

# Opsporing van patiënten met een (potentieel) *adverse drug event* aan de hand van *clinical rules*: een pilot-onderzoek

Mirjam K. Rommers<sup>\*</sup>, Irene M. Teepe-Twiss en Henk-Jan Guchelaar

Klinische Farmacie en Toxicologie, Leids Universitair Medisch Centrum.

<sup>\*</sup> Correspondentie: m.k.rommers@lumc.nl.

## Kernpunten

- *Clinical rules* en beslissingsondersteunende systemen kunnen bijdragen aan medicatieveiligheid.
- Het in het Leids Universitair Medisch Centrum ontwikkelde Adverse Drug Event Alerting System heeft een toegevoegde waarde bij de opsporing van patiënten met een (potentieel) *adverse drug event*.
- De gebruikte set *clinical rules* dient te worden verfijnd en uitgebreid.

**M**edicatieveiligheid en opsporing van patiënten met een mogelijk geneesmiddelgerelateerd incident [*adverse drug event* (ADE)] staan momenteel sterk in de belangstelling. Het Harm-onderzoek laat zien dat 2,4% van alle ziekenhuisopnamen en 5,6% van de acute opnamen geneesmiddelgerelateerd zijn, waarvan 46% potentieel vermijdbaar is [1]. Een recent gepubliceerd overzichtartikel toont dat bij 5% (spreiding 0,038-56,1%) van alle geneesmiddeltoedieningen medicatiefouten optreden en dat bij 6% (spreiding 0,17-65%) van alle in het ziekenhuis opgenomen patiënten geneesmiddelgerelateerde incidenten optreden. Ongeveer 46% (spreiding 15-90%) van deze incidenten wordt vermijdbaar geacht [2]. In dit licht is het nuttig patiënten met een risico op een geneesmiddelgerelateerd incident op te sporen.

De apotheek van het Leids Universitair Medisch Centrum is sinds 2004 bezig met de ontwikkeling van een methode waarmee patiënten met een potentieel geneesmiddelgerelateerd incident geautomatiseerd zijn op te sporen [3] en heeft deze methodiek naar Amerikaans voorbeeld in Nederland geïntroduceerd. Elektronische voorschrijfsystemen en beslissingsondersteunende systemen spelen hierbij een belangrijke rol [4]. Helmons e.a. hebben in 2006 in het *Pharmaceutisch Weekblad* aandacht besteed aan het nut van beslissingsondersteunende systemen [5].

Het door ons ontwikkelde beslissingsondersteunende systeem Adverse Drug Event Alerting System (ADEAS) is samengesteld in Gaston (Medecs, Eindhoven). Selectie van 'potentiële probleempatiënten' vindt plaats door combinatie van gegevens uit het elektronisch patiëntendossier (labwaarden, patiëntenkarakteristieken), het elektronisch voorschrijfsysteem (geneesmiddelengebruik van de patiënt) en de G-Standaard (geneesmiddelengegevens, interacties) op basis van vooraf gedefinieerde algoritmes of klinische beslisregels (*clinical rules*). Gaston bestaat uit een richtlijneditor

## Abstract

*Identifying patients with potential adverse drug events by application of clinical rules: a pilot study*

### Objective

To compare a newly developed computerized adverse drug event alerting system (ADEAS) using clinical rules with conventional medication surveillance to assess its added value for identifying patients with a (potential) adverse drug event (ADE).

### Design

Prospective pilot study on an internal medicine ward during six months. The primary endpoint was the number of consults by the hospital pharmacist following alerts with ADEAS compared to the conventional medication surveillance. The secondary endpoints were the total number of alerts generated by the two systems and the number of advices the physician accepted.

### Methods

ADEAS was processing every night to collect data from the electronic patient file to search for (potential) ADEs. The hospital pharmacist consulted the physician regarding the patients with a potential ADE and advised how to prevent harm.

### Results

During 139 days ADEAS generated 85 alerts in 48 patients compared to 177 alerts in 57 patients with conventional medication surveillance. With ADEAS 24% (n = 14) of the 58 true positive alerts led to a consult by the hospital pharmacist compared to 3% (n = 5) with conventional medication surveillance. 10 (71%) of the 14 advices with ADEAS were accepted by the physician, compared to 60% (n = 3) with conventional medication surveillance.

### Conclusion

ADEAS shows added value in identifying patients with a potential ADE compared to conventional medication surveillance. The overall percentage of consults by the hospital pharmacist was low, indicating that the current set of clinical rules can be refined. ADEAS can be a suitable tool for the hospital pharmacist for more ward-based pharmacy consultations.

*PW Wetenschappelijk Platform 2009;3(4):67-71*

waarin de *clinical rules* kunnen worden samengesteld en een Decision Support Module die communiceert met de diverse elektronische systemen en de beslisregel vertaalt in door de

**Tabel 1****Kengetallen van ADEAS en conventionele medicatiebewaking**

Resultaat	ADEAS	Conventionele medicatiebewaking <sup>□</sup>
Alerts (inclusief dubbeltellingen)	244	177
Unieke alerts (exclusief dubbeltellingen)	85	–
Patiënten met alert (exclusief dubbeltellingen)	48	57
Terecht-positieve alerts	58	–
Vals-positieve alerts	27	–
Consulten	14	5
Adviezen	14	5
Adviezen overgenomen door arts	10	3

□ –: niet van toepassing; deze gegevens zijn niet verzameld bij de conventionele medicatiebewaking.

computer uit te voeren stappen. De *clinical rules* zijn geformuleerd in een multidisciplinair team op basis van zeven risicocategorieën. De ontwikkeling van dit expertsysteem en de *clinical rules*, inclusief de eerste set van 121 *clinical rules*, wordt elders uitgebreid beschreven [Rommers MK et al. aangeboden voor publicatie]. Wij hebben het systeem inmiddels getest en gevalideerd.

Wij zien de toepassing van ADEAS vooral als ondersteuning van de gerichte farmaceutische patiëntenzorg door de ziekenhuisapotheker op de afdeling van een ziekenhuis. Het stelt ons in staat farmaceutische patiëntenzorg te verlenen aan patiënten die deze het hardst nodig hebben omdat ze een groot risico lopen op een geneesmiddelgerelateerd incident. Op deze manier kunnen kennis en menskracht in de ziekenhuisorganisatie efficiënter en doelmatiger ingezet worden.

In dit artikel beschrijven wij de resultaten van een pilot-onderzoek waarin de bruikbaarheid van ADEAS en de *clinical rules* voor opsporing van klinische patiënten met een (mogelijk) geneesmiddelgerelateerd incident is onderzocht.

## Methoden

Het Leids Universitair Medisch Centrum, een universitair ziekenhuis met 850 bedden, maakt gebruik van het ziekenhuisinformatiesysteem Mirador en het elektronisch voorschrijfsysteem Medicator (beide systemen van ISOFT Nederland). De arts krijgt tijdens het voorschrijven overdoseringssignalen, interactiesignalen en afgeleide contra-indicatiesignalen te zien die zijn gebaseerd op de G-Standaard (Z-Index). Medicator is geen geavanceerd beslissingondersteunend systeem [6]. De conventionele manier van medicatiebewaking bestaat uit een controle door de ziekenhuisapotheker van de door de arts genegerde medicatiebewakingssignalen. Zo nodig neemt, meestal de volgende dag, een ziekenhuisapotheker contact op met de voorschrijver om relevante signalen te bespreken. Daarnaast geeft de ziekenhuisapotheker adviezen aan de hand van de uitslagen van *therapeutic drug monitoring* (TDM).

ADEAS haalt gegevens uit Mirador, Medicator en de G-Standaard en screent de opgenomen patiënten op aanwezigheid van de situatie die is beschreven in 1 of meer van de 121 *clinical rules* die zijn opgenomen in het systeem. Elke nacht verzamelt ADEAS nieuwe gegevens uit de verschillende databases en genereert in de ochtend een lijst met potentiële probleempatiënten.

De pilot-periode liep van mei t/m oktober 2007. Alleen patiënten van de pilot-afdeling algemene interne geneeskunde zijn geïncludeerd. Een ziekenhuisapotheker (MR) beoordeelde elke ochtend met hulp van de gegevens in Medicator of de door ADEAS geselecteerde patiënt werkelijk een risico liep op een geneesmiddelgerelateerd incident (een terecht-positieve *alert* dan wel een vals-positieve *alert*). Vervolgens bracht de ziekenhuisapotheker een kort bezoek aan de arts(assistent) van de afdeling en besprak de gesignaleerde (mogelijk) geneesmiddelgerelateerde incidenten. Zo nodig werd een interventie afgesproken om het risico op het geneesmiddelgerelateerde incident te verminderen. De conventionele medicatiebewaking is gedurende de pilot-periode ook uitgevoerd. Van de conventionele medicatiebewaking zijn het aantal alerts en het aantal patiënten verzameld. Het aantal vals-positieve alerts werd buiten beschouwing gelaten omdat de voorschrijver alle alerts te zien krijgt in het elektronisch voorschrijfsysteem.

Het primaire eindpunt was het aantal adviezen van de ziekenhuisapotheker aan de hand van ADEAS in vergelijking met de conventionele methode. Als secundaire eindpunten bestudeerden wij het totale aantal meldingen van de beide systemen en het aantal door de arts overgenomen adviezen.

## Resultaten

In de periode van 139 dagen waarin wij dit pilot-onderzoek verrichtten, lagen gemiddeld 5,6 patiënten per dag op de afdeling algemene interne geneeskunde. Totaal genereerde ADEAS in deze periode 248 alerts; dit zijn gemiddeld 1,8 alerts per dag en gemiddeld 1,0 patiënt met een alert per dag. Het betreft hier ten dele dubbeltellingen omdat bepaalde *clinical rules* zo zijn opgebouwd dat – als de situatie van potentieel geneesmiddelgerelateerd incident blijft bestaan – de alertmelding elke dag opnieuw verschijnt. In totaal waren er 85 unieke alerts (dat wil zeggen zonder dubbeltellingen) voor 48 verschillende patiënten. Van deze 85 alerts zijn 27 als vals-positief beoordeeld. Vanwege de 58 alerts die als terecht-positief zijn beoordeeld heeft de ziekenhuisapotheker 14 keer een consult verricht bij 12 verschillende patiënten (24%). Er zijn 14 adviezen gegeven waarvan er 10 (71%) zijn overgenomen door de arts (tabel 1).

Van de 121 *clinical rules* in ADEAS leidden uiteindelijk 20 verschillende *clinical rules* tot de 58 terecht-positieve alerts (tabel 2). De *clinical rule* die het vaakst tot een alert leidde was 'klaring <50 ml/min of creatinine >150 µmol/l' (12 patiënten). Bij deze regel was echter nooit een consult of interventie noodzakelijk, omdat na beoordeling van

**Tabel 2***Clinical rules* met een terecht-positief alert

<i>Clinical rule</i>	Aantal patiënten	Aantal consulten <sup>□</sup>	Aantal adviezen <sup>□</sup>
Klaring <50 ml/min of creatinine >150 µmol/l <sup>◇</sup>	12	0	0
TDM-uitslag van aminoglycoside of vancomycine	8	2	2
Opiaat zonder laxans <sup>△</sup>	8	0	0
Creatininetoeename >50 µmol/l of >50% <sup>◇</sup>	7	1	1
Laagmoleculairgewicht heparines en klaring <30 ml/min	3	1	1
NSAID of Ascal plus risicofactor voor ulcus zonder protonpompremmers	3	2	2
Digoxine >0,0625 mg en leeftijd >70 jaar of klaring <50 ml/min of lage of onbekende kaliumwaarde	2	2	2
Ciprofloxacin of norfloxacin en anti-epilepticum	2	0	0
Bisfosfonaat en absorptie-beïnvloedend middel	2	0	0
IJzer en complexvormer	1	0	0
Cefuroxim en klaring <50 ml/min	1	1	1
Ceftazidim en klaring <100 ml/min	1	1	1
Ciprofloxacin en klaring <25 ml/min	1	0	0
Co-trimoxazol of dapson chronisch en geen foliumzuur	1	1	1
Ranitidine en klaring <50 ml/min	1	0	0
Cetirizine en klaring <10 ml/min	1	1	1
Sulfonylureumderivaat en klaring <10 ml/min of ALAT/ASAT >120	1	1	1
Antipsychoticum en leverfunctiestoornissen	1	0	0
Azathioprinegebruik <sup>▽</sup>	1	0	0
Gabapentine of pregabaline en klaring <50 ml/min	1	1	1

<sup>□</sup> Vaak geen consult of advies omdat de patiënt alweer van de afdeling was, bijvoorbeeld na weekend.

<sup>◇</sup> De medicatie van de patiënt werd gecontroleerd op contra-indicatie en dosering; de geneesmiddelen die afzonderlijk in een eigen *clinical rule* gecombineerd worden met de nierfunctie zijn hier buiten beschouwing gelaten om dubbel telling te voorkomen.

<sup>△</sup> Vaak zo nodig methadon kortdurend.

<sup>▽</sup> Controle dosering, maximaal 5 mg/kg.

het medicatiegebruik van de patiënt geen contra-indicaties werden gesignaleerd of bleek dat er geen dosis aanpassingen noodzakelijk waren. Voor de 14 consulten waren 11 verschillende *clinical rules* verantwoordelijk (tabel 3).

De conventionele medicatiebewaking genereerde in dezelfde periode 177 signalen voor 57 verschillende patiënten. Dit aantal is niet gecorrigeerd voor eventuele vals-positieve alerts. In 5 gevallen (2,8%) overlegde de ziekenhuisapotheker met de voorschrijvende arts. Dit betrof driemaal een overleg over de dosis van een geneesmiddel, eenmaal een overleg over een interactie met betrekking tot QT-intervalverlenging en eenmaal een overleg met betrekking tot een interactie met lithium. Driemaal (60%) nam de arts het advies van de apotheker over (tabel 1).

### Beschouwing

Met klinische beslisregels – algoritmes, de zogenaamde *clinical rules*, waarbij gegevens uit het elektronisch patiëntendossier (labwaarden, patiëntkenmerken), het elektronisch voorschrijfsysteem (geneesmiddelengebruik van de patiënt) en de G-Standaard (geneesmiddelengegevens, interacties) op patiëntniveau gecombineerd worden – kunnen patiënten met een (potentieel) genees-

middelgerelateerd incident worden opgespoord. Uit dit kleine pilot-onderzoek blijkt dat ADEAS meer potentiële probleempatiënten detecteerde dan de conventionele medicatiebewaking, waardoor de ziekenhuisapotheker vaker interventies kon verrichten.

De conventionele medicatiebewaking bewaakt alleen op interactiesignalen en overdoseringen. Uit de literatuur is bekend dat afwijkende laboratoriumwaarden of niet-aangepaste doseringen bij verminderde nierfunctie frequent tot geneesmiddelgerelateerde incidenten leiden [7-11]. Het is daarom van belang vooral laboratoriumgegevens te betrekken bij de opsporing van patiënten met een (potentieel) geneesmiddelgerelateerd incident; het hier gepresenteerde ADEAS maakt gebruik van laboratoriumgegevens. ADEAS vult hierdoor de conventionele medicatiebewaking aan, maar kan nog niet als vervanging optreden.

Oorspronkelijk werden in de Verenigde Staten *clinical rules* gebruikt om al opgetreden geneesmiddelgerelateerde incidenten op te sporen. Deze onderzoeken gebruikten *clinical rules* als 'patiënt met naloxon' of 'patiënt met protamine' [12-14]. Een tekortkoming van dit soort *clinical rules* is dat de schade al is opgetreden en men geen adviezen meer kan geven om schade te voorkomen. Wij zijn van mening dat het zinvoller is zich te richten op interventies die

### Tabel 3

#### Clinical rules met consult

Clinical rule	Patiënt	Advies
TDM-uitslag van aminoglycoside of vancomycine	vrouw, 56 jaar man, 28 jaar	medicatie stoppen spiegels monitoren
Laagmoleculairgewicht heparines en klaring <30 ml/min	man, 56 jaar	contra-indicatie □
NSAID of Ascal plus risicofactor voor ulcus zonder protonpompremmer	vrouw, 76 jaar vrouw, 82 jaar	protonpompremmer toevoegen protonpompremmer toevoegen ◇
Digoxine >0,0625 mg en leeftijd >70 jaar of klaring <50 ml/min of lage of onbekende kaliumwaarde	vrouw, 85 jaar vrouw, 71 jaar	digoxinespiegel monitoren △ controleren op toxiciteitsverschijnselen
Cefuroxim en klaring <50 ml/min	vrouw, 71 jaar	dosis aanpassen aan klaring
Ceftazidim en klaring <100 ml/min	man, 83 jaar	dosis aanpassen aan klaring
Co-trimoxazol of dapson chronisch en geen foliumzuur	vrouw, 35 jaar	foliumzuur toevoegen
Cetirizine en klaring <10 ml/min	man, 56 jaar	dosis verlagen
Sulfonylureumderivaat en klaring <10 ml/min of ALAT/ASAT >120	vrouw, 68 jaar	cave hypoglykemie, dosis aanpassen of switchen
Gabapentine of pregabaline en klaring <50 ml/min	man, 46 jaar	dosis verlagen ▽
Creatininetoenname >50 µmol/l of >50%	man, 74 jaar	bijwerking gentamicine? monitoren

□ Advies niet overgenomen, want dialysepatiënt.

◇ Advies niet overgenomen.

△ Advies niet overgenomen; wordt alleen gedaan bij vermoeden toxiciteit.

▽ Advies niet overgenomen, want kortdurende creatinestijging; was snel weer hersteld.

geneesmiddelgerelateerde incidenten kunnen voorkomen in plaats van detecteren. Om die reden bevat ons systeem *clinical rules* die situaties beschrijven waarin de patiënt in eerste instantie op een goed medicatieregime is ingesteld, maar waarbij fysiologische omstandigheden veranderen zodat het medicatieregime moet worden aangepast. Voorbeelden van dergelijke *clinical rules* zijn 'patiënt met aminoglycoside en een creatinineklaring <50 ml/min' of 'patiënt met SSRI en trombocytengetal <100 • 10<sup>9</sup>/l of een afname met 25%' [15, 16]. In dit soort situaties kan de arts of de apotheker nog maatregelen nemen om schade te voorkomen. Ook een onderzoek van Silverman e.a. liet zien dat het aantal corrigerende interventies door de apotheker toenam als er *clinical rules* werden gebruikt die potentiële geneesmiddelgerelateerde incidenten opspoorde in plaats van *clinical rules* die reeds opgetreden geneesmiddelgerelateerde incidenten opspoorde [17]. Het hier beschreven pilot-onderzoek is uitgevoerd op een kleine afdeling van het ziekenhuis. Dientengevolge was het aantal consulten beperkt, maar wel aanzienlijk hoger dan bij conventionele medicatiebewaking.

Een aanzienlijk aantal alerts, 27 van de 85 (32%), was vals-positief. Dit betekent dat de situatie zoals beschreven in de *clinical rule* niet aanwezig was bij de patiënt. Dit heeft enerzijds te maken met de manier waarop regels in ADEAS geformuleerd zijn en anderzijds met de technische kant van ADEAS en het elektronisch voorschrijfsysteem. Bijvoorbeeld de *clinical rule* 'isoniazide zonder pyridoxine' leidde tot een signaal, terwijl de arts pyridoxine wel had voorgeschreven, zij het niet met een regulier voorschrift in Medicator (dat wil zeggen door selectie van het middel uit de G-Standaard), maar via een zogenaamd vrijetekstvoorschrift. Op deze vrijetekstvoor-

schriften kunnen geen geautomatiseerde medicatiebewaking en geen ADEAS-signalering plaatsvinden. Daarnaast is een aantal regels alleen relevant bij chronisch gebruik. Dit kon niet ingebouwd worden in de betreffende regels in ADEAS. Ook opmerkingen – bijvoorbeeld met betrekking tot het gescheiden innemen van geneesmiddelen, door de arts ingevoerd in een vrijetekstveld – en toedientijdstippen kunnen niet door ADEAS worden gelezen. Daarnaast leidde slechts 24% van de terecht-positieve alerts tot een advies van de ziekenhuisapotheker. Dit is minder dan vooraf werd verwacht. Een reden daarvoor is dat sommige *clinical rules* niet specifiek genoeg zijn gebleken. Bijvoorbeeld bij een signaal als gevolg van de regel 'klaring <50 ml/min of creatinine >150 µmol/l' werd de voorgeschreven medicatie door de ziekenhuisapotheker gecontroleerd op contra-indicaties en dosering. In dit pilot-onderzoek bleek aanpassing van de dosering of de behandeling geen enkele keer noodzakelijk. Als de *clinical rule* specifiek werd gemaakt door toevoeging van een geneesmiddel, bijvoorbeeld 'cefuroxim en klaring <50 ml/min', leidde dit wel tot een interventie (tabel 2). Hetzelfde gold voor 'TDM-uitslag van aminoglycoside of vancomycine'. Vaak was de dosering al door de arts aangepast op basis van de spiegel, zodat advies van de ziekenhuisapotheker niet meer nodig was. Dit betekent dat wij de huidige set van *clinical rules* moeten aanpassen. Enerzijds zullen de bestaande *clinical rules* verfijnd moeten worden. Anderzijds moet de set worden uitgebreid met ontbrekende *clinical rules*. Een set regels zal nooit compleet kunnen zijn en het is gebruikelijk de regels aan te passen in de praktijk, zodat de positief voorspellende waarde van de *clinical rules* verbetert. *Clinical rules* kunnen ook toegespitst worden op diverse afdelingen en/of specialismen van het ziekenhuis. De 121 *clinical*

rules waarmee dit pilot-onderzoek is uitgevoerd, betroffen een algemene, niet-afdelingsspecifieke, startset. Concluderend kan worden gezegd dat met ADEAS patiënten kunnen worden opgespoord die risico lopen op een geneesmiddelgerelateerd incident. In vergelijking met de huidige medicatiebewaking heeft ADEAS een toegevoegde waarde.

Voor de ontwikkeling van ADEAS en de uitvoering van onderzoek met ADEAS is een subsidie ontvangen van de NVZA, de Orde van Medisch Specialisten en het ministerie van VWS.

#### LITERATUUR

- 1 van den Bemt PMLA, Egberts ACG, Leendertse A. Hospital Admissions Related to Medication (HARM). Een prospectief, multicenter onderzoek naar geneesmiddel gerelateerde ziekenhuisopnames. Eindrapport. Utrecht: Utecht: Division of Pharmacoepidemiology & Pharmacotherapy, Utrecht Institute for Pharmaceutical Sciences; 2006.
- 2 Krahenbuhl-Melcher A, Schlienger R, Lampert M, et al. Drug-related problems in hospitals: a review of the recent literature. *Drug Saf* 2007;30(5):379-407.
- 3 Pronk E. Een zwaailicht op de medicijnkast. *Med Contact* 2004;10:354-6.
- 4 Rommers MK, Teepe-Twiss IM, Guchelaar HJ. Preventing adverse drug events in hospital practice: an overview. *Pharmacoepidemiol Drug Saf* 2007;16(10):1129-35.
- 5 Helmons PJ, Grouls RJ, Roos AN, et al. De toegevoegde waarde. Beslissingsondersteunende systemen en clincial rules: geïntegreerde medicatieveiligheid. *Pharm Weekbl* 2006;141(25):853-7.
- 6 Kalmeijer MD, Holtzer W, van Dongen R, et al. Implementation of a computerized physician medication order entry system at the Academic Medical Centre in Amsterdam. *Pharm World Sci* 2003;25(3):88-93.
- 7 Kane-Gill SL, Dasta JF, Schneider PJ, et al. Monitoring abnormal laboratory values as antecedents to drug-induced injury. *J Trauma* 2005;59(6):1457-62.
- 8 Peterson JP, Colucci VJ, Schiff SE. Using serum creatinine concentrations to screen for inappropriate dosage of renally eliminated drugs. *Am J Hosp Pharm* 1991;48(9):1962-4.
- 9 Goldberg DE, Baardsgaard G, Johnson MT, et al. Computer-based program for identifying medication orders requiring dosage modification based on renal function. *Am J Hosp Pharm* 1991;48(9):1965-9.
- 10 Veen GJ, Toll PJMM. Dosisaanpassingen blijven te vaak achterwege. Patiënten met verminderde nierfunctie. *Pharm Weekbl* 2001;136(29):1048-54.
- 11 Maseland M. Metformine en antibiotica boosdoender. Ziekenhuisapotheker hard nodig bij patiënten met nierfunctiestoornis. *Pharm Weekbl* 2005;140(16):533-4.
- 12 Classen DC, Pestotnik SL, Evans RS, et al. Computerized surveillance of adverse drug events in hospital patients. *JAMA* 1991;266(20):2847-51.
- 13 Honigman B, Lee J, Rothschild J, et al. Using computerized data to identify adverse drug events in outpatients. *J Am Med Inform Assoc* 2001;8(3):254-66.
- 14 Jha AK, Kuperman GJ, Teich JM, et al. Identifying adverse drug events: development of a computer-based monitor and comparison with chart review and stimulated voluntary report. *J Am Med Inform Assoc* 1998;5(3):305-14.
- 15 Kilbridge PM, Alexander L, Ahmad A. Implementation of a system for computerized adverse drug event surveillance and intervention at an academic medical center. *J Clin Outcomes Manag* 2006;13(2):94-100.
- 16 Raschke RA, Gollihare 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;280(15):1317-20.
- 17 Silverman JB, Stapinski CD, Huber C, et al. Computer-based system for preventing adverse drug events. *Am J Health Syst Pharm* 2004;61(15):1599-603.

#### NEDERLANDS FARMACEUTISCH ONDERZOEK IN DE INTERNATIONALE LITERATUUR

## Invloed van bijwerkingen op langdurig gebruik van anti-epileptica

Wilma Denneboom

Bootsma e.a. onderzochten in hoeverre gebruikers van de nieuwe anti-epileptica lamotrigine, levetiracetam en topiramaat deze middelen langdurig gebruiken, welk percentage van de gebruikers stopt vanwege bijwerkingen en welk percentage gebruikers aanvalsvrij was bij gebruik van deze nieuwe anti-epileptica.

Alle patiënten die lamotrigine, levetiracetam of topiramaat gebruiken op voorschrift van een epilepsiebehandelcentrum, zijn twee jaar gevolgd. Uiteindelijk zijn de gegevens van 1066 patiënten geëvalueerd, onder wie 336 lamotriginegebruikers, 301 levetiracetamgebruikers en 429 topiramaatgebruikers.

69% van de lamotriginegebruikers, 46% van de levetiracetamgebruikers en 38% van de topiramaatgebruikers gebruikten deze middelen minimaal twee jaar. Het percentage van de patiënten die het middel twee jaar lang gebruikten, was bij lamotrigine significant hoger dan bij levetiracetam ( $p < 0,001$ ). Ditzelfde geldt voor lamotrigine ten opzichte van topiramaat ( $p < 0,001$ ) en voor levetiracetam ten opzichte van topiramaat ( $p = 0,005$ ). Het aantal aanvalsvrije personen was het laagst bij lamotrigine en het hoogst bij levetiracetam.

Bij het stoppen met de medicatie speelden bijwerkingen een rol voor 154/429 (36%) topiramaatgebruikers, voor 52/336 (15%) lamotriginegebruikers ( $p < 0,001$ ) en voor 68/301 (23%) levetiracetamgebruikers ( $p < 0,001$ ). Mensen die topiramaat en levetiracetam gebruikten, meldden vaak bijwerkingen op de stemming en het algemene zenuwstelsel. Neurocognitieve bijwerkingen zijn het meest gemeld door mensen die topiramaat gebruikten. Gebruikers van lamotrigine meldden een positief effect op de cognitie. Uit deze studie is geconcludeerd dat een minder effectief geneesmiddel met minder nadelige bijwerkingen (lamotrigine) een betere waardering krijgt en dus langer wordt gecontinueerd dan een effectiever geneesmiddel (topiramaat of levetiracetam) met meer nadelige bijwerkingen.

Bootsma HP, Ricker L, Hekster YA, et al. The impact of side effects on long-term retention in three new antiepileptic drugs. *Seizure*; 24 december 2008 [epub ahead of print].