

Impact van apotheekinterventies op de medicatieveiligheid door introductie van de klinische beslisregel ‘opioïde-laxans gebruik’ in het ziekenhuis

A.M.J. Doppen ^{a*}, A.M.J.W. Scheepers-Hoeks ^b, J.A. van Suijlekom ^c, G.J. Creemers ^d, E.W. Ackerman ^e, S.J.W. Wessels-Basten ^f en R.J.E. Grouls ^f

^a Ziekenhuisapotheker i.o., Catharina-ziekenhuis, Eindhoven.

^b Apotheker-onderzoeker, Catharina-ziekenhuis, Eindhoven.

^c Anesthesioloog-pijnspecialist, Catharina-ziekenhuis, Eindhoven.

^d Internist-oncoloog, Catharina-ziekenhuis, Eindhoven.

^e Ziekenhuisapotheker, Catharina-ziekenhuis, Eindhoven.

^f Ziekenhuisapotheker-klinisch farmacoloog, Catharina-ziekenhuis, Eindhoven.

* Correspondentie: a_doppen@hotmail.com.

KERNPUNTEN

- Prospectieve validatie is een zeer belangrijke fase in de ontwikkeling van een klinische beslisregel.
- De introductie van de klinische beslisregel ‘opioïde-laxans gebruik’ levert een grote bijdrage aan de medicatieveiligheid.
- Door interventies die zijn gebaseerd op deze klinische beslisregel wordt beter voldaan aan de Nederlandse richtlijnen, die stellen dat een opioïde altijd gecombineerd dient te worden met een laxans.

De bijwerking obstipatie treedt op bij 40-90% van de gebruikers van opioïden [1, 2]. Obstipatie kan de kwaliteit van leven nadelig beïnvloeden en leiden tot geneesmiddelgerelateerde ziekenhuisopnames [3]. Het is daarom van belang obstipatie te voorkomen. Nederlandse richtlijnen adviseren bij de start van opioïdengebruik direct een laxans toe te voegen [4-6]. In de dagelijkse praktijk blijkt dit echter in veel gevallen niet te gebeuren [7]. In de openbare apotheek is het gecombineerde gebruik van opioïde en laxans daarom sinds 2008 een prestatie-indicator [8]. Bouvy e.a. bewezen in 2002 dat interventies in de openbare apotheek leiden tot het vaker voorkomen van de combinatietherapie opioïde + laxans [9]. Uit retrospectief onderzoek in het Catharina-ziekenhuis te Eindhoven bleek in 2008 dat slechts 33% van de opgenomen patiënten bij de start van opioïdengebruik een laxans kreeg voorgeschreven. Nog niet eerder werd hiernaar onderzoek verricht in een ziekenhuis, noch is gekeken naar het effect op klinische uitkomsten. Klinische beslisregels worden sinds enkele jaren ingezet om de medicatieveiligheid te verbeteren [10]. Een klinische beslisregel is een algoritme waarin patiëntkenmerken aan elkaar gekoppeld zijn, met als doel patiëntspecifieke beoordelingen of adviezen te genereren. In het Catharina-ziekenhuis wordt sinds 1998 onderzoek gedaan met beslisregels. Inmiddels zijn vele van deze regels ontwikkeld en geïmplementeerd in de dagelijkse praktijk. Het doel van dit onderzoek is de klinische beslisregel ‘opioïde-laxans gebruik’ prospectief te valideren en te implementeren om het

ABSTRACT

Impact of pharmacy interventions on medication safety by introducing a clinical rule ‘opioid-laxative use’ in the hospital

OBJECTIVE

To improve guideline compliance and medication safety by designing and implementing a clinical rule ‘opioid-laxative use’ in clinical practice.

DESIGN AND METHODS

The clinical rule was designed in consultation with an expert team. The clinical rule was then implemented in clinical practice and interventions based on it were done during 100 days. The intervention was an advice to the physician to add a laxative to opioid therapy. It was also asked why a laxative was not prescribed. After the intervention phase, patient files of an intervention group and a matched historical control group (patients who did not receive a laxative) were compared to examine the clinical outcome (obstipation) of the interventions.

RESULTS

The prospective validation was an important phase in the optimal design of the final clinical rule. 140 interventions were done in 100 days. The follow-up amounted to 45%. Guideline compliance improved from 70% to 83%. In 51% of the patients in the control group obstipation occurred versus 8% in the intervention group ($p < 0.001$).

CONCLUSIONS

This study shows that pharmacy interventions based on a clinical rule lead to better co-prescription of opioids and laxatives. Hereby, the compliance to the Dutch guidelines improves and as a result medication safety improves. However, the additional prescription of a laxative to opioid therapy always needs to be done by or in consultation with a physician.

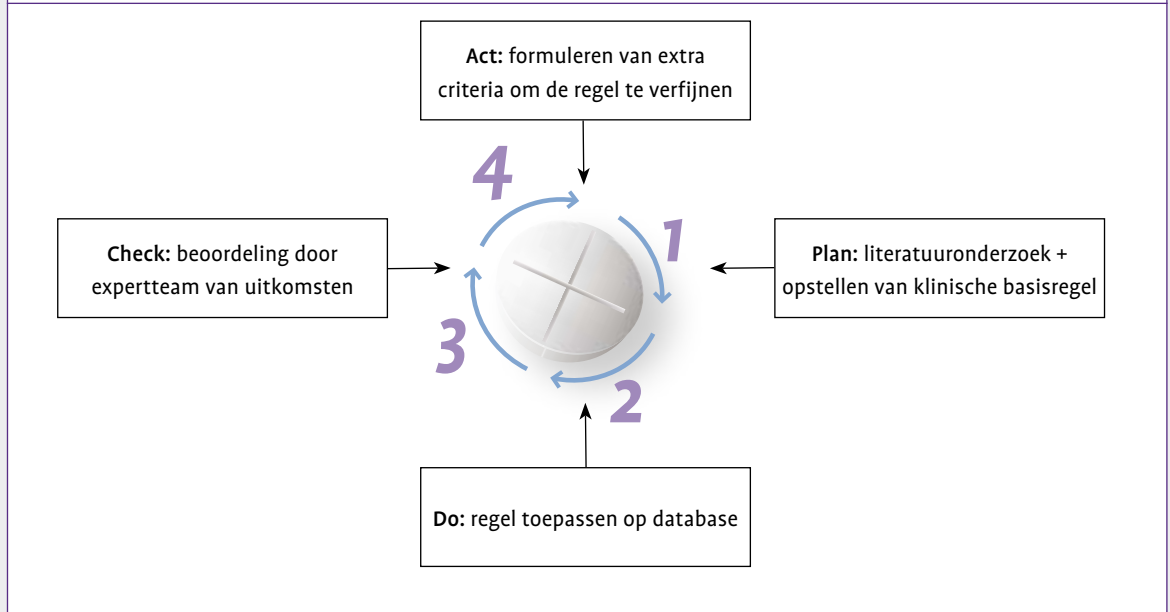
PW Wetenschappelijk Platform 2010;4(10):172-176

voorschrijfgedrag volgens de geldende richtlijnen te verbeteren, en tevens om het effect op de medicatieveiligheid te onderzoeken.

Methoden

In 2008 is de klinische beslisregel ‘opioïde-laxans gebruik’ ontwikkeld in het beslissingsondersteunend systeem Gaston (Medecs, Eindhoven) en technisch en retrospectief therapeutisch gevalideerd volgens de in het Catharina-ziekenhuis ontwikkelde strategie (figuur 1). Gaston is gekoppeld met het Elektronisch Zorg Informatie Systeem, het elektronisch patiëntendossier.

Alle opioïden met ATC-code N02A zijn opgenomen in de beslisregel. Voor sufentanil en dipidolor is ervoor gekozen pas na drie dagen

FIGUUR 1**Ontwikkelingsstrategie bij de opstelling van een klinische beslisregel [11]**

een melding te geven, omdat deze opioïden veelal kortdurend postoperatief worden toegepast.

In de eerste fase van dit onderzoek is de klinische beslisregel prospectief gevalideerd en geïmplementeerd in de dagelijkse praktijk. In elke fase is overlegd met een expertteam dat bestaat uit een ziekenhuisapotheker, een anesthesioloog-pijnspecialist en een internist-oncoloog.

Na de validatie werd de beslisregel in de dagelijkse praktijk geïmplementeerd. Dagelijks genereerde Gaston een meldingenlijst van gehospitaliseerde patiënten die met een opioïde zijn gestart zonder toegevoegd laxans. In overleg met de intensivisten zijn IC-patiënten niet geïnccludeerd.

In de periode juni-september 2009 heeft een apotheker gedurende honderd dagen op basis van de meldingenlijst interventies uitgevoerd. De interventies bestonden uit een telefonisch advies aan de behandelend arts om een laxans (veelal Movicolon) aan het opioïdenvoorschrift toe te voegen. Het effect op de mate waarin de richtlijn wordt opgevolgd is beoordeeld door het percentage gecombineerd gebruik van opioïde + laxans te meten. Tevens is in deze fase geïnformeerd naar de reden waarom geen laxans was toegevoegd bij start van het opioïdengebruik.

Om het klinische effect van deze interventies te evalueren is vervolgens een statusonderzoek uitgevoerd. De statussen van 50 willekeurige patiënten, bij wie de interventie in de interventiefase was opgevolgd, zijn vergeleken met 50 controles. De uitkomst was het optreden van obstipatie bij de patiënt. De controlegroep bestond uit een historische groep van 50 patiënten in de periode waarin de beslisregel nog niet actief was (de beslisregel is retrospectief toegepast op de periode januari-maart 2009). De historische controles zijn per patiënt gematcht met de interventiegroep op geslacht, leeftijd, ziekenhuisafdeling en de gebruikte opioïde. Drie onafhankelijke onderzoekers beoordeelden de patiëntdossiers

op het vóórkomen van obstipatie. Obstipatie werd binomiaal gescoord als gecombineerd eindpunt: drie dagen geen ontlasting en/of een beschrijving van obstipatie in het dossier en/of start van laxansgebruik tijdens opioïdengebruik in de loop van de opname. Bij twijfel vond gezamenlijke herbeoordeling plaats. Ook is in deze fase het gecombineerde gebruik van opioïde + laxans bij ontslag gescoord.

De studie is beoordeeld door de erkende medisch-ethische toetsingscommissie van het Catharina-ziekenhuis en goedgekeurd met de opmerking dat deze studie niet valt onder de Wet Medisch-wetenschappelijk onderzoek met mensen.

De gegevens uit het statusonderzoek zijn geanalyseerd met behulp van de Pearson chikwadrattoets (SPSS 17.0). p-waarden <0,05 zijn beschouwd als significant.

Resultaten

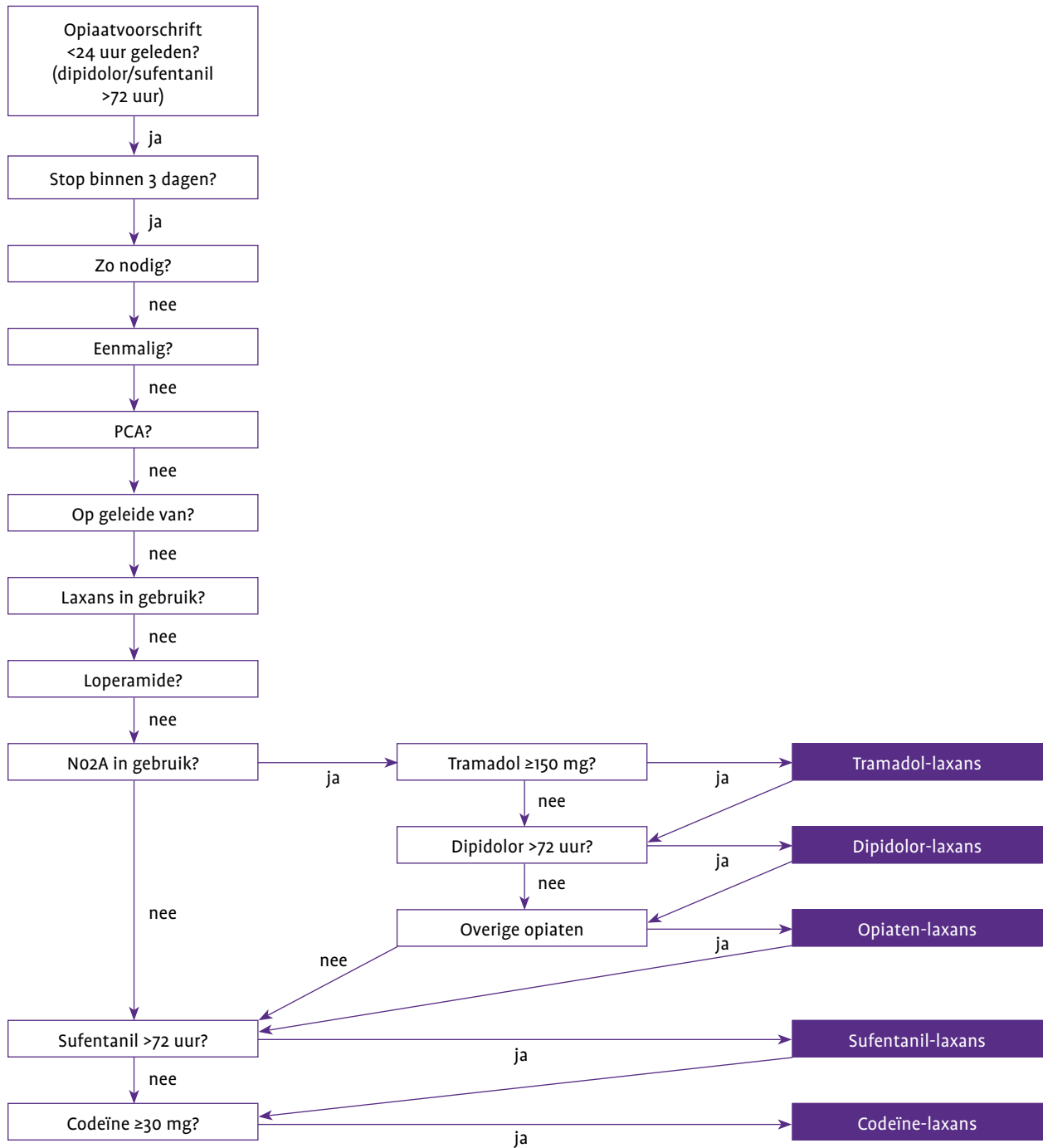
Prospectieve validatie

Prospectieve validatie van de oorspronkelijke klinische beslisregel leverde de volgende aanpassingen op.

- Patiënten die loperamide gebruiken behoeven geen advies voor laxansgebruik.
- Eigen bereidingen zijn in de beslisregel opgenomen.
- In overleg met het expertteam is besloten geen melding te genereren bij opioïden met een stopdatum binnen drie dagen. Dit geldt tevens voor doseringen als 'via PCA-pomp', 'op geleide van' en 'eenmalig', omdat bij deze voorschriften de kans op obstipatie gering is.
- Op basis van de literatuur en afgaande op de geregistreeerde dosering bij de indicatie pijn is in overleg met het expertteam besloten de meldingsgrens van de zwak-opioïde codeïne en tramadol te stellen op 30 mg/dag respectievelijk 150 mg/dag [12].

FIGUUR 2

De klinische beslisregel 'opioïde-laxans gebruik' in het Catharina-ziekenhuis



De prospectieve validatie leverde een positief voorspellende waarde op van 100%. In figuur 2 is de uiteindelijke klinische beslisregel 'opioïde-laxans gebruik' weergegeven. De aangepaste klinische beslisregel geeft alleen meldingen bij opioïdenvoorschriften waarbij volgens het expertteam een laxans

echt nodig is. Deze beslisregel is vervolgens retrospectief toegepast op 2008, met als resultaat een percentage gecombineerd juist gebruik van opioïde + laxans van 70%. Bij 30% van de patiënten is dus nog winst te behalen met de op de klinische beslisregel gebaseerde apotheekinterventie.

Uitkomsten interventiefase

Er zijn gedurende honderd dagen 140 meldingen gegenereerd waarop een interventie is uitgevoerd (tabel 1). Oxycodon oraal en fentanyl transdermaal waren de frequentst voorgeschreven opioïden.

60 interventies (43%) zijn opgevolgd door de behandelend arts, 30 interventies zijn niet opgevolgd en 14 keer bleek de patiënt al te zijn ontslagen ten tijde van de interventie. 36 keer was de keuze van de arts om (nog) geen laxans te starten bewust, zoals bij patiënten met diarree en terminale patiënten. De apotheekinterventies resulteren in een stijging van het gecombineerde gebruik van opioïde + laxans van 70% naar 83%.

Statusonderzoek

Van de 100 bestudeerde patiëntdossiers zijn 13 dossiers geëxcludeerd wegens onvolledige dossiervorming. Ook de 13 hiermee gematchte dossiers zijn geëxcludeerd. 74 dossiers zijn uiteindelijk beoordeeld. In de historische controlegroep is 19 keer (51%) obstipatie gevonden, in de interventiegroep 3 keer (8%). Dit verschil was statistisch significant ($p < 0,001$). Bovendien bleek tussen beide groepen een significant verschil te zijn betreffende patiënten die bij ontslag wel respectievelijk niet combinatietherapie mee naar huis kregen. De overige bevindingen staan weergegeven in tabel 2.

Beschouwing

Dit onderzoek laat zien dat de prospectieve validatie een belangrijke fase is in de ontwikkeling van een klinische beslisregel. Ondanks overleg met het expertteam in eerdere fases zijn tijdens de prospectieve validatie nog aanpassingen nodig om de klinische beslisregel te optimaliseren. Verbeteringen in het elektronische patiëntendossier, zoals de digitaal gecodeerde registratie van obstipatie of diarree, zullen in de nabije toekomst tot verdere optimalisatie van de klinische beslisregel leiden.

TABEL 1

Redenen waarom geen laxans is voorgeschreven

Vergeten	96
Bewuste keuze	36
Opioïde zonder laxans uit thuisituatie overgenomen	5
Onbekendheid met richtlijnen	3
Totaal	140

Het belang van de toevoeging van een laxans aan opioïdentherapie lijkt evident. In de literatuur zijn echter weinig harde bewijzen te vinden op welke opioïden de toevoeging van toepassing is en of obstipatie een dosisgerelateerde bijwerking is. In dit onderzoek is de klinische beslisregel daarom deels gebouwd op basis van ervaring in plaats van bewijs. De inbreng van het lokale expertteam is daarbij van groot belang geweest. Dit is tevens de beperking voor toepassing in andere ziekenhuizen; de door ons opgestelde beslisregel kan echter ter verificatie met lokale experts als uitgangspunt dienen. Vóór implementatie van de klinische beslisregel is bij 70% van de patiënten een opioïde gecombineerd met een laxans vanaf de start van therapie. Door interventies bij de overige 30% van de patiënten is dit percentage gestegen naar 83. Het rendement van het opvolgen van interventies is slechts 43%; verder onderzoek is nodig om de oorzaak hiervan te achterhalen.

Hoewel de richtlijn onomstotelijk aangeeft dat bij de start van opioïdengebruik een laxans toegevoegd moet worden, is de klinische meerwaarde ervan in de literatuur nog niet eerder gerapporteerd. Is de ontwikkeling van deze klinische beslisregel zinvol in relatie tot de klinische uitkomsten? Het statusonderzoek toont al bij relatief kleine groepen aan dat de door ons opgestelde klinische beslisregel grote impact heeft en onderstreept het belang de richtlijn zo goed mogelijk te volgen.

Het statusonderzoek toont significant het klinische effect van de interventies aan. In de interventiegroep zijn de patiënten die bewust

TABEL 2

Uitkomsten statusonderzoek naar obstipatie

	Interventies (n = 37)	Controles (n = 37)	p-waarde
Gemiddelde leeftijd (j ± SD)	64,8 (±12,5)	64,1 (±11,4)	niet significant
Geslacht man/vrouw	17/20	17/20	niet significant
Beschouwend versus snijdend specialisme	24 versus 13	23 versus 14	niet significant
Obstipatie is ontwikkeld tijdens opname	3	19	<0,001
Opioïdengebruik korter dan vijf dagen	8	9	niet significant
Laxans voorgeschreven binnen vijf dagen	37	8	<0,001
Ontslagen met opioïde, met laxans	22	12	0,020
Ontslagen met opioïde, zonder laxans	5	15	0,009
Ontslagen zonder opioïde, met laxans	3	1	niet significant
Ontslagen zonder opioïde, zonder laxans	7	9	niet significant

geen laxans kregen, automatisch geëxcludeerd, in de historische controlegroep is hiervoor niet gecorrigeerd. Dit maakt de uitkomst van dit statusonderzoek mogelijk sterker.

Alle patiënten aan wie in de loop van de opname een laxans is voorgeschreven, zijn aangemerkt als geobstipeerde patiënten. Er hoeft dan echter van obstipatie nog geen sprake te zijn. Volgens de prestatie-indicator moet een laxans binnen vijf dagen worden toegevoegd aan de opioïdentherapie [8]. Dit maakt de uitkomst van dit onderzoek mogelijk zwakker, maar bij correctie hiervoor blijven de resultaten significant ($p = 0,018$).

Bij de interventiegroep blijkt dat ondanks de toevoeging van een laxans obstipatie kan optreden. Dit pleit echter nog sterker voor het opvolgen van de richtlijnen, om hardnekkige obstipatie te voorkomen.

Doordat de patiëntgroepen volledig gematcht zijn, is de kans op verdere versturende variabelen gering.

Door implementatie van deze klinische beslisregel in de dagelijkse praktijk zal het mogelijk worden de waarde van interventies per geneesmiddel en per ziekenhuisafdeling te analyseren. Onderwerp van verder onderzoek is tevens hoe de meldingen het best in de procesgang kunnen worden geïntegreerd. Met name in opleidings-ziekenhuizen – met een steeds wisselende groep van arts-assistenten – is de introductie van een dergelijke klinische beslisregel in de procesgang essentieel. Dit kan bijvoorbeeld door het creëren van een pop-up voor de arts tijdens of direct na het voorschrijven van opioïden, of voorgedefinieerde combinaties van medicatieopdrachten aan te maken.

Om te voorkomen dat patiënten die in het ziekenhuis op combinatietherapie zijn gezet, onnodig laxantia blijven gebruiken als het opioïdengebruik stopt, zal tevens vervolgonderzoek verricht worden naar het zichtbaarder maken van de bewust ingestelde combinatie opioïde + laxans.

Conclusie

Dit onderzoek laat zien dat apotheekinterventies op basis van een geoptimaliseerde klinische beslisregel leiden tot een toename in coprescriptie van laxantia bij opioïdentherapie. Daarmee wordt beter voldaan aan de geldende richtlijnen en een belangrijke bijdrage geleverd aan een betere medicatieveiligheid, in het ziekenhuis maar ook daarbuiten. Dit onderzoek toont eveneens aan dat de toevoeging van een laxans maatwerk blijft en altijd door of in overleg met de behandelend arts moet geschieden.

Gebaseerd op het registratieonderzoek van A.M.J. Doppen.

De auteurs zijn veel dank verschuldigd aan H. van den Meerendonk van Medecs te Eindhoven voor de technische ondersteuning van het beslissingsondersteunend systeem, en aan de farmaciestagiaires M. Loeffen, J. van Tongeren en E. Meuwese voor hun ondersteuning bij dit onderzoek.

LITERATUUR

- 1 Pappagallo M. Incidence, prevalence, and management of opioid bowel dysfunction. *Am J Surg* 2001;182(5A Suppl):11S-8S.
- 2 Panchal SJ, Muller-Schwefe P, Wurzelmann JI. Opioid-induced bowel dysfunction: prevalence, pathophysiology and burden. *Int J Clin Pract* 2007;61(7):1181-7.
- 3 van den Bemt PMLA, Egberts ACG, Leendertse A. Hospital admissions related to medication (HARM). Een prospectief, multicenter onderzoek naar geneesmiddel gerelateerde ziekenhuisopnames. Eindrapport. Utrecht: Utrecht Institute for Pharmaceutical Sciences, Division of Pharmacoeconomics & Pharmacotherapy; 2006.
- 4 Verduijn MM, Folmer H. Farmacotherapeutische richtlijn pijnbestrijding. Utrecht: Nederlands Huisartsen Genootschap; 2007. http://download.nhg.org/FTP_NHG/standaarden/FTR/Pijnbestrijding_text.html.
- 5 Palliatieve zorg. Richtlijnen voor de praktijk. Landelijke richtlijn Obstipatie, versie 1.1. Utrecht: Vereniging Integrale Kankercentra; 2006.
- 6 Pijn in de palliatieve fase. Versie 2.1. Utrecht: Vereniging Integrale Kankercentra; 2008.
- 7 Dik E, Diepenmaat B. Laxantia bij morfinepreparaten. Suggesties voor therapieverbetering. *Pharm Weekbl* 1999;134(39):1348-52.
- 8 Kwaliteitsindicatoren apotheken. Basisset 2009. Utrecht: Inspectie voor de Gezondheidszorg; 2008. http://www.apotheekennisbank.nl/files/IGZbasis_20097e.pdf.
- 9 Bouvy ML, Buurma H, Egberts TC. Laxative prescribing in relation to opioid use and the influence of pharmacy-based intervention. *J Clin Pharm Ther* 2002;27(2):107-10.
- 10 Helmons PJ, Grouls RJE, Roos AN, et al. De mogelijke impact. Beslissingsondersteunende systemen en clinical rules: geïntegreerde medicatieveiligheid. *Pharm Weekbl* 2006;141(46):1454-7.
- 11 Scheepers-Hoeks AM, Grouls RJ, Neef C, et al. Strategy for implementation and first results of advanced clinical decision support in hospital pharmacy practice. *Stud Health Technol Inform* 2009;148:142-8.
- 12 Informatorium Medicamentorum 2010. Den Haag: Koninklijke Nederlandse Maatschappij ter bevordering der Pharmacie; 2010. p. 69-70, p. 81.