167	25	15
Tobramycine (dal/top)	7	21	15	6	40
Vancomycine (dal/top)	49	257	233	24	10
Totaal	193	574	458	116	25

□ Patiënten kunnen spiegelaanvragen van meerdere geneesmiddelen hebben gehad.
 ◇ De toename is berekend op grond van het aantal bloedspiegelaanvragen conform de *clinical rule* ten opzichte van het aantal regulier aangevraagde bloedspiegelbepalingen.

genoemd, is aanvullend literatuuronderzoek uitgevoerd. De bronnen zijn beoordeeld aan de hand van criteria die zijn opgesteld door het kennisinstituut CBO. Op zichzelf staand niet-vergelijkend onderzoek en casereports ouder dan vijf jaar zijn niet meegenomen. Naar inzicht van de onderzoekers zijn klinische parameters/interacties alleen geïncludeerd wanneer deze kunnen leiden tot een bloedspiegelverandering van minimaal 20%.

Prospectieve studie

De *clinical rules* zijn opgenomen in het geautomatiseerde beslissingsondersteunende systeem Gaston (Medecs, Eindhoven), dat is gekoppeld met het Elektronisch Zorg Informatie Systeem (EZIS; ChipSoft, Amsterdam) en vervolgens geïmplementeerd in de dagelijkse medicatiebewaking in de periode tussen 1 juni en 31 augustus 2010. Gaston genereert een melding wanneer er geen bloedspiegelbepaling is aangevraagd terwijl dit, volgens de *clinical rule*, wel geïndiceerd is. De interventie bestond uit telefonisch advies aan de voorschrijvend arts. Gedurende deze prospectieve studie zijn gegevens verzameld en geanalyseerd over interventies, opvolging van interventies en bloedspiegeluitslagen.

Retrospectieve studie

De *clinical rules* hebben mogelijk effect op het reguliere aanvraagpatroon (interventiebias). Om dit te onderzoeken, zijn de resultaten van de prospectieve studie vergeleken met gegevens die zijn verkregen door toepassing van de TDM-rules op een historische database.

Resultaten

Ontwikkeling *clinical rules*

Tijdens het ontwikkelen van *clinical rules* valt op dat er grote verschillen bestaan tussen de richtlijnen. Uit de NVZA-monografie over TDM van digoxine zijn 17 van de 43 kinetische interacties/parameters als klinisch relevant beoordeeld, uit de richtlijn

clozapine van de Nederlandse Vereniging voor Psychiatrie (NVvP) 4 van de 5, uit de TDM-monografie fenytoïne 4 van 4 en uit de TDM-monografieën van gentamycine en tobramycine 1 van 2. In de TDM-monografie van vancomycine worden geen kinetische interacties gemeld. Voor lithium zijn de gegevens verkregen uit de richtlijn bipolaire stoornissen (NVvP) (1 van 2) en uit de TDM-monografie van lithium (0 van 2).

Prospectieve studie

In de onderzoekperiode zijn 574 bloedspiegelbepalingen aangevraagd voor 179 patiënten. Hiervan zijn 458 bloedspiegelbepalingen op reguliere wijze aangevraagd en 116 als uitvloeisel van de *clinical rules* (tabel 1). Dit is een toename van 25%. Gaston heeft in deze periode bij 104 patiënten 143 meldingen gegenereerd die aanleiding gaven tot een interventie. Bij 84 patiënten hebben 116 interventies (81%) daadwerkelijk tot een bloedspiegelbepaling geleid. Het advies is bij 20 patiënten 27 keer (19%) niet opgevolgd (bij deze 20 patiënten zijn in de onderzoekperiode geen bloedspiegels bepaald). Dit betekent dat bij 52% van de patiënten (104 van 199) een volgens de literatuur geïndiceerde bloedspiegelbepaling niet regulier werd aangevraagd.

TDM-rules aminoglycosiden en digoxine

De meldingen voortkomend uit de *clinical rules* voor aminoglycosiden en digoxine naar aanleiding waarvan een interventie is uitgevoerd, zijn nader onderzocht op oorsprong en klinische relevantie (tabel 2).

Van de door de *clinical rule* geïnitieerde bloedspiegelaanvragen van digoxine (51) zijn er 3 het gevolg van een melding uit de G-Standaard, 33 uit de TDM-monografie digoxine en 15 uit het *Informatarium Medicamentorum*. De meldingen op grond van de *clinical rule* aminoglycosiden zijn afkomstig uit de G-Standaard (4) en uit de TDM-monografieën van gentamycine en tobramycine (27). Van alle door *clinical rules* geïnitieerde bloedspiegelbepalingen van digoxine vallen 9 uitslagen (18%) buiten het therapeutisch venster

TABEL 2

Aantal door *clinical rules* geïnitieerde bloedspiegelaanvragen en bloedspiegels buiten therapeutisch venster per bron per melding

Type melding	Bron [□]	Aantal aanvragen bloedspiegelbepalingen	Aantal bloedspiegels buiten therapeutisch venster [◇]
Clinical rule digoxine			
Klaring (MDRD) < 50 ml/min	IM	15	4
Verandering klaring > 20%	TDM	18	0
Start digoxine	TDM	5	1
Dosiswijziging digoxine	TDM	1	0
Start / dosiswijziging amiodaron	GS	3	2
Start / stop metoclopramide	TDM	3	0
Start indometacine	TDM	1	1
Stop naproxen	TDM	1	0
Start / dosiswijziging / stop spironolacton	TDM	4	1
Totaal <i>clinical rule</i> digoxine		51	9
Clinical rule aminoglycosiden			
Start aminoglycosiden	TDM	14	6
Dosiswijziging aminoglycosiden	TDM	10	6
Verandering klaring > 20%	GS	4	2
Bloedspiegel te laat aangevraagd	TDM	3	2
Totaal <i>clinical rule</i> aminoglycosiden		31	16

[□] GS: G-Standaard; IM: Informatarium Medicamentorum; TDM: TDM-richtlijn NVZA.

[◇] Therapeutisch venster: aminoglycosiden dal < 0,5 mg/L en top 14-24 mg/L, digoxine 0,5-2,0 µg/L.

(0,5-2,0 µg/L). Hiervan zijn 3 uitslagen subtherapeutisch (0,28-0,47 µg/L) en 6 uitslagen potentieel toxisch (2,15-3,71 µg/L). In de onderzoeksperiode zijn 77 patiënten gestart met een aminoglycoside en zijn 213 bloedspiegelbepalingen (dal en/of top) aangevraagd. Bij 14 patiënten (18%) is geen bloedspiegelmeting aangevraagd binnen drie dagen na starten. 31 spiegelbepalingen (15%) zijn het directe gevolg van de *clinical rule* (26 patiënten). Hiervan vallen 16 spiegels (52%) buiten het therapeutisch venster. Hierop zijn doseringsaanpassingen noodzakelijk geweest en zijn een of meer vervolgspiegels bepaald. Bij deze 26 patiënten zijn in totaal 105 aminoglycosidenspiegels bepaald.

Retrospectieve studie

In de periode tussen 1 juni 2009 en 31 augustus 2009 zijn 376 bloedspiegels bepaald bij 157 patiënten. De *clinical rules* genereren, retrospectief, over deze periode 172 meldingen bij 97 patiënten die tot een interventie zouden hebben geleid. Wanneer wordt aangenomen dat het opvolgingspercentage overeenkomt met dat uit de prospectieve studie (81%), zouden 140 extra spiegelbepalingen zijn aangevraagd. Dit is een stijging van 37%.

Beschouwing en conclusie

Dit onderzoek laat zien dat in het reguliere TDM-proces bij 52% van de patiënten die een of meer van de onderzochte geneesmiddelen gebruiken, een volgens de literatuur geïndiceerde TDM-bepaling niet aangevraagd wordt. Deze aanvragen worden

wél gesignaleerd door *clinical rules* en resulteren na interventie in meer dan 80% van de gevallen in een bloedspiegelbepaling. De relevantie blijkt uit het feit dat bij digoxine 20% en bij aminoglycosiden zelfs 52% van de resulterende bloedspiegels buiten het therapeutisch venster ligt.

Bij het opstellen van TDM-rules is het, gezien de geconstateerde verschillen in de beschikbare literatuur, belangrijk vooraf inclusiecriteria vast te stellen. De door het CBO opgestelde systematiek is hiervoor bruikbaar.

De prospectief uitgevoerde TDM-rules leiden tot een toename van 25% aan bloedspiegelaanvragen. Uit de retrospectieve analyse komt geëxtrapoleerd een hoger percentage (37%) naar voren. Hiervoor zijn twee verklaringen mogelijk. Ten eerste kan er een leereffect optreden als gevolg van de interventies op grond van de *clinical rules*; de arts wordt mogelijk alerter op het juist aanvragen van bloedspiegels. Daarnaast is het zo dat na een initiële spiegelbepaling en advisering de patiënt vervolgd wordt in de normale routing, dus is de kans dat er opnieuw meldingen uit de TDM-rules komen, in de prospectieve studie kleiner dan in de retrospectief onderzochte groep.

Er zijn grote verschillen tussen de geneesmiddelen. Vooral digoxine (243%), lithium (53%) en tobramycine (40%) laten een flinke stijging aan spiegelbepalingen zien. Dit heeft mogelijk te maken met het feit dat de arts onbekend is met dan wel onvolgende alert is op de noodzaak tot het bepalen van bloedspiegels. Bij digoxine speelt zeker ook de klinische relevantie een rol. In de

praktijk wordt veelal op klinisch beeld gedoseerd. Uit dit onderzoek blijkt echter dat met behulp van *clinical rules* patiënten geselecteerd kunnen worden die, op basis van interacties en/of specifieke patiëntkenmerken, risico lopen op een subtherapeutische of potentieel toxische bloedspiegel. Doordat initiële spiegels en indicaties veelal onbekend zijn, is het niet mogelijk de wijziging in bloedspiegels (ook binnen het therapeutisch venster) in dit onderzoek te relateren aan klinische effecten.

Een beperking van dit onderzoek is dat er geen onderscheid gemaakt wordt in regulier juiste en regulier onjuiste spiegel aanvragen (bijvoorbeeld te vroeg of te laat). Kennis hierover kan bijdragen aan het verder optimaliseren van het proces rond TDM-bloedspiegel aanvragen.

Uit dit onderzoek kan geconcludeerd worden dat *clinical rules* het mogelijk maken patiënten te selecteren bij wie, op basis van richtlijnen, een TDM-bepaling is geïndiceerd. Dit leidt in de praktijk tot een betere opvolging van richtlijnen en klinisch relevante spiegelbepalingen.

Gebaseerd op het registratieonderzoek van R.A.C. van Wezel.

LITERATUUR

- 1 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;13(2):138-47.
- 2 Hunt DL, Haynes RB, Hanna SE, Smith K. Effects of computer-based clinical decision support systems on physician performance and patient outcomes: a systematic review. *JAMA.* 1998;280(15):1339-46.
- 3 Werkgroep clinical rules NVZA. Taakopdracht deel A: landelijk toepasbaar, systeemafhankelijk model voor ontwikkeling, validatie en implementatie van clinical rules. www.nvza.nl. Geraadpleegd 26 oktober 2010.
- 4 Wessels-Basten SJW, Hoeks AMJW, Grouls RJE, et al. Development strategy and potential impact on medication safety for clinical rules: the lithium case. *Br J Clin Pharmacol.* 2007;63(4):507-8.
- 5 Scheepers-Hoeks AM, Grouls RJ, Neef C, Korsten HH. Strategy for implementation and first results of advanced clinical decision support in hospital pharmacy practice. *Stud Health Technol Inform.* 2009;148:142-8.
- 6 Mitchell PB. Therapeutic drug monitoring of psychotropic medications. *Br J Clin Pharmacol.* 2001;52(S1):45S-54S.
- 7 Laux G, Baumann P, Hiemke C; TDM group of the Arbeitsgemeinschaft Neuropsychopharmakologie und Pharmakopsychiatrie. Therapeutic drug monitoring of antidepressants – clinical aspects. *J Neural Transm Suppl.* 2007;(72):261-7.
- 8 Mann K, Hiemke C, Schmidt LG, Bates DW. Appropriateness of therapeutic drug monitoring for antidepressants in routine psychiatric inpatient care. *Ther Drug Monit.* 2006;28(1):83-8.

NEDERLANDS FARMACEUTISCH ONDERZOEK IN DE INTERNATIONALE LITERATUUR

Eiwitten in dextraan-hydrogelen: insluiting achteraf en afgifte

Suzanne Vink-Hermeling

Hydrogelen zijn veelbelovende systemen voor gecontroleerde afgifte van eiwitten, omdat ze goed compatibel zijn met weefsels en hun afgifteprofiel makkelijk aangepast kan worden. Door hydrogelen chemisch te crosslinken kan de crosslinkdichtheid prima beheerst worden, wat mechanisch sterke gellen mogelijk maakt. Een groot nadeel is dat insluiting van eiwitten in de hydrogel tijdens het chemisch crosslinken kan leiden tot chemische degradatie van de eiwitten. Het zou dan ook een groot voordeel zijn als de eiwitten achteraf in de gellen ingesloten zouden kunnen worden.

In deze studie is gekeken naar het achteraf insluiten (post-loading) van eiwitten en de afgifte uit chemisch gecrosslinkte dextraan-hydrogelen. Negatief en positief geladen hydrogelen werden bereid uit verschillende gesubstitueerde dextranen. Incubatie van negatief geladen hydrogelen in een oplossing van cytochroom C (pI 10,2) met een lage ionsterkte (HEPES-buffer 10 mmol/L, pH 7,4) leidde tot een kwantitatieve insluiting van het eiwit in de hydrogel. Daarnaast werd runder-serumalbumine (pI 4,8) ingesloten in een positief geladen hydrogel bij neutrale pH en myoglobine (pI 7,2) in een negatief geladen hydrogel bij pH 5. De mate van

insluiting was afhankelijk van de netwerklading en de netwerkdichtheid tijdens het laden.

Vervolgens werd de afgifte van de ingesloten eiwitten gemeten. Van het ingesloten cytochroom C kwam 94-70% vrij, afhankelijk van de ladingsdichtheid (de netwerkdichtheid was constant gehouden). Door de toevoeging van 1 mol/L NaCl kon alle ingesloten cytochroom C afgegeven worden. Dit duidt erop dat het cytochroom C niet geaggregeerd was in de hydrogel. Met massaspectrometrie kon aangetoond worden dat het ingesloten eiwit niet chemisch aangetast was.

Deze studie laat zien dat efficiënte insluiting van zowel negatief en positief geladen als neutrale eiwitten (bij fysiologische pH) mogelijk is, zonder dat daarbij chemische degradatie of aggregatie optreedt.

Schillemans JP, Hennink WE, van Nostrum CF. Charged dextran hydrogels for post-loading and release of proteins. *J Control Release.* 2010;148(1):e82-3.

Vink-Hermeling S. Eiwitten in dextraan-hydrogelen: insluiting achteraf en afgifte. *PW Wetenschappelijk Platform.* 2011;5:e1120.