

VERMIJDBARE BIJWERKINGEN

Individuele elektronische pharmacovigilantie (IEP) biedt uitkomst

De helft van alle bijwerkingen van geneesmiddelen is te vermijden. Maar daarvoor is wel een aanzienlijke verbetering van de verslaglegging en de communicatie tussen zorgverleners nodig. Een digitaal systeem voor individuele elektronische pharmacovigilantie (IEP) kan bestaande problemen helpen oplossen.



BEELD: iSTOCK PHOTOS

PAUL JANSEN C.S.

Het gebruik van geneesmiddelen gaat frequent gepaard met bijwerkingen. In het recentelijk verschenen HARM-onderzoek is aangetoond dat in Nederland 5,6 procent van alle acute ziekenhuisopnamen het gevolg is van geneesmiddelenbijwerkingen.¹ Patiënten ouder dan 65 jaar hadden een tweemaal zo hoge frequentie van geneesmiddelgerelateerde opnamen in vergelijking met patiënten jonger dan 65 jaar.

Ongeveer de helft van alle bijwerkingen is potentieel te vermijden. Dit is bijvoorbeeld te bereiken door doseringen aan te passen aan de nierfunctie, rekening te houden met comorbiditeit, polyfarmacie, klinisch relevante interacties en reeds bekende bijwerkingen.

Het is van groot belang dat belangrijke en ernstige bijwerkingen van een

bepaald geneesmiddel dat eenmaal op de markt is gekomen, snel bekend worden.

Het thalidomidgedrama begin jaren zestig is een berucht voorbeeld van de schade die een geneesmiddel, in dit geval Softenon, kan aanrichten. Door het gebruik van thalidomide als slaapmiddel en anti-emeticum door zwangere vrouwen, werden duizenden baby's met congenitale afwijkingen geboren.² Om een tragedie van deze omvang te voorkomen, is een systeem van pharmacovigilantie opgezet dat in de loop der jaren sterk is geëvolueerd.

VIOXX

Pharmacovigilantie is gedefinieerd als het opsporen, evalueren en voorkomen van ongewenste bijwerkingen van geneesmiddelen. In Europa is dit een taak van registratieautoriteiten als het College ter Beoordeling van Geneesmiddelen (CBG) en de European Agency for

the Evaluation of Medicinal products (EMA).

In Nederland worden gegevens over geneesmiddelbijwerkingen onder meer verkregen via spontane meldingen door beroepsbeoefenaren en patiënten aan het Nederlands Bijwerkingen Centrum Lareb. Schadelijke effecten van medicijnen worden ook opgespoord en geïnventariseerd met behulp van periodieke veiligheidsrapportages, farmacologisch/mechanistisch onderzoek, farmaco-epidemiologisch onderzoek en het nauwkeurig volgen van nieuwe geneesmiddelen in de dagelijkse praktijk. Dit gebeurt in Nederland onder meer in het Lareb Intensive Monitoring-project (LIM-project) en in Engeland via het Prescription-Event Monitoring-systeem.

Ondanks de organisatorische en methodologische verbeteringen in het systeem van pharmacovigilantie de afgelopen dertig tot veertig jaar, heeft een aantal recente veiligheidsproblemen, >>

<< bijvoorbeeld rond Vioxx (rofecoxib), geleid tot publieke vragen. Hierdoor ontstond een discussie over de doeltreffendheid van het veiligheidstoezicht op net geïntroduceerde geneesmiddelen. Ook deed de Europese Commissie in 2006 in het Fraunhofer-rapport aanbevelingen om de geneesmiddelenbewaking te verbeteren.³

ONTSLAGBRIEF

De nadruk van geneesmiddelenbewaking ligt momenteel op het opsporen en melden van bijwerkingen. De informatie-uitwisseling hierover laat echter te wensen over. In de dagelijkse klinische praktijk is namelijk weinig aandacht voor de communicatie met betrokken zorgverleners, als de huisarts en de apotheker, over bijwerking(en) die bij een patiënt zijn opgetreden. Dit loopt vaak mis, waardoor vermijdbare bijwerkingen bij herhaling optreden.

Onderzoek op twee afdelingen Geriatrie wijst uit dat bij patiënten opgetreden intoleranties (allergieën en andere geneesmiddelgerelateerde bijwerkingen)

op zeer verschillende wijze in de patiëntenstatus door artsen worden gedocumenteerd. Ongeveer de helft van de bijwerkingen, inclusief de ernstige, wordt in de ontslagbrief aan de huisarts vermeld. De apotheker krijgt deze informatie meestal helemaal niet en kan dus ook geen medicatiebewaking uitvoeren. Van de geneesmiddelen die vanwege een bijwerking werden gestaakt, werd 27 procent binnen zes maanden opnieuw aan dezelfde patiënt voorgeschreven.⁴ Dat is zorgwekkend.

DE BASIS

Het gebruik van individuele elektronische pharmacovigilantie (IEP) kan deze problematiek verminderen. Uit literatuurstudie blijkt dat een systeem hiervoor nog niet bestaat. De komst van het elektronisch patiëntendossier (EPD) en het elektronisch medicatiedossier (EMD) biedt de gelegenheid bij uitstek om ook gestalte te geven aan een digitaal IEP-systeem. Dat zou, grofweg, moeten bestaan uit de vijf hieronder genoemde, met elkaar samenhangende onderdelen.

1. *Het systematisch vaststellen van mogelijke bijwerkingen bij de patiënt, inclusief het bepalen van de causaliteit, bij elk evaluatiemoment van de farmacotherapie.*

Voor het vaststellen van een mogelijke bijwerking en de causaliteitsbepaling is de gemodificeerde schaal van Naranjo (zie de tabel) in de klinische praktijk goed bruikbaar gebleken.^{5,6}

2. *Het op gestandaardiseerde wijze vastleggen van de bijwerking in het elektronisch medicatiedossier (EMD).*

Als de arts besluit de bijwerking in het EPD vast te leggen, is de volgende informatie nodig: het betreffende geneesmiddel, een beschrijving van de bijwerking, de naam van de arts, de datum van de melding, de causaliteit van de bijwerking en de classificatie van de bijwerking naar ernst (zie de figuur op blz 639). Eventueel kan een advies worden toegevoegd. Voor het vastleggen van de bijwerking is de Computerized Physician Order Entry (CPOE), met een allergieapplicatie, beschikbaar.^{7,8} CPOE is een programma waarmee medicatieopdrachten op uni-

GEMODIFICEERDE CAUSALITEITSBEPALING VOLGENS NARANJO

klinisch verschijnsel (KV)	ja	nee	onbekend	score
1 Zijn er eerdere rapportages bekend over dit KV?	+ 1	0	0	
2 Trad het KV op nadat het verdachte middel was toegediend?	+ 2	- 1	0	
3 Verminderde het KV na het staken van de toediening of na het toedienen van een specifieke antagonist?	+ 1	0	0	
4 Trad het KV opnieuw op toen het geneesmiddel opnieuw werd toegediend?	+ 2	- 1	0	
5 Zijn er andere oorzaken die het KV zouden hebben kunnen veroorzaakt?	- 1	+ 2	0	
6 Is het middel in toxische concentraties aangetoond in lichaamsvloeistof?	+ 1	0	0	
7 Was het KV ernstiger na dosisverhoging of minder ernstig na dosisverlaging?	+ 1	0	0	
8 Trad er bij een eerdere toediening een vergelijkbaar KV op bij hetzelfde of een vergelijkbaar middel?	+ 1	0	0	
9 Is het KV waargenomen door een arts?	+ 1	0	0	
totaalscore: tussen -3 en +12				totaal score:
9 of hoger : zeker een adverse drug reaction (ADR)				
5-8 : waarschijnlijk ADR				
1-4 : mogelijk ADR				
0 of lager : ADR twijfelachtig				

De schaal van Naranjo: een gemodificeerde schaal voor het vaststellen van een mogelijke bijwerking en de causaliteitsbepaling.

forme wijze en digitaal in het medisch dossier worden vastgelegd.

3. Communicatie over de opgetreden bijwerking met huisarts en apotheek.

Voor de communicatie over een opgetreden bijwerking is het Electronic Medication Information Transfer Tool (EMITT) beschikbaar.⁹ EMITT is een medicatie-informatiesysteem, ontwikkeld om de communicatie tussen ziekenhuis en openbare apothekers te verbeteren. Onderdeel van het systeem is een gestandaardiseerde brief van de ziekenhuis-apotheker naar de openbare apotheker met als vaste onderdelen: informatie over nieuwe en gestopte medicatie, dosisveranderingen en bij de patiënt opgetreden bijwerkingen.

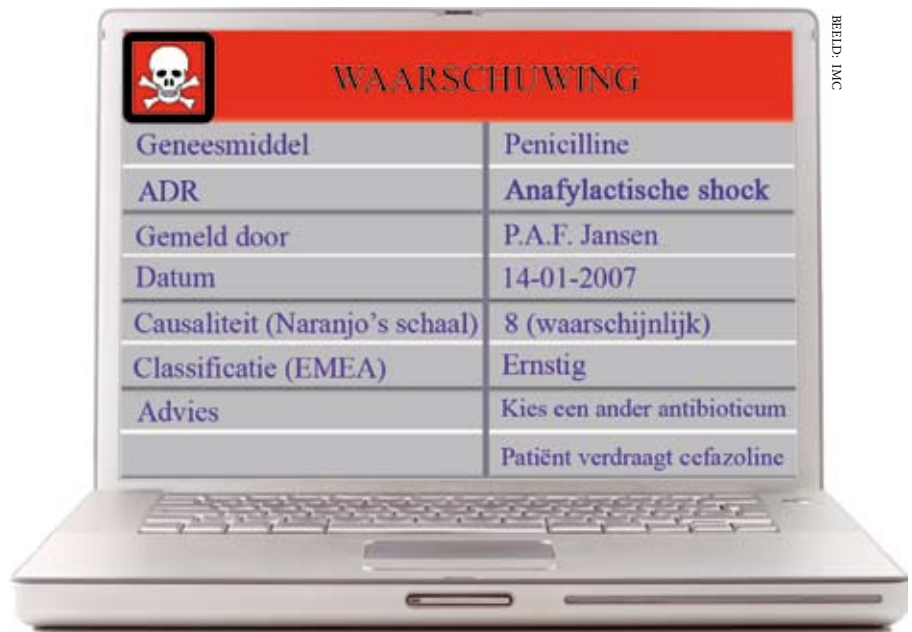
De redenen voor medicatieveranderingen staan er ook in vermeld. Deze standaardbrief is een digitaal document voor elektronische farmaceutische ontslaginformatie. Gegevens hieruit kunnen als onderdeel van alle ontslaginformatie ook naar de huisarts en andere zorgverleners worden verstuurd, zodat alle betrokkenen bij de zorg voor de patiënt op de hoogte zijn.⁹ Openbare apotheeksystemen kunnen deze gegevens bewaken.¹⁰

4. Het beschikbaar stellen van deze informatie aan huidige en toekomstige zorgverleners.

Dit is te bereiken met behulp van het EMD als onderdeel van het landelijk EPD, dat momenteel in ontwikkeling is.¹¹ Een dergelijk systeem wordt de komende jaren in heel Nederland ingevoerd. Het EMD bevat informatie voor zorgverleners en apothekers over voorgeschreven en verstrekte medicatie en andere aanvullende informatie, zoals gegevens over bijwerkingen waaronder allergieën. Informatie uit het EMD is beschikbaar voor alle geregistreerde artsen in Nederland en kan worden uitgebreid met gegevens over de ernst en causaliteit van de bijwerkingen.

5. Bewaking.

De apotheker bewaakt de bijwerkingen. Wordt de CPOE uitgebreid met een intolerantieapplicatie, waarmee naast allergieën ook andere ongewenste bijwerkingen worden geregistreerd, dan zijn medicatieopdrachten hier in het vervolg op te controleren. Krijgt een patiënt toch een geneesmiddel voorgeschreven waarvoor hij intolerant is, dan verschijnt er direct een waarschuwing. In het waar-



Waarschuwingsscherm in een elektronisch voorschrijfsysteem bij het opnieuw voorschrijven van penicilline.

schuwingsscherm staan de bijwerking en de causaliteitsinschatting, het verantwoordelijke geneesmiddel, de naam van de arts en de datum van invoeren. De arts kan de waarschuwing accepteren of negeren, maar dan moet hij hiervoor wel een reden geven en die ook zichtbaar invoeren.

KLINISCH RELEVANT

De hierboven omschreven stappen en systemen vormen een goede basis voor de ontwikkeling van IEP. In de praktijk kan de IEP-procedure er als volgt uitzien: een arts constateert een klinisch relevante bijwerking en stopt of muteert

dan is het natuurlijk wenselijk dat dit op uniforme wijze gebeurt, bij voorkeur met behulp van een classificatiesysteem voor bijwerkingen als de wereldwijd gebruikte Medical Dictionary for Regulatory Activities (MedDRA).¹²

Door het invoeren van vrije tekst is hiermee direct een koppeling te maken, zoals in classificatiesystemen van diagnoses gebruikelijk is. Vervolgens wordt met behulp van de EMA-richtlijnen de ernst bepaald.¹³ De EMA-richtlijn onderscheidt twee groepen bijwerkingen: ernstige en niet-ernstige. Ernstige bijwerkingen zijn fataal, levensbedreigend, leiden tot ziekenhuisopname of

De helft van de bijwerkingen, wordt in de ontslagbrief aan de huisarts vermeld

(dosis, ander middel) de medicatie. Er moet dan direct een scherm verschijnen met de vraag of de reden van de mutatie een bijwerking is. Is de bijwerking naar verwachting klinisch niet relevant en leidt die niet tot een wijziging van de toediening ervan, zoals bij cytostatica, dan is er geen noodzaak tot het vastleggen van de bijwerking: het scherm kan dan worden genegeerd.

Als de arts de bijwerking wél wil vastleggen, wordt hij 'meeegenomen' naar Naranjo's causaliteitsschaal, die hij snel kan invullen. Legt hij de bijwerking vast,

verlenging daarvan, blijvende invaliditeit of tot een congenitale afwijking.

De procedure wordt afgesloten met de vraag of de arts de bijwerking wil melden aan Lareb. De ingevoerde gegevens kunnen via het schakelpunt van het EMD beschikbaar worden gesteld, zodat de informatie voor huidige en toekomstige zorgverleners opvraagbaar is.

Bij ontslag uit het ziekenhuis gaat er een gestandaardiseerde brief (volgens het EMITT-model) naar de huisarts en de apotheker. Alvorens geneesmiddelen af te leveren, controleert de apothe- >>

<< ker of de dosering juist is, of er geen sprake is van dubbelmedicatie of interacties en op bijwerkingen. Daarnaast blijft onderlinge afstemming tussen huisarts en apotheker van belang.

KORTE TERMIJN

Het gebruik van een IEP-systeem kan bijwerkingen en ziekenhuisopnamen voorkomen, doordat de communicatie tussen zorgverleners verbetert. Dat leidt niet alleen tot een verbetering van de patiëntenzorg, maar ook tot een kosten-daling. De techniek die nodig is om op korte termijn een IEP-systeem te reali-

Het systeem moet integraal en gebruiksvriendelijk worden

seren, is al aanwezig. Het te ontwerpen systeem moet integraal en gebruiksvriendelijk worden, zodat gegevens met zo weinig handelingen snel zijn in te voeren. Het farmacologie- en farmacotherapieonderwijs moet studenten leren om bijwerkingen te herkennen, vast te

leggen en melden. Het is van belang om alle betrokkenen te enthousiasmeren voor IEP, zodat de ontwikkeling en ingebruikneming ervan ook daadwerkelijk een succes wordt. ■

dr. P.A.F. Jansen,
internist-klinisch geriater, klinisch farmacoloog, afdeling Geriatrie UMC Utrecht

A.C. van Maanen,
medisch student, afdeling Geriatrie UMC Utrecht

dr. R.J. van Marum,
klinisch geriater, klinisch farmacoloog, afdeling Geriatrie UMC Utrecht

drs. C.M.J. van der Linden,
klinisch geriater, klinisch farmacoloog i.o., afdeling Geriatrie, Catharina-ziekenhuis Eindhoven

drs. E. Beers,
arts, regiocoördinator Midden Nederland, Nederlands Bijwerkingen Centrum Lareb, Den Bosch

prof. dr. A.C.G. Egberts,
ziekenhuisapotheker en klinisch epidemioloog, Farmaco-epidemiologie en Farmacotherapie, Utrecht Institute of Pharmaceutical Sciences, afdeling klinische farmacie UMC Utrecht

Correspondentieadres: p.a.f.jansen@umcutrecht.nl;
cc: redactie@medischcontact.nl

Geen belangenverstrengeling gemeld.

De literatuurlijst vindt u onder de digitale versie van dit artikel op www.medischcontact.nl/deze-week.

SAMENVATTING

- De communicatie tussen specialisten, huisartsen en apothekers over het optreden van geneesmiddelenbijwerkingen is onvoldoende.
- Dit leidt tot represcriptie van geneesmiddelen die eerder een bijwerking hebben veroorzaakt, met risico op ongemak, ziekenhuisopname en zelfs levensbedreigende situaties.
- De kosten die hiermee gepaard gaan, kunnen erg hoog zijn.
- Een systeem voor individuele elektronische farmacovigilantie (IEP) maakt het mogelijk ongewenste bijwerkingen van geneesmiddelen bijtijds op te sporen, te evalueren en te voorkomen.
- Bijkomstige voordelen van een integraal en gebruiksvriendelijk IEP-systeem zijn verbetering van de communicatie tussen zorgverleners, betere patiëntenzorg en een kosten-daling.

Links naar internationale instituten voor farmacovigilantie vindt u via www.medischcontact.nl/dezeweek.



COMMENTAAR

TE OPTIMISTISCH OVER HET EPD



Het plan voor individuele elektronische farmacovigilantie (IEP) van het UMC Utrecht sluit aan bij andere initiatieven, zoals het Behandeladviescentrum Ouderengeneeskunde in het LUMC en de onlangs opgerichte polikliniek Polyfarmacie in Tilburg. Zowel in Utrecht, Leiden als Tilburg speelt medicatieanalyse een belangrijke rol. De informatieuitwisseling die daaraan voorafgaat, is vergelijkbaar en te standaardiseren. Standaardisatie zal de kwaliteit ten goede komen.

Dit nieuwe Utrechtse plan is conceptueel sterk, maar de haalbaarheid ervan kan worden verbeterd. Zo lijkt de rol van de apotheker te klein bij de opsporing en registratie van bijwerkingen. De auteurs gaan voorbij aan de prominente rol van de eerstelijnsapotheker bij het opsporen, beoordelen en vastleggen van intoleranties, bijwerkingen en andere problemen die zijn gerelateerd aan geneesmiddelen. Verder is het de vraag of elke arts en/of apotheker met de Naranjoeschaal en de MedDRA-coderingen de ernst en causaliteit van bijwerkingen kan vaststellen en coderen. Mis-

schien zouden specialisten in centra zoals het Lareb dit beter kunnen doen.

De auteurs laten de invoering van IEP ook sterk afhangen van een elektronisch patiëntendossier (EPD). Zij gaan ervan uit dat het EPD binnen enkele jaren is gerealiseerd. Het is de vraag of dit optimisme gerechtvaardigd is. Door de focus op het EPD gaan de auteurs voorbij aan de (on)mogelijkheden van de huidige apotheek-, huisarts- en ziekenhuisinformatiesystemen. Dat is een gemiste kans. Het voorbeeld in Leiden laat zien dat uitwisseling van relevante informatie ook nu al mogelijk is.

Ten slotte is integratie met informatiesystemen van andere betrokkenen een belangrijke randvoorwaarde voor succesvolle implementatie. Het gebruik van losse 'tools' vermindert de kans op succes. ■

Eric Hiddink,
apotheker medicatiebewaking Health Base

Correspondentieadres: eric.hiddink@healthbase.nl;
cc: redactie@medischcontact.nl