

Kwaliteit van de Farmacotherapie in de Eerste Lijn: Wat kan de Apotheker bijdragen aan Medicatieveiligheid?

LAREB Bijwerkingendag 2008

Prof.dr. Peter AGM De Smet

Wetenschappelijk Instituut Nederlandse Apothekers, Den Haag
Klinische Farmacie, Radboud Universiteit Nijmegen



Opbouw van de Presentatie

- Uitvoeren wat al bekend is
 - HARM-wrestling (Clinical Rules)
 - Therapeutic risk management
 - "Next generation" medicatiebewaking
- Uitvinden wat nog onbekend is
- Uitwerken wat hiervoor nodig is



Potentieel vermijdbare HARM en IPCI Casus

GI bloeding/andere bloeding	84	Anticoagulantia Trombocytenaggregatieremmers NSAID's
Elektrolytstoornis/ dehydratie	30	Diuretica RAS-remmers (hyperkaliëmie)
Nierinsufficiëntie/ hartfalen	13	RAS-remmers (nierinsufficiëntie) NSAID's (nierinsufficiëntie/hartfalen)
Fractuur	26	Psychofarmaca (valincidenten) Corticosteroiden (osteoporose)
Ontregeling/uitloeking diabetes	20	Bloedglucoseverlagers (vooral hypoglykemie) Corticosteroiden (hyperglykemie)
Constipatie	11	Opioiden
Bradycardie	10	Cardiale middelen (digoxine, sotalol)
Totaal (332 + 35)	194	53% van alle potentieel vermijdbare casus



Grote Lijnen HARM-Wrestling Rapport

- Meer dan helft van potentieel vermijdbare casus betreffen 7 typen bijwerking van 10 groepen
- Vooral welbekende bijwerkingen van oude geneesmiddelen (wellicht mede tgv trigger list)
- Interventies meestal al genoemd in richtlijn/standaard
- Interventies vaker expert-based dan evidence-based (46 concrete adviezen in 37 aanbevelingen)
- Zowel *specifieke* als *algemene* aanbevelingen
- Kosteneffectiviteitsanalyses mbt protectieve geneesmiddelen en extra laboratoriumbepalingen ?!
 - Alleen directe materiële schade (ziekenhuiskosten)
 - Of ook indirecte materiële schade (arbeidsverzuim) (1/3!)
 - Of ook immateriële schade (vermijdbare HARMs vermijden)



Concrete Adviezen (n=46)

Concrete Adviezen (n=46)	Aantal
Zorgvuldige therapiekeuze	21 (46%)
- Indicatiestelling incl CI's/ risico ongeregeld gebruik (8)	
- Toevoegen protectief middel (4)	
- Interactie zoveel mogelijk vermijden (6)	
- Dosisverlaging (2)	
- Geneesmiddel zoveel mogelijk vermijden (1)	
Zorgvuldige monitoring	13 (28%)
- Laboriumtest(en) vóór/tijdens therapie (7)	
- Let op therapieduur incl staken protectief middel (6)	
Zorgvuldige communicatie	10 (22%)
- Communicatie zorgverleners incl trombosedienst (3)	
- Communicatie/begeleiding patiënt (7)	
Overige	2 (4%)
- Overweeg UA status voor NSAID's (1)	
- Multifactoriële interventie (1)	

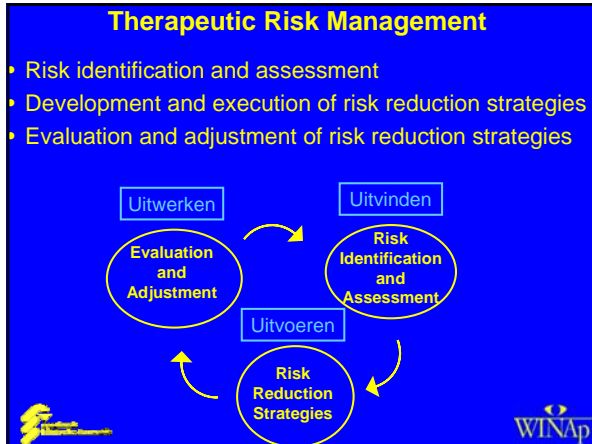


HARM-Wrestling op Langere Termijn

Niet in serie maar parallel

- Terugdringen minder frequente HARM's
- Terugdringen bijwerkingen zonder HARM
- Terugdringen gebruiksproblemen (therapieontrouw)
- Therapeutic risk management zorgprofessionals
 - Bijv. herverkaveling recept bewaking vs review !
- Nieuwe ICT mogelijkheden
 - "Next generation" medicatiebewaking
 - Meer aandacht voor risk modifiers





Management of Drug-Drug Interaction Alerts

Buurma H et al. Ann Pharmacother. 2007;41(12):2024-31

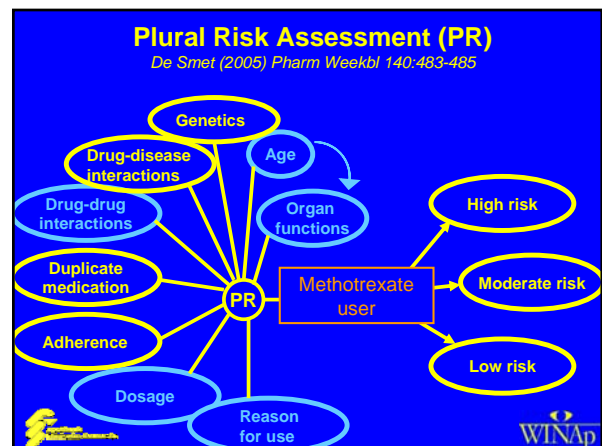
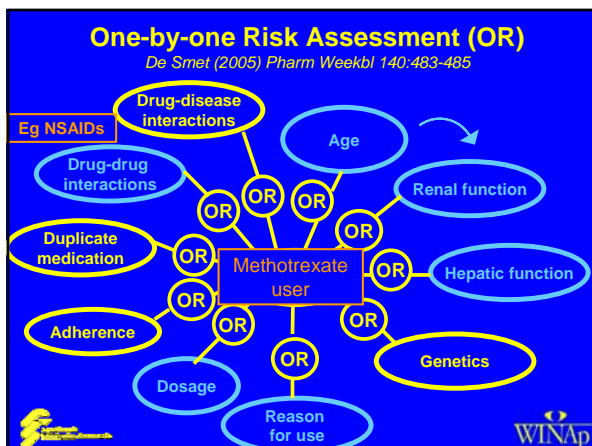
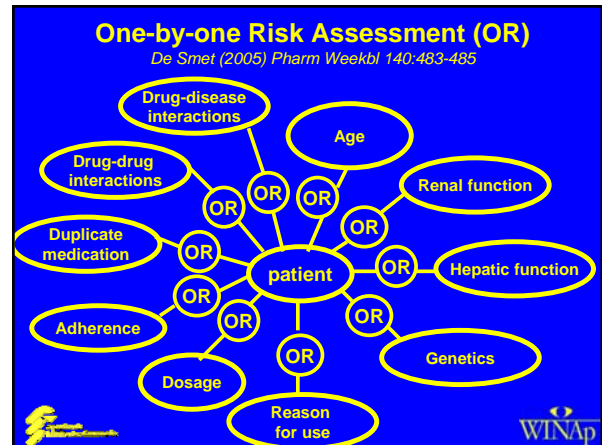
Table 2: ADHERENCE TO THE GUIDELINE FOR THE MANAGEMENT OF SIXTEEN DRUG-DRUG INTERACTIONS

Drug-drug interaction	Number	Uncertainty as to assessment n (%)	Adherence (after adjustment)* n (%)
Total	744	134 (18.0%)	69.3% (523/610)
statins – macrolides	205	8 (3.9%)	89.9% (177/197)
statins – antimycotics	119	12 (9.7%)	82.2% (88/107)
coumarins – co-trimoxazole	90	18 (20.0%)	95.8% (69/ 72)
digoxin – macrolides	75	19 (24.7%)	8.9% (5/ 56)
PDE-5 inhibitors – nitrates	62	26 (40.0%)	2.0% (1/ 36)
theophylline – macrolides	53	16 (28.1%)	21.0% (8/ 37)
coumarins – antimycotics	49	9 (18.0%)	92.3% (37/ 40)
tricyclic antidepressants – terbinafine	34	12 (35.3%)	80.0% (20/ 23)
theophylline – quinolones	24	4 (16.7%)	45.0% (9/ 20)
phenytoin – co-trimoxazole/ trimethoprim / sulfonamide	10	4 (40.0%)	50.0% (3/ 6)
methotrexate – co-trimoxazole/ trimethoprim	7	4 (57.1%)	33.3% (1/ 3)
digoxin – itraconazole	5	1 (20.0%)	50.0% (2/ 4)
PDE-5 inhibitors – CYP3A4 inhibitors	5	1 (20.0%)	75.0% (3/ 4)
carbamazepine – macrolides	3	0 (0.0%)	0% (0/ 3)
terfenadine – QT-interval prolongers	2	0 (0.0%)	0% (0/ 2)
St John's wort – digoxin	1	0 (0.0%)	0% (0/ 1)

a) Minus cases with uncertainty as to assessment.

TRM Deelgebieden van Interactiebewaking

Deelgebied	Aandachtspunt(en)
1. Wetenschappelijke geneesmiddelinformatie	<ul style="list-style-type: none"> Kwaliteit van beoordelingen Volledigheid en snelheid van opnamen
2. Databestanden	<ul style="list-style-type: none"> Eenduidigheid & praktische bruikbaarheid van adviezen
3. Software (wat kan systeem)	<ul style="list-style-type: none"> (On)mogelijkheden van elk systeem
4. Instellingen AIS (wat doet het systeem)	<ul style="list-style-type: none"> Wat gebeurt er per systeem, signaal, recept en wat wordt daarvan vastgelegd
5. Kwaliteit aangeleverde recepten	<ul style="list-style-type: none"> Kwaliteit medicatiebewaking bij en afhandeling door voorschrijver
6. Kwaliteit medicatiehistorie	<ul style="list-style-type: none"> Juistheid en compleetheid
7. Signaalafhandeling in apotheek	<ul style="list-style-type: none"> Eventuele fouten in werksysteem Mate waarin afspraken sluitend zijn Kwaliteit van de afhandeling
8. Controle op signaalafhandeling	<ul style="list-style-type: none"> Kwaliteit van de eindcontrole



Model to Predict Efficacy of Methotrexate Monotherapy in Recent-Onset Rheumatoid Arthritis

Wessels JA et al. *Arthritis Rheum.* 2007;56(6):1765-75

Probability of response to MXT in patients with recent-onset RA can be predicted as low, intermediate or high on the basis of model comprising:

- 4 genetic factors (*AMPD1*, *ATIC*, *ITPA*, and *MTHFD1* polymorphisms)
- 4 nongenetic factors (sex, rheumatoid factor status, smoking status, Disease Activity Score)



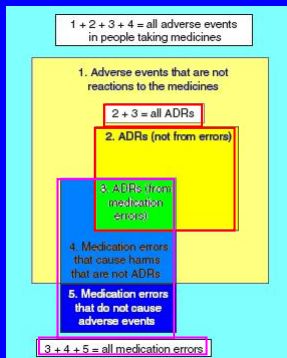
Opbouw van de Presentatie

- Uitvoeren wat al bekend is
- Uitvinden wat nog onbekend is
 - Meer aandacht voor medicatiefouten (REMEDIE = Registratie en Evaluatie van MEDicatiegerelateerde Incidenten in de Eerste lijn)
 - Peilstations voor Intensive Monitoring
- Uitwerken wat hiervoor nodig is

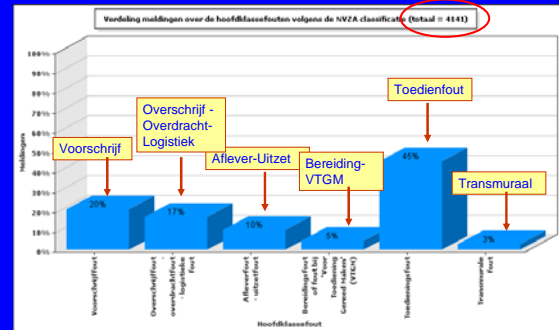


Relationship between adverse events, adverse drug reactions (ADRs) and medication errors

Ferner RE, Aronson JK. *Drug Safety* 2006;29(11):1011-22



Verdeling CRM Meldingen over Hoofdklassefouten (2007)



Voor- en Nadelen van Spontaan Meldingsysteem

De Smet PAGM. *Br J Clin Pharmacol.* 2007;63(3):258-67

Voordelen

- Prima signaalfunctie
- Kosteneffectief

Nadelen

- Variabele kwaliteit case reports (bijv outcome)
- Aanzienlijke onderrapportage

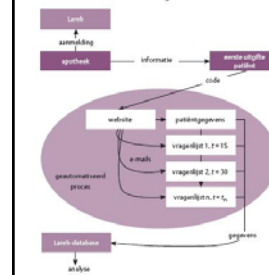
Maw onvoldoende inzicht in

- Werkelijke incidentie
- "Risk modifiers"



Lareb Intensive Monitoring

De essentie van Lareb Intensive Monitoring



De meest gemelde bijwerkingen betreffen het centraal zenuwstelsel

Organeklasse	Equette 1	2	3	4
Zenuwstelsel toedieningsplaats en lichaam algemeen	49,4	47,8	47,8	47,4
Magstelsel	16,1	14,2	12,8	9,4
Psychisch	15,5	15,0	14,0	13,4
Oog	7,5	7,9	8,1	8,8
Ong	5,3	5,3	2,9	1,8

Percentage bijwerkingen per orgaan per organeklasse (index = 1%). In de niet-gepaste cpa is totaal 100% bijwerkingen gemiddeld.

Druisfeitheid meest gemeld als bijwerking en prognose

Bijwerking	Equette 1	2	3	4
Druisfeitheid	49,4	47,8	47,8	47,4
Druisfen gevoel	16,1	14,2	12,8	7,4
Evenwichtsstoornis	15,5	15,0	14,0	13,4

Welke ernstigste bijwerkingen per orgaan. Bij iedere beschrijving van de ernstigste bijwerkingen wordt het aantal meldingen, het aantal patiënten en het aantal meldingen per orgaan gemiddeld.

Kabel ea. *PW* 2006;141(22):750-2

Oosterhuis ea. *PW* 2008;143(6):30-3



Genetic Approaches to Therapy in Children (GATC) Project

Ross et al. *Ann N Y Acad Sci.* 2007;1110:177-92

- Canadian ADR surveillance network established in 8 children's hospitals (serving 75% of all children) *rapidly expanding internationally*
- To identify patients experiencing specific ADRs and matched controls, collect DNA samples, and apply genomics-based technologies to identify ADR-associated genetic markers with the goal of preventing serious ADRs in susceptible children
- *Dedicated* surveillance clinicians !



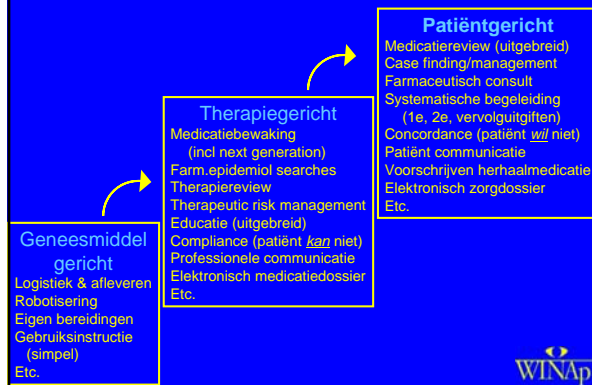
Opbouw van de Presentatie

- Uitvoeren wat al bekend is
- Uitvinden wat nog onbekend is
- Uitwerken wat hiervoor nodig is
 - Inzetbaarheid apothekers
 - Medische competenties
 - Communicatie vaardigheden
 - Financiering



Ontwikkeling Farmaceutisch Beroep

De Smet PAGM, Van de Vaart FJ. *Pharm Weekbl* 2006;141(40):1278



Determinanten van één-op-één consulten door apotheker zelf

Kooy et al. *Pharm World Sci* 2007;29:81-9

Pharmacy characteristics	Number of face-to-face consultations per month		Odds ratio [95% CI]	
	≥27 (n = 51)	<27 (n = 147)	Crude	Adjusted \ddagger
% Franchise	54.9	36.7	2.1 [1.1-4.0]	1.8 [0.8-4.1]
% Chain	17.6	25.9	0.7 [0.3-1.5]	1.1 [0.4-2.7]
% ISO compatible certificate	35.3	23.1	0.6 [0.3-1.1]	1.0 [0.4-2.4]
<i>Full-time equivalent (FTE)</i>				
<i>pharmacists</i>				
% <1.1 FTE	17.6	41.5	1 [ref.]	1 [ref.]
% 1.1-2.0 FTE	60.8	44.9	3.2 [1.4-7.2]	4.8 [1.7-13.7]
% >2.0 FTE	19.6	12.2	3.8 [1.3-10.7]	6.2 [1.5-25.7]
<i>Patient number registered per full-time equivalent pharmacist</i>				
% <500	35.3	27.2	1 [ref.]	1 [ref.]
% 5,500-8,000	21.6	26.7	0.5 [0.2-1.1]	0.7 [0.3-1.8]
% >8,000	31.4	29.3	0.8 [0.4-1.8]	2.4 [0.8-7.4]
<i>% of respondents agreeing with specified statement</i>				
Remuneration for pharmaceutical consultations should be introduced	74.5	61.9	1.9 [0.9-3.9]	1.7 [0.8-3.7]
Pharmacists should improve their medical/pharmaceutical skills	68.6	67.3	1.1 [0.5-2.2]	1.1 [0.5-2.6]
Pharmacists should improve their communicative skills	58.8	64.6	0.8 [0.4-1.6]	0.7 [0.3-1.5]



Medische Competenties

- Interpreteren bijwerkingen
→ verstand van differentiaal diagnose
- *Uku-Mpulaza* competentie
→ kunnen omgaan met onzekerheid



uku-Mpulaza = to make guesses at the cause of sickness
ayampulaza amaggira = the witchdoctors just guess at the cause of trouble

Kropf A, Godfrey RA. *Kafir-English Dictionary*, 1915, p.239

Risk Communication

"..... Risk communication is not a task where bits of information are transported from the sender to the recipient of the communication but a process, where both sender and recipient interact in order to develop a common frame for the understanding of the problem..."

Hampel J. *Int J Med Microbiol* 2006;296(Suppl):405-10



Risk Communication verhoudt zich tot Voorlichting over Geneesmiddel-gerelateerde Risico's zoals Concordance zich verhoudt tot Compliance



Zorgvuldige Risk Communication

Veel patiënten zijn cognitief of emotioneel niet in staat om (complexe en soms bedreigende) risico informatie te begrijpen, te onthouden en toe te passen

→ Kijk wat individuele patiënt aan kan

- patiënt "profiling" !!
- Leg niet bij patiënt wat bij zorgverlener hoort (risico van "hyperdemocratisering" in de zorg)



Extract uit Toekomstige Informatiefolder Ziekenhuis
Trappenburg M. De geëmancipeerde patiënt. NIRC column 28 maart 2008

- U krijgt van ons medicijnen. Realiseer u dat wij daarbij soms fouten maken.
- Vraag onze artsen en verpleegkundigen om u uit te leggen wat zij u willen geven. Laat hen een toelichting geven op de dosering en op de snelheid van het infuus.
- Prent u in wat er gezegd wordt (in de la van uw kastje ligt een blocnote met pen) en vraag de volgende dag of de volgende avond opnieuw om uitleg.
- Wees alert als het medicijn, de dosering of de uitleg dan op-eens anders is. Accepteer dit niet!! Dring er op aan dat onze zorgverlener contact opneemt met de collega die u eerder hielp.
- Voelt u zich onzeker en denkt u dat niet opgewassen bent tegen deze verantwoordelijkheid? Elke dinsdag en elke donderdag is er in ons ziekenhuis een assertiviteitstraining voor nieuwe patiënten. U vindt een inschrijfformulier achterin de folder.

Arum maculatum
(F) Gouet maculé
(E) Lords-and-Ladies



Bedankt voor de aandacht