

## [1] FARMACOTHERAPIEGERELATEERDE PROBLEMEN

### Definitie FTP

In de wetenschappelijke literatuur zijn verschillende definities van het begrip 'farmacotherapiegerelateerde problemen' (FTP's) te vinden [Strand 2012, Williams 2011, Handl 2003, PCNE 2010, Strand 1990, AHSP 1993, Bemt 2000, Johnson 1995, Zaal 2013, Basger 2014]. Deze definities zijn niet eenduidig [Basger 2014]. In deze richtlijn is gekozen voor een algemene definitie die aansluit bij de medicatiebewaking in de Nederlandse openbare apotheek: een FTP is een gebeurtenis met betrekking tot de farmacotherapie van een patiënt die leidt of kan leiden tot een suboptimale uitkomst van de behandeling [Zaal 2013, Bemt 2000, Johnson 1995].

### FTP's en medicatiebewaking

Het identificeren en oplossen van FTP's is een kenmerkende professionele activiteit van de apotheker. Tot op heden is er geen (inter)nationaal geaccepteerd classificatiesysteem dat als basis dient voor deze professionele activiteit [Basger 2014]. De ontwikkelde classificatiesystemen zijn gebaseerd op verschillende visies op de farmaceutische zorg die de apotheker levert. Ze omvatten hierdoor niet allemaal dezelfde FTP's [Bjorkman 2008].

In deze richtlijn is bepaald welke FTP's in Nederland bij de medicatiebewaking gesignaleerd en afgehandeld worden. Daarvoor is de volgende werkwijze gehanteerd:

1. Formulering in- en exclusiecriteria voor FTP's vallend onder het domein medicatiebewaking;
2. Inventarisatie van FTP's uit de meest relevante classificatiesystemen;
3. Beoordeling van FTP's aan de hand van de in- en exclusiecriteria;
4. Definiëring van FTP's aan de hand van de omschrijvingen en definities uit de classificatiesystemen.

Deze werkwijze wordt verder toegelicht en uitgewerkt in Bijlage 1. De definities van de afzonderlijke FTP's zijn beschreven in de betreffende noten.

### In- en exclusiecriteria voor FTP's bij medicatiebewaking

Voor het bepalen van de in- en exclusiecriteria voor FTP's die onder de richtlijn medicatiebewaking vallen zijn de definitie en het doel van medicatiebewaking, zoals beschreven in paragraaf 1.2 van de richtlijn, als uitgangspunt genomen.

Alle FTP's die samenhangen met het beoogde gebruik van een farmaceutisch product of combinatie van producten vallen onder het inclusiecriterium.

FTP's die betrekking hebben op de volgende onderwerpen vallen onder de exclusiecriteria:

1. Het opsporen van fouten in het voorschrift of in het afleverproces;
2. Het begeleiden van de patiënt;
3. Het beoordelen of het farmaceutische product wordt ingezet volgens landelijke richtlijnen of lokale afspraken;
4. Het beoordelen of het voorschrift aansluit op het individuele behandelplan van de patiënt;
6. Evaluatie van de effectiviteit van een ingestelde therapie;
7. FTP in het classificatiesysteem is niet duidelijk geformuleerd.

### FTP's bij medicatiebewaking

Beoordeling van alle geïnventariseerde FTP's aan de hand van de in- en exclusiecriteria leidt tot selectie van de volgende tien FTP's onder de richtlijn medicatiebewaking:

1. Dubbelmedicatie
2. Cumulatie bijwerking
3. Geneesmiddelinteractie
4. Ongeschikte toedieningsvorm
5. Obsolete therapie
6. Contra-indicatie
7. Overgevoeligheid
8. Doseringsprobleem
9. Ontbreken preventieve medicatie
10. Afwijkende labwaarde

Bij het FTP obsolete therapie is het exclusie criterium 3 'het beoordelen of het farmaceutische product wordt ingezet volgens landelijke richtlijnen of lokale afspraken' als zodanig geïnterpreteerd dat het voorschrijven van obsolete middelen die vanwege grotere risico's geen plaats meer hebben in de vigerende behandelrichtlijnen niet onder dit exclusie criterium valt.

### Definities van de FTP's bij medicatiebewaking in deze richtlijn

De Nederlandse standaarden voor medicatiebewaking, de G-standaard en Commentaren Medicatiebewaking, en de beoordeelde internationale classificatiesystemen definiëren FTP's niet eenduidig. De definities van de FTP's bij medicatiebewaking die in deze richtlijn gehanteerd worden, zijn tot stand gekomen op basis van de definities en/of omschrijvingen van de FTP's in:

1. De internationale classificatiesystemen;
2. De nationale standaarden;
3. De definities en/of omschrijvingen van de FTP's in relevante literatuur en handboeken.

Uiteindelijk is voor elke FTP gekozen voor de definitie die het beste aansluit bij de Nederlandse praktijk situatie rond het betreffende FTP.

## [2] FARMACEUTISCH PRODUCT

In de richtlijn Ter hand stellen zijn farmaceutische producten gedefinieerd [zie KNMP-richtlijn Ter hand Stellen].

Voor de medicatiebewaking worden de volgende farmaceutische producten hieronder verstaan:

- receptgeneesmiddelen: Uitsluitend Receptgeneesmiddelen (UR);
- zelfzorggeneesmiddelen: zowel Uitsluitend Apotheek geneesmiddelen (UA), Uitsluitend in Apotheek en Drogisterij verkrijgbare geneesmiddelen (UAD) en Algemeen Verkrijgbare geneesmiddelen (AV) [Gnmwet 2012];
- medische hulpmiddelen, die direct noodzakelijk zijn om een geneesmiddel op de juiste wijze toe te kunnen dienen, zoals maatbekers, injectiematerialen of inhalatoren;
- medische hulpmiddelen, die indirect noodzakelijk zijn voor het juiste gebruik van een geneesmiddel, zoals teststrips of bloedglucosemeters;
- in-vitro diagnostica [Besluit 2001];
- overige medische hulpmiddelen, zoals verbandmiddelen en verzorgingsmiddelen (bijv. incontinentiemateriaal/stomamateriaal);
- farmaceutische grondstoffen (inclusief halffabricaten), biociden en desinfectantia;
- producten die vallen onder de bepalingen van de Warenwet, waarvoor het gezien de aard of de werking ervan logisch en gebruikelijk is dat patiënten/cliënten zich tot een apotheek wenden (bijvoorbeeld voedingssupplementen en dieetvoedingen voor medisch gebruik).

## [3] BEOOGDE WERKZAAMHEID VERSUS EFFECTIVITEIT

Voordat een geneesmiddel een handelsvergunning krijgt en op de markt komt moet door klinische onderzoeken de werkzaamheid en veiligheid zijn aangetoond (registratiedossier). Een geneesmiddel is werkzaam als de farmacologische werking bij toepassing in klinisch onderzoek, doorgaans gemeten aan de hand van een surrogaatparameter ofwel intermediaire parameter (bijv. labwaarde) resulteert in een therapeutisch effect. De veiligheid van het geneesmiddel wordt onderzocht door de bijwerkingen en toxiciteit in kaart te brengen [Pronk 1998].

De dagelijkse praktijk verschilt echter van de sterk gecontroleerde klinische onderzoeken. Daarom moeten de effectiviteit en veiligheid van een geneesmiddel in de dagelijkse praktijk worden bepaald. Een geneesmiddel is effectief als het werkzaam is en uit onderzoek blijkt dat de toepassing in de dagelijkse praktijk resulteert in het beoogde doel van de behandeling. Dit wordt gemeten aan de hand van een finale parameter, bijvoorbeeld in welke mate het geneesmiddel invloed heeft op morbiditeit, mortaliteit en/of kwaliteit van leven) [Pronk 1998].

## [4] KENGETALLEN

In een gemiddelde apotheek bewaakt de apotheker per jaar 114.400 terhandstellingen voor circa 7.900 patiënten [SFK 2014]. Uit onderzoek blijkt dat de apotheker bij ongeveer 5% van alle voorschriften een wijziging in het voorschrift aanbrengt. Bij 22% van de gewijzigde voorschriften corrigeert de apotheker het voorschrift omdat er FTP's zijn. Deze FTP's betreffen onder meer verkeerde dosis (14%), verkeerd voorgeschreven geneesmiddelen (2,5%), geneesmiddelinteracties (0,8%), contra-indicaties (1,2%), dubbelmedicaties (1,0%), obsolete geneesmiddelen (0,4%) en te langdurig of te kortdurend gebruik (0,3%) [Buurma 2001]. Uit een vervolgonderzoek blijkt dat de apotheker bij minstens 50% van de voorschriften met een FTP een klinisch relevante wijziging doorvoert. Iets meer dan

de helft van deze klinisch relevante wijzigingen kon schade of ongemak door het geneesmiddel voorkomen, een derde zorgde voor een betere effectiviteit van het geneesmiddel en bij nog eens 9% werd zowel schade voorkomen als de effectiviteit geoptimaliseerd [Buurma 2004].

In enkele studies is onderzoek gedaan naar specifieke FTP's in de openbare apotheek. In de Nederlandse apothekerspraktijk wordt bij 6% van de voorschriften het FTP geneesmiddelinteractie gesignaleerd. Het merendeel van deze signalen leidt niet tot actie omdat de apotheker de geneesmiddelinteractie reeds in het verleden heeft afgehandeld of omdat het een onjuist signaal of irrelevante interactie betreft. In een kwart van deze signalen handelt de apotheker het FTP af door communicatie met de patiënt of mantelzorger (78% van de signalen), door contact met de voorschrijver of trombosedienst (13%) of door het wijzigen van het voorschrift (6%) [Buurma 2006]. Tussen de 10 en 15% van de gesignaleerde FTP's in de openbare apotheek zijn doseringsproblemen [Van Mil 2001, Buurma 2006]. Afhandeling van een doseringsprobleem bij een geneesmiddel door de apotheker leidt in bijna 30% van de wijzigingen tot een klinisch relevante, betere uitkomst [Buurma 2004]. Bij ouderen die meerdere geneesmiddelen gebruiken, vormt dubbelmedicatie tussen de 2 en 10% van alle FTP's [Kwint 2011, Vinks 2006].

## **[5] PATIËNTKENMERKEN BIJ MEDICATIEBEWAKING**

Voor het uitvoeren van medicatiebewaking maakt de apotheker gebruik van gegevens die aanwezig zijn in het patiëntendossier en van gegevens die de apotheker aanvullend opvraagt bij de patiënt, mantelzorger of andere zorgverleners [zie KNMP-richtlijn Patiëntendossier]. Naast de actuele recept- en zelfzorggeneesmiddelen kunnen ook aandoeningen, overgevoeligheden, labwaarden en overige gezondheid gerelateerde gegevens van de patiënt van belang zijn. Een voorbeeld hiervan is de farmaceutische anamnese bij het afleveren van ernstig teratogene geneesmiddelen aan vrouwen in de vruchtbare leeftijd. Hierbij zal de apotheker verifiëren dat de patiënt niet zwanger is. Bij het ter hand stellen zal de apotheker de patiënt informeren over de teratogene risico's en de zo nodig te nemen maatregelen. Een gedetailleerde beschrijving van de situaties waarin het noodzakelijk is om nieuwe informatie in te winnen of bestaande informatie te verifiëren, valt buiten de reikwijdte van deze richtlijn.

Indien relevante medische of farmaceutische gegevens in het patiëntendossier ontbreken of niet-actueel zijn, kan de medicatiebewakingsmodule van het AIS de medicatiebewakingssignalen niet (juist) genereren en worden FTP's niet (juist) gesignaleerd. Bij veel onterechte en klinisch irrelevante signalen ontstaat signaalmoetheid hetgeen het risico op het missen van FTP's verder verhoogt [Buurma 2006, van der Sijs 2008]. Uit onderzoek in de openbare apotheek onder patiënten die minimaal drie maanden in de apotheek stonden ingeschreven, is gebleken dat door het ontbreken van geneesmiddelen, aandoeningen en overgevoeligheden in het patiëntendossier, op het moment van ter hand stellen van een geneesmiddel bij 38% van de patiënten medicatiebewakingssignalen werden gemist, met een gemiddelde van 2,6 signalen per patiënt. Dit betroffen contra-indicaties in 34%, dubbelmedicaties in 4%, interacties in 4%, en overgevoeligheid in 2% van alle patiënten. Van alle ontbrekende receptgeneesmiddelen en zelfzorgmiddelen zorgden de NSAID's voor het grootste aantal gemiste signalen. De aandoeningen die het meest frequent gemiste signalen veroorzaakten waren reflux oesofagitis, nierinsufficiëntie, astma/COPD en hartfalen [Floor 2013].

## **[6] MEDICATIEBEWAKINGSMODULE**

De medicatiebewakingsmodule, een geautomatiseerd beslisondersteuningssysteem, in een AIS genereert medicatiebewakingssignalen die de apotheker ondersteunen bij het signaleren, analyseren en afhandelen van FTP's. Het AIS combineert hiervoor informatie uit het patiëntendossier en één van de geneesmiddelendatabases. In Nederland bestaan er twee geneesmiddelendatabases waarin ook medicatiebewakingsparameters zijn opgenomen. Het betreft de G-Standaard van de KNMP en de Pharmabase van Stichting Health Base. In deze geneesmiddelendatabases zijn kennisregels opgenomen die een medicatiebewakingssignaal geven wanneer een FTP aanwezig is. De signalen zijn gebaseerd op de literatuur en het oordeel van (praktijk)deskundigen over de potentiële ernst, de onderbouwing in de literatuur, en het afhandelingsadvies van het FTP. Alleen FTP's die door de deskundigen als klinisch relevant zijn beoordeeld en waarvoor een concreet en toepasbaar afhandelingsadvies mogelijk is, zijn opgenomen in de geautomatiseerde medicatiebewaking.

Aangezien de KNMP en Stichting Health Base ieder een eigen werkwijze en eigen deskundigen hebben, is de te bewaken set van geneesmiddelen niet identiek en komen niet alle afhandelingsadviezen overeen. Een gedetailleerde beschrijving van de kennisregels, de onderbouwing van de signalen en afhandelingsadviezen is te vinden in de G-Standaard van de KNMP [KNMP 2014] en in Commentaren Medicatiebewaking van Stichting Health Base [SHB 2014].

De medicatiebewakingsmodule bevat vele parameters om de medicatiebewaking in te stellen en aan te passen aan het beleid ten aanzien van de medicatiebewaking in de apotheek. Om de instellingen in de medicatiebewakingsmodule te valideren is het KNMP-voorschrift Basisinstellingen Medicatiebewaking AIS [KNMP 2013c] opgesteld. In dit document wordt tevens verwezen naar de handleidingen van de AIS leveranciers.

## [7] MEDISCH-FARMACEUTISCHE BESLISREGELS BIJ MEDICATIEBEWAKING

In Nederland is het gangbare praktijk dat apothekers bij de medicatiebewaking ondersteund worden door geautomatiseerde beslisondersteuning, ofwel de medicatiebewakingsmodule, in het AIS. De kennisregels die een medicatiebewakingssignaal geven zijn relatief eenvoudig. Het gaat om signalen voor de volgende FTP's: interacties (combinaties van twee geneesmiddelen), contra-indicaties (combinatie van één geneesmiddel en een aandoening), (pseudo)dubbelmedicatie (twee geneesmiddelen), overgevoeligheden (geneesmiddel en patiëntkenmerk) of doseringscontrole (geneesmiddel en gebruik en leeftijd/gewicht).

De apotheker wordt met deze signalen echter niet optimaal ondersteund. Het systeem genereert veel niet-relevante signalen. Ook is het niet mogelijk FTP's te signaleren als door een combinatie van (of het ontbreken van) verschillende patiëntkenmerken risicosituaties kunnen ontstaan [Curtain 2014, Phansalkar 2013, Ebell 2010, Motulsky 2012]. Een vorm van signaleren en beslisondersteuning van FTP's waarbij dit wel mogelijk is noemen we Medisch Farmaceutische Beslisregels (MFB's), ook wel clinical rules genoemd [Scheepers-Hoeks 2014, KNMP Kennisbank 2014]. Internationaal worden hiervoor termen gebruikt als 'advanced of second generation clinical decision support systems', met soms de toevoeging 'pharmacotherapy related' [Kuperman 2007, Zacharia 2014, Eppenga 2012].

In deze richtlijn wordt een MFB omschreven als een vorm van signaleren en beslisondersteuning bij één of meerdere FTP's die onder medicatiebewaking vallen, waarbij de kennisregel is gebaseerd op een combinatie van een farmaceutisch product en tenminste twee patiëntkenmerken, waaronder labwaarden of het ontbreken van medicatie.

In de huidige praktijk worden MFB's met name toegepast in softwaresystemen die naast het AIS gebruikt worden. De implementatie van MFB's in de Nederlandse praktijk is divers en wordt als groeimodel gezien.

## [8] INFORMATIEBRONNEN

De apotheker maakt bij het signaleren, analyseren en afhandelen van FTP's gebruik van verschillende informatiebronnen. De meest gebruikte bronnen zijn de achtergrondteksten en risicoanalyses van de G-Standaard van de KNMP en de Commentaren Medicatiebewaking van Stichting Health Base [KNMP 2014, SHB 2014]. Andere bronnen zijn het Informatorium Medicamentorum, boekje 'Geneesmiddelen, Zwangerschap en Borstvoeding' van Stichting Health Base [SHB/TIS 2014], het 'Zakboek Verminderde Nierfunctie' van de KNMP [KNMP 2012], het zakboekje 'Oncolytica-interacties' van de KNMP [KNMP 2010], het 'Kinderformularium' van het Nederlands Kenniscentrum voor Farmacotherapie bij kinderen (NKFK) [NKFK 2014], en de tabel met interacties met anti-HIV-middelen van D.M. Burger [Burger 2014]. Deze bronnen zijn geïntegreerd in de risicoanalyses van de G-Standaard en/of Commentaren Medicatiebewaking. Inmiddels zijn er apps over de Verminderde Nierfunctie en Oncologische middelen.

Ook richtlijnen op het gebied van farmacotherapie van specifieke aandoeningen, zoals de aandoeningspecifieke KNMP- en NHG-richtlijnen en/of multidisciplinaire richtlijnen, en artikelen in medische tijdschriften, kunnen een informatiebron zijn. De fabrikant van een specifiek geneesmiddel, de huisarts, een (ziekenhuis)apotheker, een specialist of klinisch farmacoloog kunnen tevens als informatiebron dienen.

## [9] ONDERDRUKKEN BEWAKINGSSIGNALLEN

In veel gevallen ondersteunt de medicatiebewakingsmodule van het AIS de apotheker bij de analyse, afhandeling en documentatie van FTP's. Sommige FTP's behoeven na afhandeling niet nogmaals of gedurende een bepaalde periode niet gesignaleerd te worden. De signalen voor deze FTP's kunnen (tijdelijk) onderdrukt worden [KNMP 2013a]. Het onderdrukken van signalen is alleen relevant voor FTP's waar chronisch gebruikte geneesmiddelen een rol spelen. Een herbeoordeling van deze FTP's levert namelijk geen nieuwe informatie op als er geen wijzigingen in het geneesmiddelgebruik of de patiëntkenmerken zijn. Door onderdrukken van deze signalen is een efficiëntere medicatiebewaking mogelijk. Voor bepaalde interacties bestaan adviezen voor onderdrukkingstermijnen, voor contra-indicaties bestaan geen standaardadviezen [SHB 2013].

## [10] DEFINITIE FTP DUBBELMEDICATIE

Tot op heden is er geen (inter)nationaal vastgestelde definitie van het FTP dubbelmedicatie. Wel komen verschillende definities grotendeels overeen. In tabel 1 staan de definities die in de wetenschappelijke (inter)nationale literatuur voor dubbelmedicatie worden gebruikt. Het belangrijkste verschil in de definities is of er sprake is van gelijktijdig gebruik van 'twee producten met dezelfde werkzame stof' of 'twee producten uit eenzelfde farmacotherapeutische klasse'. In Nederland wordt dit onderscheid specifiek benoemd met de term 'dubbelmedicatie' voor gelijktijdig gebruik van twee of meer geneesmiddelen met dezelfde werkzame stof, en met de term 'pseudo-dubbelmedicatie' voor gelijktijdig gebruik van twee of meer geneesmiddelen uit eenzelfde farmacotherapeutische klasse en/of met een vergelijkbaar bijwerkingenpatroon [KNMP 2013a, SHB 2014]. In het merendeel van de publicaties over het FTP dubbelmedicatie is het FTP niet helder gedefinieerd en worden geen nieuwe aspecten van dubbelmedicatie benoemd. In één publicatie is als nieuw aspect de uitkomst van de beoordeling van het FTP dubbelmedicatie in de definitie meegenomen, namelijk dat een van de middelen overbodig is [Wetterneck 2011].

In de richtlijn medicatiebewaking beogen wij met het FTP dubbelmedicatie die situaties te signaleren waarbij twee dezelfde middelen, of twee middelen uit eenzelfde farmacotherapeutische klasse, gelijktijdig door de patiënt gebruikt gaan worden. In deze context is het voor het FTP dubbelmedicatie niet gewenst om onderscheid te maken tussen dubbelmedicatie en pseudodubbelmedicatie.

De gehanteerde definitie voor het FTP dubbelmedicatie in deze richtlijn luidt als volgt:

Het FTP dubbelmedicatie betekent dat een patiënt gelijktijdig twee of meer geneesmiddelen met dezelfde werkzame stof of twee of meer geneesmiddelen uit eenzelfde farmacotherapeutische klasse gebruikt.

TABEL 1. DEFINITIES VAN DUBBELMEDICATIE UIT DE CLASSIFICATIESYSTEMEN, HANDBOEKEN EN OVERIGE BRONNEN.

Dubbelmedicatie als (onderdeel van) farmacotherapiegereleerde problemen		
FTP waaronder dubbelmedicatie is geclassificeerd	Definitie dubbelmedicatie	Bron
Duplication (D1)	Inappropriate use of two drugs from the same therapeutic class	Document 2012 [Williams 2012]
Drug selection (C1)	C1.4: Inappropriate duplication of therapeutic group or active ingredient	PCNE V6.2 [PCNE 2010]
Drug duplication	A simultaneous use of two or more prescribed/OTC medicines with identical/similar active substances or a combination of a prescribed drug and an OTC with identical/similar active substances	Westerlund System Version V [Westerlund 2011]
Duplication of therapy	Patient has two drugs or formulations to treat the same condition when one is adequate or may be more suitable	[Krska 2008]
Overige bronnen (internationaal)		
Term	Omschrijving/definitie dubbelmedicatie	Bron
Duplicate medication order	Two or more orders for the same medication or for medications in the same class, one of which was clinically redundant (1)	PubMed (MeSH)
Therapy duplication	Identifies the dispensing of two or more drugs within the same therapeutic category for the same patient, e.g. concomitant prescribing of clemastine and desloratadine	[Tora 2014]
Duplicate medication	A duplicate medication order was defined as two or more orders for the same medication or for medications in the same therapeutic class, one of which was clinically redundant	[Wetterneck 2011]

Duplicate prescription	We define a duplicate prescription as the concurrent use of two drugs of the same class to treat the same condition. A duplicate prescription can be both desirable (e.g. long- and short-acting morphine) and undesirable.	[Van Leeuwen 2010]
------------------------	---	--------------------

Nederlandstalige publicaties		
Term	Omschrijving/definitie dubbelmedicatie	Bron
Dubbelmedicatie	Het gelijktijdig gebruik van twee of meer geneesmiddelen, met dezelfde werkzame stof.	Handboek medicatiebewaking 2013 [KNMP 2013a]
Pseudo-dubbelmedicatie	Het gelijktijdig gebruik van twee of meer geneesmiddelen, met verschillende werkzame stof, maar met eenzelfde farmacotherapeutische werking.	Commentaren Medicatiebewaking 2014/2015 [SHB 2014]
Pseudo-dubbelmedicatie	Gecombineerd gebruik van geneesmiddelen uit dezelfde farmacotherapeutische groep waarbij gecombineerd gebruik door stapeling van effecten of toxiciteit schadelijk voor de patiënt kan zijn of wanneer een combinatie (meestal) als irrationeel of onlogisch kan worden beschouwd (bijvoorbeeld antibiotica of antidepressiva).	Commentaren Medicatiebewaking 2014/2015 [SHB 2014]

In de Commentaren Medicatiebewaking 2014/2015 [SHB 2014] wordt onder pseudo-dubbelmedicatie ook verstaan een gecombineerd gebruik van geneesmiddelen niet uit dezelfde farmacotherapeutische groep, die eenzelfde patroon van bijwerkingen hebben en daardoor ongewenste reacties bij de patiënt kunnen veroorzaken. Omdat elders in de geraadpleegde bronnen deze stapeling van bijwerkingen niet wordt benoemd in de beschrijvingen van de definitie dubbelmedicatie is er in deze richtlijn voor gekozen om hier een apart FTP van te maken met als term cumulatie bijwerking (zie noot 22 definitie cumulatie bijwerking).

## [11] DEFINITIE FTP INTERACTIE

In de wetenschappelijke literatuur worden verschillende definities van interacties gebruikt (zie tabel 2). Tot op heden is er geen (inter)nationaal vastgestelde definitie. Een herkenbaar element in de definities is de wisselwerking tussen een geneesmiddel en andere stof(fen). De definities verschillen onderling wat betreft het betrekken van niet-geneesmiddelen als onderdeel van een interactie, zoals voeding [PCNE 2010, Hepler 1990, Stockley 2014], en het opnemen van klinische relevantie in de definitie [EMA 2014, Williams 2012]. In een enkele definitie is opgenomen dat het bij een interactie gaat om een verandering van een effect ten opzichte van de uitgangssituatie waarbij beide middelen afzonderlijk worden toegediend [Tatro 1992]. Het effect van de interactie wordt soms nader gespecificeerd, zoals: 'een verandering van de farmacokinetische en/of farmacodynamische effecten van een geneesmiddel' [Hansten 2000, EMA 2014], of een 'klinische of farmacologische respons' [Tatro 1992, KNMP 2013a].

Onder de definitie voor het FTP interactie die voor deze richtlijn is gekozen vallen de interacties tussen geneesmiddelen en voedingsmiddelen, geneesmiddelen en genotsmiddelen en geneesmiddelen en andere farmaceutische producten. Om de definitie te laten aansluiten op de Nederlandse apothekerspraktijk wordt ook de beperking van de klinische relevantie opgenomen [Williams 2012]. Dit betekent dat interacties die in de geneesmiddeldatabases zijn opgenomen als klinisch relevant worden beschouwd (zie noot 6 medicatiebewakingsmodule).

De gehanteerde definitie voor de FTP interactie in deze richtlijn luidt als volgt:

Het FTP interactie is de klinisch relevante wisselwerking tussen een geneesmiddel en een ander middel.

TABEL 2. DEFINITIES VAN INTERACTIE UIT DE CLASSIFICATIESYSTEMEN, HANDBOEKEN EN OVERIGE BRONNEN.

Interactie als (onderdeel van) farmacotherapiegerelateerde problemen		
FTP waaronder interactie is geclassificeerd	Omschrijving/definitie interactie	Bron
Drug interaction (D2)	Likely interaction between two prescribed drugs (no symptoms evident yet). To use when the interaction is serious enough to check if the doctor knows of it.	Document 2012 [Williams 2012]
FTP Drug selection (C1)	C1.3: Inappropriate combination of drug, or drug and food.	PCNE V6.2 [PCNE 2010]
Patient (C7)	C7.3: Patient takes food that interacts.	PCNE V6.2 [PCNE 2010]
Interaction	The patient is using or intends to use a combination of two interacting medications that is causing or is expected to cause problems to him/her. N.B. Only interactions judged by the pharmacist to be clinically relevant are classified as DRPs.	Westerlund System Version V [Westerlund 2011]
Adverse drug reaction	Drug interaction causes undesirable reaction that is not dose-related.	[Cipolle 2004]
Dosage too high	Drug interaction occurs resulting in toxic reaction to drug product.	[Cipolle 2004]
Potential drug-drug interaction	A theoretical risk exists that the administration of one of a patient's medicines will have a detrimental effect through alteration of another medicine's pharmacokinetics (absorption, distribution, metabolism, elimination) or pharmacodynamics.	[Krska 2008]
Suspected Drug – Drug Interaction	Patient has experienced symptoms or a deterioration in their condition which can be explained by an interaction between two or more medicines.	[Krska 2008]
Drug interactions	The patient has a medical problem that is the result of a drug-drug, drug-food, or drug-laboratory interaction.	[Hepler 1990, Strand 1990]

Overige bronnen (internationaal)		
Term	Omschrijving/definitie interactie	Bron
Drug interactions	The action of a drug that may affect the activity, metabolism, or toxicity of another drug.	PubMed (MeSH)
Drug interactions	The same pharmacokinetic and pharmacodynamic principles that determine the behavior of drugs in the body can be applied to drug interactions. The absorption, distribution or elimination of one drug can be altered by another. Additionally, the pharmacodynamics of an agent may be altered independently from changes in pharmacokinetics.	[Hansten 2000]
Interaction	An interaction is said to occur when the effects of one drug are changed by the presence of another drug, herbal medicine, food, drink or by some environmental chemical agent.	[Stockley 2014]
Interaction	The pharmacologic or clinical response to the administration of a drug combination different from that anticipated from the known effects of the two agents when given alone.	[Tatro 1992]
Interaction with other medicinal products and other forms of interaction	This section should provide information on the potential for clinically relevant interactions based on the pharmacodynamic properties and <i>in vivo</i> pharmacokinetic studies of the medicinal product, with a particular emphasis on the interactions, which result in a recommendation regarding the use of this medicinal product. This includes <i>in vivo</i> interaction results which are important for extrapolating an effect on a marker ('probe') substance to other medicinal products having the same pharmacokinetic property as the marker. Interactions affecting the use of this medicinal product should be given first, followed by those interactions resulting in clinically relevant changes on the use of others.	[EMA 2014]
Nederlandstalige publicaties		
Term	Omschrijving/definitie interactie	Bron
Interactie	Een onderlinge wisselwerking van geneesmiddelen, die kan resulteren in een verminderde effectiviteit of een verhoogde toxiciteit.	[Gebu 1997]
Interactie	Een interactie is een farmacologische of klinische respons bij een combinatie van twee of meer geneesmiddelen die verschilt van de verwachte respons bij afzonderlijke toediening van de geneesmiddelen.	Handboek medicatiebewaking 2013 [KNMP 2013a]

## [12] DEFINITIE FTP ONGESCHIKTE TOEDIENINGSVORM

In de wetenschappelijke literatuur worden verschillende definities voor ongeschikte toedieningsvorm gebruikt (zie tabel 3). De verschillende definities gaan over twee aspecten:

1. kan de betreffende toedieningsvorm bij of door de patiënt worden gebruikt zoals is voorgeschreven, en
2. is de toedieningsvorm geschikt voor veilig en effectief geneesmiddelgebruik.

Onder het eerste aspect vallen problemen als 'kan de patiënt met fysieke beperkingen de toedieningsvorm gebruiken' zoals de reumapatiënt die problemen heeft met het nemen van een zepil uit een strip. Alhoewel dit eerste aspect reeds is vermeld in de richtlijn Ter hand stellen en overlapt met het FTP contra-indicatie in de huidige richtlijn, valt dit aspect wel onder het FTP ongeschikte toedieningsvorm. Bijvoorbeeld wanneer er sprake is van een fysieke beperking die tevens een contra-indicatie is zoals slikstoornissen of de aanwezigheid van contactlenzen.



Onder het tweede aspect valt de beoordeling of de toedieningsvorm veilig en effectief is. Wanneer vancomycine capsules gegeven worden ter bestrijding van een systemische infectie is er sprake van het FTP ongeschikte toedieningsvorm, omdat dit systemisch nauwelijks wordt opgenomen. Wanneer oogdruppels bewust worden voorgeschreven voor toediening in het oor, dan is de beoordeling of dit veilig en effectief is, een onderdeel van het FTP ongeschikte toedieningsvorm.

De gehanteerde definitie voor het FTP ongeschikte toedieningsvorm betekent dat het voorgeschreven geneesmiddel vanwege de toedieningsvorm niet op de juiste wijze gebruikt kan worden door de patiënt, waardoor het beoogde effect niet wordt bereikt en/of het middel schade of ongemak veroorzaakt.

TABEL 3. DEFINITIES VAN ONGESCHIKTE TOEDIENINGSVORM UIT DE CLASSIFICATIESYSTEMEN, HANDBOEKEN EN OVERIGE BRONNEN.

Toedieningsvorm ongeschikt als (onderdeel van) farmacotherapiegerelateerde problemen		
FTP waaronder ongeschikte toedieningsvorm is geïnclassificeerd	Omschrijving ongeschikte toedieningsvorm	Bron
Inappropriate dosage form (D5)	Formulation is inappropriate in terms of the intended use of the Product	Document 2012 [Williams 2012]
Difficulty using dosage form (C5)	Patient has a physical problem using the dosage form due to swallowing difficulties, manual dexterity etc.	Document 2012 [Williams 2012]
Drug form (C2) Cause of DRP is related to the selection of the drug form	C2.1: Inappropriate drug form	PCNE V6.2 [PCNE 2010]
Drug use or administration process (C5)	C5.7: Patient unable to use drug/form as directed	PCNE V6.2 [PCNE 2010]
Practical problems	The patient has problems administering or handling his/her medicine, including difficulty opening drug container, difficulty swallowing tablet/capsule, as well as an inappropriate storage of the medication	Westerlund System Version V [Westerlund 2011]
Ineffective drug	Dosage form of the drug product is inappropriate	[Cipolle 2004]
Noncompliance	Patient cannot swallow or self-administer drug product appropriately	Cipolle Strand 2004 [Cipolle 2004]
Nederlandstalige publicaties		
Term	Omschrijving/definitie ongeschikte toedieningsvorm	Bron
Eindcontrole	De apotheker beoordeelt de geschiktheid van het geneesmiddel wat betreft aard, toedieningsvorm, sterkte, dosering en gebruiksduur voor de patiënt en de wijze waarop medicatiebewakingsignalen zijn afgehandeld	Handboek Medicatiebewaking 2013 [KNMP 2013a]

### [13] DEFINITIE FTP OBSOLETE THERAPIE

Gebruik van een obsoleet middel kan leiden tot meer of ernstigere bijwerkingen of op een kleinere kans op effectiviteit ten opzichte van een standaardtherapie. Bij obsoleete therapie is sprake van een geneesmiddel dat door de beroepsgroep als verouderd, risicovol en/of bewezen ineffectief wordt beschouwd. Het geneesmiddel komt daarom niet meer voor in de professionele standaarden, zoals de NHG standaard, de richtlijnen voor de medisch specialisten, formularia etc.

Het onderscheid met reguliere afwijkingen van standaardtherapie bestaat uit de beoordeling van de apotheker dat de risico's van een obsoleet middel onevenredig hoog zijn in relatie tot de te verwachten effectiviteit.

Inzichten over obsoleete therapie veranderen in de tijd, en kunnen ook afhankelijk zijn van regionale inzichten van apothekers en andere zorgverleners. Ook kan het van belang zijn om kennis te hebben van de indicatie waarvoor een middel is voorgeschreven of van de individuele omstandigheden van de patiënt. Er bestaan weinig officiële lijsten van obsoleete geneesmiddelen. In Nederland is door een multidisciplinaire werkgroep een lijst van obsoleete dermatica opgesteld. [Dermatica 2011]. In de meeste gevallen is een

effectiever alternatief met minder schadelijke effecten beschikbaar. Ook niet-geneesmiddelen (zoals bepaalde fytotherapeutica) kunnen vanwege gebrek aan bewezen effectiviteit in combinatie met een grote kans op bijwerkingen als obsoleet worden gezien.

In de gekozen classificatiesystemen wordt niet specifiek gesproken over obsolete therapie. Wel worden diverse FTP's genoemd die situaties beschrijven die gaan over situaties waarin veiliger alternatieven mogelijk zijn of waarbij er geen indicatie voor een geneesmiddel bestaat (zie tabel 4). Deze FTP's kunnen betrekking hebben op obsolete therapie, wanneer er sprake is van gebruik van een verouderd of ongebruikelijk geneesmiddel.

De gehanteerde definitie voor het FTP obsolete therapie in deze richtlijn luidt als volgt:

Het FTP obsolete therapie betekent dat het voorgeschreven geneesmiddel volgens de professionele behandelrichtlijnen of recentere wetenschappelijke inzichten geen plaats meer heeft in de therapie, omdat het geneesmiddel kan leiden tot meer of ernstiger bijwerkingen en/of een minder goed behandelresultaat in vergelijking met de standaardtherapie.

TABEL 4. DEFINITIES VAN OBSOLETE THERAPIE UIT DE CLASSIFICATIESYSTEMEN.

Gebrek aan effectiviteit als (onderdeel van) farmacotherapiegerelateerde problemen		
FTP waaronder obsolete therapie is geclassificeerd	Definitie obsolete therapie	Bron
No indication apparent (D7)	No clear indication for the use of the drug	Document 2012 [Williams 2012]
Other drug selection problem (D0)	Other drug selection issues, such as taking expired medication of more effective drug is available	Document 2012 [Williams 2012]
Treatment costs (P3)	P3.2: Unnecessary drug-treatment	PCNE V6.2 [PCNE 2010]
Drug selection (C1)	C1.2: No indication for drug	PCNE V6.2 [PCNE 2010]
Unnecessary drug therapy	No valid medical indication for drug therapy	[Cipolle 2004]
Adverse drug reaction	Safer drug product required due to risk factors	[Cipolle 2004]
Potentially Ineffective Therapy	Patient is receiving a drug for which there is limited evidence of clinical efficacy	[Krska 2008]
Drug Use – No Indication	Patient is taking or is prescribed a drug for which there is no appropriate or documented indication	[Krska 2008]
Improper drug selection	The patient has a drug indication but is taking the wrong drug	[Hepler 1990, Strand 1990]

## [14] DEFINITIE FTP CONTRA-INDICATIE

In de wetenschappelijke bronnen worden verschillende definities voor contra-indicatie gebruikt (zie tabel 5). Tot op heden is er geen (inter)nationaal vastgestelde definitie. In de definities gaat het over situaties, condities, aandoeningen, ziektebeelden of risicofactoren bij de patiënt waardoor het geneesmiddel niet door de patiënt moeten worden gebruikt (een tegenaanwijzing), omdat het ongemak of schade bij de patiënt kan veroorzaken.

Contra-indicaties zijn een reden om een geneesmiddel helemaal niet (absolute contra-indicatie) of onder bepaalde voorwaarden (relatieve contra-indicatie) te gebruiken.

In Nederland worden contra-indicaties onderscheiden in twee groepen, te weten contra-indicaties die berusten op het feit dat de patiënt een bepaalde aandoening heeft (bijvoorbeeld diabetes mellitus, astma/COPD) en contra-indicaties die het gevolg zijn van een eigenschap of kenmerk van de patiënt (bijvoorbeeld leeftijd, genotype, zwangerschap, lactatie, kindervens, verkeersdeelname) [KNMP 2013a, SHB 2014]. In de richtlijn medicatiebewaking maken we hierin geen onderscheid en vallen beide groepen onder de term patiëntkenmerk, zie noot 5 Patiëntkenmerken bij medicatiebewaking.

Voor de richtlijn medicatiebewaking is voor het FTP contra-indicatie gekozen voor de volgende definitie:

Een contra-indicatie is een patiëntkenmerk welke niet (absolute contra-indicatie) of onder bepaalde voorwaarden (relatieve contra-indicatie) verenigbaar is met het gebruik van bepaalde geneesmiddelen.

Het vaststellen van een contra-indicatie gebeurt op basis van informatie van de arts of patiënt. Afgeleide contra-indicaties zijn hulpmiddelen om mogelijke contra-indicaties te signaleren. Een afgeleide contra-indicatie is bijvoorbeeld diabetes bij gebruik van insuline [SHB 2014]. Er zijn ook tijdelijk optredende contra-indicaties, zoals zwangerschap en lactatie. Leeftijd als contra-indicatie wordt gebruikt voor geneesmiddelen die niet mogen worden afgeleverd bij kinderen, bijvoorbeeld vanwege verhoogd risico op wiegendoed of bijwerkingen [KNMP 2013a]. Deze contra-indicatie wordt door het AIS automatisch afgeleid uit de geboortedatum van de patiënt. De medicatiebewakingsmodule in het AIS genereert overigens niet altijd een signaal voor een contra-indicatie, zoals bij geneesmiddelen zonder indicatie voor kinderen en bij teratogene geneesmiddelen bij vrouwen in de vruchtbare leeftijd.

TABEL 5. DEFINITIES VAN CONTRA-INDICATIE UIT DE CLASSIFICATIESYSTEMEN, HANDBOEKEN EN OVERIGE BRONNEN.

Contra-indicatie als (onderdeel van) farmacotherapiegerelateerde problemen		
FTP waaronder contra-indicatie geclassificeerd	Definitie contra-indicatie	Bron
Contraindications apparent (D6)	Patient has a contraindication or precaution to the drug being used due to their medical conditions.	Document 2012 [Williams 2012]
Drug selection (C1)	C1.1: Inappropriate drug (incl contra-indicated).	PCNE V6.2 [PCNE 2010]
Dose selection (C3)	C3.6: Pharmacokinetic problem requiring dose adjustment.	PCNE V6.2 [PCNE 2010]
Contraindication	The patient is using or intends to use a medication to treat one disease/ailment that is worsening his/her condition in another disease/ailment. N.B. One of the most common misclassifications is classifying a contraindication as an interaction.	Westerlund System Version V [Westerlund 2011]
Adverse drug reaction	Drug product is contraindicated due to risk factors.	[Cipolle 2004]
Potential drug-disease Interaction	The use of a medicine may worsen the condition that the patient has.	[Krska 2008]
Overige bronnen (internationaal)		
Term	Omschrijving/definitie contra-indicatie	Bron
Contraindications	Used with drugs, chemicals, and biological and physical agents in any disease or physical state that might render their use improper, undesirable, or inadvisable. Used also with contraindicated diagnostic, therapeutic, prophylactic, anaesthetic, surgical or other procedures.	Pubmed
Contraindications	Situations where the medicinal product must not be given for safety reasons, i.e. contraindications, are the subject of this section. Such circumstances could include a particular clinical diagnosis, concomitant diseases, demographic factors (e.g. gender, age) or predispositions (e.g. metabolic or immunological factors, a particular genotype and prior adverse reactions to the medicine or class of medicines). The situations should be unambiguously, comprehensively and clearly outlined.	[EMA 2014]

## Nederlandstalige publicaties

Term	Omschrijving/definitie contra-indicatie	Bron
Contra-indicatie	<p>Een contra-indicatie kan optreden als eigenschappen, aandoeningen, ziektebeelden of andere kenmerken van een patiënt niet of slechts onder bepaalde voorwaarden verenigbaar zijn met het gebruik van bepaalde geneesmiddelen. Wanneer deze toch gecombineerd voorkomen of er wordt niet aan de nadere voorwaarden voldaan, kunnen gezondheidsproblemen of schade optreden.</p> <p>De contra-indicaties worden onderscheiden in twee groepen, te weten contra-indicaties die het gevolg zijn van een eigenschap van de patiënt (intoleranties, leeftijd, zwangerschap, lactatie) en contra-indicaties die berusten op het feit dat de patiënt een bepaalde aandoening heeft (bijvoorbeeld diabetes mellitus, astma/COPD).</p> <p>Een contra-indicatie is klinisch relevant als een geneesmiddel wordt gegeven aan een patiënt bij wie schadelijke gevolgen zijn te verwachten op grond van de onverenigbaarheid van dat geneesmiddel met een eigenschap of ziektebeeld of ander kenmerk van de cliënt.</p>	<p>Handboek Medicatiebewaking 2013 [KNMP 2013a]</p>

### [15] DEFINITIE FTP OVERGEVOELIGHEID

Er worden verschillende begrippen gebruikt om overgevoeligheid voor geneesmiddelen te beschrijven. Gebruikelijke begrippen zijn bijwerkingen, allergieën, intoleranties en overgevoeligheid. In de classificatiesystemen wordt het onderscheid gemaakt tussen bijwerkingen (adverse drug reaction) en overgevoelighedsreacties. Voor overgevoelighedsreacties worden ook de termen (geneesmiddelen)allergie en intolerantie gebruikt, zie tabel 6. In zowel de internationale als de Nederlandse literatuur worden deze begrippen niet altijd eenduidig beschreven. Om te komen tot een definitie van het FTP overgevoeligheid zullen daarom eerst de begrippen bijwerking, allergie en intolerantie worden besproken.

De World Health Organisation [WHO 1972] heeft een bijwerking gedefinieerd als 'een schadelijk en/of onbedoeld effect dat optreedt bij de toepassing van een geneesmiddel in een gebruikelijke dosering voor preventie, diagnose of behandeling van een ziekte of aandoening' [WHO]. Het Nederlands Bijwerkingen Centrum Lareb hanteert dezelfde definitie [Lareb]. Bijwerkingen zijn in verschillende categorieën in te delen. We onderscheiden hier de dosisafhankelijke bijwerkingen (type A), en bijwerkingen die niet-dosisafhankelijk zijn (type B). Van alle bijwerkingen is 80% dosisafhankelijk en een gevolg van de farmacologische werking [Joint Task 2010, Baldo 2013]. Als er een dosisafhankelijke bijwerking optreedt, is er geen sprake van een overgevoeligheid.

Type-B-bijwerkingen zijn niet voorspelbaar uit de farmacologische werking. Indien bij blootstelling aan een geneesmiddel een type-B-bijwerking optreedt, is er sprake van een overgevoeligheid van de patiënt voor het betreffende geneesmiddel. Overgevoeligheden berusten vaak op een immunologische reactie. Ze ontstaan plotseling, onafhankelijk van de dosis en kunnen een ernstig beloop hebben – soms al bij blootstelling aan zeer geringe hoeveelheden. Bij sommige reacties is voorafgaande sensibilisatie nodig, terwijl andere reacties al direct bij de eerste blootstelling kunnen ontstaan [Baldo 2013, Lareb]. Tot een overgevoeligheid kunnen zowel allergische als niet-allergische reacties behoren.

Een *allergische reactie* is een door het immuunsysteem gemedieerde reactie. Er ontstaan vaak huidafwijkingen, maar ook afwijkingen aan andere organen zoals de lever, de longen en het hart kunnen voorkomen. Een voorbeeld is een anafylactische reactie of maculopapuleus exantheem bij penicilline [Baldo 2013, Pichler 2010]. Als een reactie *niet-allergisch* is, kan er sprake zijn van een pseudo-allergische of een idiosyncratische reactie, waarbij de oorzaak van de reactie niet bekend is.

Bij een *pseudo-allergische reactie* komen mediators uit mastcellen en basofielen vrij en dit veroorzaakt verschijnselen die lijken op een allergische reactie, maar waarbij geen IgE betrokken is. Het meest bekende voorbeeld is het krijgen van galbulten of astma na inname van NSAID's zoals ibuprofen of naproxen [Baldo 2013, Szslelick 1999].

Een *idiosyncratische reactie* is een reactie waarbij de oorzaak van de reactie niet bekend is, maar waarbij geen immunorespons optreedt. De reactie kan het gevolg zijn van een aangeboren of verworven afwijking in bijvoorbeeld een enzym waardoor het metabolisme, de uitscheiding of de biologische beschikbaarheid afwijkend kan zijn. Sommige van deze enzymafwijkingen, zoals G6PD-insufficiëntie, kunnen ook met een contra-indicatie bewaakt worden [Baldo 2013].

In de literatuur zijn ‘(drug) allergy’ en ‘(drug) hypersensitivity’ de meest toegepaste termen. Farmacologische reacties worden genoemd onder (type A) bijwerkingen en vallen buiten deze context. *Allergy* wordt gereserveerd voor de allergische reacties van immunologische aard. Sommige definities gebruiken de term *hypersensitivity* exclusief voor de immunologische reacties, maar deze term wordt meestal, ook door koepelorganisaties in Europa en de Verenigde Staten, gebruikt voor de overgevoelighedsreacties van immunologische of niet-immunologische aard. De term ‘niet-allergisch’ of ‘pseudo-allergisch’ wordt gebruikt om te specificeren dat reacties niet van immunologische aard zijn.

In de literatuur wordt ook de term intolerantie toegepast, maar de betekenis is niet consistent en daarom verwarrend (zie tabel 6). Intolerantie wordt gebruikt voor zowel dosisafhankelijke (type A) bijwerkingen als ook voor niet-allergische overgevoelighedsreacties (type B bijwerkingen) [KNMP 2013a, Baldo 2013, Joint Task 2010, Smith 2013]. De term intolerantie kan daarom beter worden vermeden en zal niet in het FTP overgevoelighedsreacties worden toegepast.

De omschrijvingen die in de diverse classificatiesystemen zijn gekozen, maken zowel gebruik van de termen bijwerkingen, allergie, intolerantie als overgevoelighedsreacties. Het komt over of de keuze relatief willekeurig gemaakt is; er wordt niet toegelicht waarom de betreffende omschrijving is gekozen voor het classificatiesysteem en de begrippen worden niet verder gedefinieerd.

Voor de richtlijn medicatiebewaking is na bestudering van bovenstaande definities gekozen voor de volgende definitie: er is sprake van het FTP overgevoelighedsreacties voor een farmaceutisch product wanneer er bij iemand sprake is van een vastgestelde, niet-dosisafhankelijke bijwerking.

Losstaand van de medicatiebewaking, en buiten de reikwijdte van deze richtlijn, heeft de apotheker de verantwoordelijkheid om bijwerkingen te melden bij het Lareb (farmacovigilantie).

TABEL 6. DEFINITIES VAN OVERGEVOELIGHED UIT DE CLASSIFICATIESYSTEMEN, HANDBOEKEN EN OVERIGE BRONNEN.

<b>Overgevoelighedsreacties als (onderdeel van) farmacotherapie gerelateerde problemen</b>		
<b>FTP waaronder overgevoelighedsreacties is geclassificeerd</b>	<b>Omschrijving overgevoelighedsreacties</b>	<b>Bron</b>
Contraindications apparent (D6)	Patient has a (contraindication or) precaution to the drug being used due to their medical conditions, or a previous allergy to the drug or drug group	Document 2012 [Williams 2012]
Adverse reactions (P2)	P2.2: Adverse drug event (allergic)	PCNE V6.2 [PCNE 2010]
Adverse drug reaction	Drug product causes allergic reaction	[Cipolle 2004]
Potential adverse drug reaction	Undesirable clinically significant effects which are commonly recognised but which require further monitoring or investigation.	[Krska 2008]
Suspected adverse drug reaction	Patient has symptoms or abnormal clinical measurements which can be explained by the administration of a current medication.	[Krska 2008]
Adverse drug reactions	The patient has a medical problem that is the result of an ADR or adverse effect	[Hepler 1990, Strand 1990]
Contraindications apparent (D6)	Patient has a contraindication or precaution to the drug being used due to their medical conditions, or a previous allergy to the drug or drug group	Document 2012 [Williams 2012]

Overige bronnen (internationaal)		
Term	Omschrijving/definitie overgevoeligheid	Bron
Drug hypersensitivity (entry term; drug allergy)	Immunologically mediated adverse reactions to medicinal substances used legally or illegally.	PubMed (MeSH)
Adverse drug reaction	'een schadelijk en/of onbedoeld effect dat optreedt bij de toepassing van een geneesmiddel in een gebruikelijke dosering voor preventie, diagnose of behandeling van een ziekte of aandoening.	[WHO 1972]
Drug allergy	<i>Drug allergy</i> is an immunologically mediated response to a pharmaceutical and/or formulation (excipient) agent in a sensitized person.	[Joint Task 2010]
Drug intolerance	<i>Drug intolerance</i> is an undesirable pharmacologic effect that may occur at low or usual doses of the drug without underlying abnormalities of metabolism, excretion, or bioavailability of the drug. Humoral or cellular immune mechanisms are not thought to be involved, and a scientific explanation for such exaggerated responses has not been established (eg, aspirin-induced tinnitus at low doses).	[Joint Task 2010]
Drug idiosyncrasie	<i>Drug idiosyncrasy</i> is an abnormal and unexpected effect that is unrelated to the intended pharmacologic action of a drug and has an unknown mechanism. It is not mediated by a humoral or cellular immune response but is reproducible on readministration. It may be due to underlying abnormalities of metabolism, excretion, or bioavailability (eg, quinidine-induced drug fever).	[Joint Task 2010]
Drug hypersensitivity	Drug hypersensitivity reactions are the adverse effects of drugs taken at a dose which is tolerated by normal subjects, and which clinically resemble allergy.	[Limsuwan 2010]
Drug intolerance	Clinically unimportant reactions (not immunologically mediated) or mild to moderate adverse effects (e.g. gastrointestinal symptoms from erythromycin); the drug or drug class could be administered if indicated.	[Kathawala 2010]
Hypersensitivity	The term hypersensitivity should be used to describe objectively reproducible symptoms or signs initiated by exposure to a defined stimulus at a dose tolerated by normal persons.	[Johansson 2004]
Intolerance	Intolerance (sensitivity) is a poorly defined term that may refer to an unusually low threshold to the pharmacological side-effect of a drug (eg, hyperemesis with codeine may be referred to as opiate intolerance) or to an adverse reaction that might be atypical or not understood according to pharmacology.	[Smith 2013]

## Nederlandstalige publicaties

Term	Definitie overgevoeligheid	Bron
Allergie of intolerantie	Een allergie of een intolerantie kan ontstaan door het werkzame geneesmiddel of door een hulpstof in een preparaat. De allergie/intolerantie kan ontstaan na eenmalige of na langdurige blootstelling aan de desbetreffende stof. Een allergie en een intolerantie onderscheiden zich doordat aan de allergie een immuunreactie ten grondslag ligt en aan de intolerantie een bijwerking. Bijvoorbeeld bij gebruik van amoxicilline kan ernstige benauwdheid optreden (immuunreactie) of kan iemand ernstige diarree krijgen (intolerantie). In het eerste geval is het gevaarlijk nogmaals amoxicilline toe te dienen, in het tweede geval is het niet levensbedreigend om het antibioticum weer toe te dienen als dat echt nodig zou zijn.	Handboek medicatiebewaking 2013 [KNMP 2013a]
Overgevoeligheid	Overgevoeligheid veroorzaakt objectief reproduceerbare symptomen en verschijnselen, opgewekt door blootstelling aan een scherp omschreven stimulus in een dosis die getolereerd wordt door normale personen.	[Van Wijk 2002]
Allergie	Allergie houdt een overgevoeligheidsreactie in, geïnitieerd door een immunologisch mechanisme.	[Van Wijk 2002]

### [16] DEFINITIE FTP DOSERINGSPROBLEEM

In de gekozen classificatiesystemen/wetenschappelijke literatuur worden verschillende beschrijvingen voor doseringsprobleem gebruikt (zie tabel 7). Hieruit blijkt dat een doseringsprobleem uit verschillende facetten bestaat. De bewaking op de dosering van een farmaceutisch product door de apotheker omvat zowel de hoogte als de frequentie als de duur van de dosering. Doseringproblemen kunnen worden onderverdeeld in:

- overdosering of onderdosering: de voorgeschreven dosis per dag of per toedieningsmoment wijkt af van adviezen in richtlijnen. Bij het bepalen van de juiste dosering zijn factoren die invloed hebben op de farmacokinetiek bij de betreffende patiënt – zoals bijvoorbeeld gewicht, leeftijd en nierfunctie – van belang;
- onjuiste of suboptimale doseringsfrequentie: frequentie van doseren of het toedieningsschema is fout of niet optimaal;
- onjuiste duur van de behandeling: de duur van de behandeling wijkt af van de adviezen in de richtlijnen. De duur van de behandeling kan te kort of te lang zijn.

Een doseringsprobleem is een dosering, doseringsfrequentie of duur van de behandeling van een farmaceutische product, waarbij een verminderde effectiviteit of een grotere kans op schade en/of ongemak voor de patiënt is te verwachten. Soms zijn er voor een geneesmiddel verschillende indicaties vermeld die elk een verschillende standaarddosering hebben. Alleen als de apotheker bekend is met de indicatie kan er een adequate doseringscontrole plaatsvinden. Sinds 2013 zijn voorschrijvers bij een aantal geneesmiddelen verplicht de reden van voorschrijven op het recept te vermelden. Dit zijn geneesmiddelen die voor meerdere indicaties in uiteenlopende doseringen kunnen worden voorgeschreven én waarbij sprake is van een smalle therapeutische breedte of risico op ernstige bijwerkingen.

De definitie voor het FTP doseringsprobleem in deze richtlijn luidt als volgt:

Het FTP doseringsprobleem betekent dat bij de voorgeschreven dosering, doseerfrequentie, of gebruiksduur van het farmaceutische product de beoogde effectiviteit niet wordt bereikt en/of schade of ongemak wordt veroorzaakt.

In deze richtlijnen worden voor doseringsproblemen verder de volgende definities gehanteerd:

**Dosis:** de hoeveelheid van een stof;

**Dosering:** de dosis en frequentie van toedienen;

**Dagdosis:** de hoeveelheid stof die per dag wordt toegediend;

**Keerdosis:** de hoeveelheid stof die per toedieningsmoment (keer) wordt toegediend;

**Doseerfrequentie of doseringsfrequentie:** aantal keren per tijdseenheid dat stof wordt toegediend;

**Standaarddosis:** is in principe de 'Defined Daily Dose' (DDD). Het is een benadering van de hoeveelheid per dag die een volwassene gemiddeld nodig heeft bij gebruik voor de hoofdindicatie [FK 2015].

TABEL 7. DEFINITIES VAN DOSERINGSPROBLEEM UIT DE CLASSIFICATIESYSTEMEN, HANDBOEKEN EN OVERIGE BRONNEN.

Doseringsprobleem als (onderdeel van) farmacotherapiegerelateerde problemen		
FTP waaronder doseringsprobleem is geassocieerd	Definitie doseringsprobleem	Bron
Prescribe dose too high (O1)	Total daily dose exceeds guidelines, either due to reference dose ranges or patient parameters (age, renal function etc.)	Document 2012 [Williams 2012]
Prescribed dose too low (O2)	Total daily dose is not adequate for treatment	Document 2012 [Williams 2012]
Incorrect/unclear dosing instructions (O3)	Specified dosing frequency/schedule or duration of treatment is unclear or incorrect	Document 2012 [Williams 2012]
Other dose problem (O0)	Other dose related problem, such as incorrect frequency or schedule	Document 2012 [Williams 2012]
Toxicity caused by dose (T1)	Patient has signs or symptoms of an adverse reaction that is likely to be dose-related	Document 2012 [Williams 2012]
Other toxicity problem (T0)	Other toxicity suspected of being related to a drug	Document 2012 [Williams 2012]
Adverse reactions (P2)	P2.3: Toxic adverse drug event	PCNE V6.2 [PCNE 2010]
Dose selection (C3)	C3.1: Drug dose too low	PCNE V6.2 [PCNE 2010]
Dose selection (C3)	C3.2: Drug dose too high	PCNE V6.2 [PCNE 2010]
Dose selection (C3)	C3.3: Dosage regimen not frequent enough	PCNE V6.2 [PCNE 2010]
Dose selection (C3)	C3.4: Dosage regimen too frequent	PCNE V6.2 [PCNE 2010]
Treatment duration (C4)	C4.1: Duration of treatment too short	PCNE V6.2 [PCNE 2010]
Treatment duration (C4)	C4.2: Duration of treatment too long	PCNE V6.2 [PCNE 2010]
Drug use or administration process (C5)	C5.1: Inappropriate timing of administration and/or dosing intervals	PCNE V6.2 [PCNE 2010]
Dosage too low	Dose too low to produce desired response	[Cipolle 2004]
Dosage too low	Dosage interval too infrequent to produce desired response	[Cipolle 2004]
Dosage too low	Duration drug therapy too short to produce desired response	[Cipolle 2004]
Adverse drug reaction	Dosage regimen administered or changed too rapidly	[Cipolle 2004]
Dosage too high	Dose too high	[Cipolle 2004]
Dosage too high	Dosing frequency too short	[Cipolle 2004]
Dosage too high	Duration drug therapy too long	[Cipolle 2004]
Potentially Ineffective Therapy	Patient is receiving a drug for which treatment is subtherapeutic	[Krska 2008]
Inappropriate Administration of Drug	Patient is prescribed or is using medication more frequently than recommended or at a higher dose	[Krska 2008]
Inappropriate Administration of Drug	Patient is prescribed or is using medication at an inappropriate time or otherwise inappropriately	[Krska 2008]



Duration of therapy	Patient is prescribed a medicine which is being taken for longer than recommended by the manufacturer or by current practice	[Krska 2008]
Overdosage	The patient has a medical problem that is being treated with too much of the correct drug (toxicity)	[Hepler 1990, Strand 1990]

#### Nederlandstalige publicaties

Term	Omschrijving/definitie doseringsprobleem	Bron
Doseringsprobleem	Dosering waarbij een geneesmiddel wordt gegeven aan een patiënt bij wie schadelijke gevolgen of een grotere kans op bijwerkingen zijn te verwachten	Handboek Medicatiebewaking 2013 [KNMP 2013a]

### [17] DOSERINGSCONTROLE BIJ GENEESMIDDELEN VOOR KINDEREN

Veel geneesmiddelen zijn niet of onvoldoende bij kinderen onderzocht en binnen de kindergeneeskunde is het gebruik van off-label geneesmiddelen vaak noodzakelijk (zie ook noot medicatiebewaking bij off-label gebruik) [Kimland 2014, Reed 2011, NKFK 2014a]. Voor veel geneesmiddelen geldt dat er (nog) onvoldoende bekend is over de farmacokinetiek en farmacodynamie bij kinderen [Knibbe 2013]. Daarom besteedt de apotheker extra aandacht aan de doseringscontrole bij kinderen. Hierbij wordt frequent gebruik gemaakt van het Kinderformularium. Het Kinderformularium is een uitgave van de Stichting Nederlands Kenniscentrum voor Farmacotherapie bij Kinderen (NKFK) [NKFK2014].

### [18] MEDICATIEBEWAKING BIJ OFF-LABEL GEBRUIK

Off-label gebruik houdt in dat een geneesmiddel wordt gebruikt voor een behandeling van een ziekte of een klacht waarvoor dit middel niet is geregistreerd. Aan off-label gebruik kunnen risico's voor de patiënt zitten. Zo is de optimale dosering niet vastgesteld waardoor onvoorziene bijwerkingen op kunnen treden die gevaarlijk zijn voor de gezondheid [IGZ 2008].

In veel gevallen kiezen voorschrijvers bewust voor off-label geneesmiddelen. Redenen hiervoor zijn divers: in veel gevallen is de indicatie niet geregistreerd, maar wordt de indicatie wel genoemd in professionele richtlijnen. Andere situaties van off-label gebruik zijn het voorschrijven aan een andere patiëntengroep dan waarvoor het geregistreerd is (ouderen, kinderen, of aan patiënten met een contra-indicatie), de inzet als eerste of tweede keuze middel, terwijl het geregistreerd is als derde/vierde keuze [CVZ 2014].

Er is geen bezwaar tegen off-label voorschrijven, wanneer dit verantwoord gebeurt [CBG 2005, IGZ 2008]. Onder verantwoord gebruik voor de niet-geregistreerde indicatie wordt verstaan dat dit wordt ondersteund door literatuur en/of professionele richtlijnen en dat er geen gelijkwaardig alternatief beschikbaar is dat wel voor de betreffende indicatie geregistreerd is [Caspers 2007]. Een voorbeeld hiervan is propranolol voor de indicatie examenvrees [CVZ 2014]. Een andere situatie waarin de voorschrijver bewust voor off-label medicatie kan kiezen is wanneer hij geen geregistreerde of door richtlijnen ondersteunde alternatieven heeft en een behandeling toch noodzakelijk is. In deze gevallen is een experimentele therapie (niet wetenschappelijk bewezen) mogelijk de beste behandeloptie. Dit laatste komt zelden voor.

Medicatiebewaking bij off-label gebruik is lastig voor de apotheker omdat hij door voorschrijvers zelden geïnformeerd wordt over de betreffende indicatie [Caspers 2007, Jochemsen 2007]. Medicatiebewaking kan de apotheker dus pas op een effectieve manier uitvoeren, indien bij off-label gebruik de reden van voorschrijven aan hem wordt verstrekt door bijvoorbeeld een vermelding van deze reden op het voorschrift. De controle van de apotheker of de voorschrijver de juiste medicatie bij de betreffende aandoening heeft gegeven is geen onderdeel van medicatiebewaking. Wel bewaakt de apotheker of de dosering van het geneesmiddel gangbaar is. Wanneer off-label gebruik niet door de voorschrijver of patiënt vermeld wordt, kan off-label gebruik van het geneesmiddel bij gangbare doseringen van dit geneesmiddel niet door de apotheker bewaakt worden.

### [19] DEFINITIE FTP ONTBREKEN PREVENTIEVE MEDICATIE

Bij gebruik van bepaalde geneesmiddelen kan comediatie de kans op schade en/of ongemak voor de patiënt verminderen. Het FTP ontbreken preventieve medicatie wordt niet specifiek gedefinieerd in de literatuur, waaronder de beoordeelde classificatiesystemen (zie tabel 8).

Het advies om preventieve medicatie te gebruiken bij bepaalde geneesmiddelen wordt omschreven in aandoening specifieke richtlijnen. Voorbeelden hiervan zijn het gebruik van bisfosfonaten bij chronisch gebruik van corticosteroiden [NHG Fractuur 2012, CBO

2011, KNMP-richtlijn COPD], het gebruik van foliumzuur bij methotrexaat [NVR 2011], en het gebruik van protonpompremmers bij NSAID's ter vermindering van de kans op gastro-intestinale bloedingen ten gevolge van het gebruik van NSAID's [NHG Maagklachten 2013].

In sommige gevallen wordt in de praktijk het ontbreken van preventieve medicatie door het AIS gesignaleerd [Eimermann 2014]. In andere gevallen kan het signaleren van ontbrekende preventieve medicatie ondersteund worden door andere ondersteunende informatietechnologie [FarmaMagazine 2012, 2013].

Voor de richtlijn medicatiebewaking is voor de volgende definitie gekozen:

Het FTP ontbreken preventieve medicatie houdt in dat bij gebruik van een bepaald geneesmiddel het noodzakelijk kan zijn om preventieve medicatie te gebruiken om schade en/of ongemak van het geneesmiddel te verminderen of te voorkómen.

TABEL 8. DEFINITIES VAN HET FTP ONTBREKEN PREVENTIEVE MEDICATIE UIT DE CLASSIFICATIESYSTEMEN, HANDBOEKEN EN OVERIGE BRONNEN.

Ontbreken preventieve medicatie als (onderdeel van) farmacotherapie gerelateerde problemen		
FTP waaronder ontbreken preventieve medicatie is geclassificeerd	Omschrijving ontbreken preventieve medicatie	Bron
Preventative therapy required (U3)	Patient requires additional therapy or prevent an adverse event occurring	Document 2012 [Williams 2012]
Drug selection (C1)	C1.8: Synergistic/preventive drug required and not given	PCNE V6.2 [PCNE 2010]
Need for additional drug therapy	Preventive drug therapy required to reduce risk of developing new condition	[Cipolle 2004]

## [20] DEFINITIE FTP AFWIJKENDE LABWAARDE

In de classificatiesystemen wordt de rol van de apotheker in relatie tot labwaarden in algemene termen beschreven. De Nederlandse literatuur geeft specifiek aan welke rol de apotheker kan hebben bij de toepassing van afwijkende labwaarden in de medicatiebewaking (zie tabel 9).

Een labwaarde kan voor de apotheker noodzakelijk zijn om het beoogde effect en de kans op schade en/of ongemak van een geneesmiddel te beoordelen. De hoogte van een labwaarde is soms nodig om de relevantie van interacties of contra-indicaties te beoordelen, of om te bepalen of de spiegel van een geneesmiddel zich in het gewenste bereik bevindt [Nictiz 2009]. De volgende labwaarden kunnen voor de apotheker van belang zijn: nierfunctie, natrium, kalium, PT-INR, farmacogenetische parameters en de bloed- of plasmaspiegel van geneesmiddelen met een kleine therapeutische breedte [KNMG 2013].

Er zijn vier situaties te onderscheiden waarbij de apotheker labwaarden gebruikt voor beslissingen bij medicatiebewaking. Ten eerste voor het vaststellen van contra-indicaties die gerelateerd zijn aan het metabolisme van geneesmiddelen. Dit is bijvoorbeeld het geval bij het bepalen van de nierfunctie, of bij het vaststellen van genetische polymorfismen. Op welke manier deze uitkomsten van laboratoriumbepalingen geïnterpreteerd en afgehandeld moeten worden in relatie tot contra-indicaties, staat beschreven in noot 14 FTP contra-indicatie. Ten tweede bij interacties met mogelijke invloed op labwaarden. Een voorbeeld hiervan zijn interacties met theofylline, dat een nauwe therapeutische breedte heeft. Wanneer theofylline gecombineerd wordt met enzyminductoren dient de dosis te worden aangepast. De interpretatie en afhandeling van afwijkende labwaarden in relatie tot interacties, valt onder het FTP interactie. Ten derde gebruikt de apotheker een labwaarde zoals natrium, kalium en de INR (International Normalized Ratio) bij bepaalde geneesmiddelen die gebruikt en/of gestart/gewijzigd of gestopt worden. Bij het starten van een diureticum bij een patiënt met een relatief lage kaliumspiegel bestaat het risico dat de kaliumspiegel onder de minimale referentiewaarde zal komen. Het signaleren van dit risico valt onder het FTP afwijkende labwaarde.

Ten slotte gebruikt de apotheker labwaarden voor Therapeutic Drug Monitoring (TDM). Bij TDM wordt de concentratie (de spiegel) van het geneesmiddel in het bloed bepaald en nagegaan of deze binnen vastgestelde referentiewaarden valt. Een te hoge spiegel kan wijzen op mogelijke toxiciteit. Een te lage spiegel kan wijzen op onvoldoende effectiviteit van het geneesmiddel.

## Overwegingen

In de definitie is gekozen voor de term labwaarde in plaats van andere omschrijvingen zoals klinische parameter of klinisch chemische test. Deze terminologie staat het dichtst bij de Nederlandse praktijkvoering, zoals blijkt uit de omschrijvingen die gebruikt worden in de Nederlandse publicaties (zie Tabel 9). Het woord **afwijkend** is gecombineerd met labwaarde omdat dit FTP gaat over situaties waarin sprake is van een (risico op) een te hoge of een te lage labwaarde. Voor een nadere omschrijving van het normale bereik van labwaarden, maakt de apotheker gebruik van (lokaal afgesproken) referentiewaarden [Pekelharing 1995].

Dit FTP omvat alleen situaties die kunnen ontstaan indien een afwijkende labwaarde bekend is. In deze definitie wordt niet omschreven op welke wijze de apotheker aan labwaarden kan komen. In veel publicaties in de (internationale) literatuur is beschreven welke labwaarden onder de verantwoordelijkheid van de apotheker meegenomen kunnen worden bij de medicatiebewaking [Weidle 2003, Gerrald 2010, Traynor 2014, Geerts 2013]. In de definitie van dit FTP staat ook niet in welke gevallen de apotheker initiatieven dient te nemen om bepaalde labwaarden te verkrijgen. Dit aspect kan wel onderdeel zijn van het beoordelen van een ander FTP (bijvoorbeeld een interactie), zie ook noot 21 over de implementatie FTP afwijkende labwaarden.

Voor de richtlijn medicatiebewaking is voor de volgende definitie gekozen:

Het FTP afwijkende labwaarde betekent dat er schade en/of ongemak door een geneesmiddel kan optreden doordat een labwaarde buiten het normale bereik ligt of doordat door starten, stoppen of dosiswijziging van een geneesmiddel er een situatie ontstaat waarbij de labwaarde buiten het normale bereik komt te liggen.

TABEL 9. DEFINITIES VAN GEBRUIK VAN AFWIJKENDE LABWAARDE UIT DE CLASSIFICATIESYSTEMEN, HANDBOEKEN EN OVERIGE BRONNEN.

Afwijkende labwaarde als (onderdeel van) farmacotherapie gerelateerde problemen		
FTP waaronder afwijkende labwaarde is geclassificeerd	Definitie afwijkende labwaarde	Bron
Laboratory monitoring (M1)	Patient requires a laboratory test.	Document 2012 [Williams 2012]
Monitoring issues	Patient is prescribed a drug or has a condition which requires monitoring of specific biochemical or other parameters where this recommended by the manufacturer and/or current practice to determine the effectiveness of the therapy and information is not available on whether this has been carried out OR essential screening for CHD-related conditions has not been carried out in the last year.	[Krska 2008]
Nederlandstalige publicaties		
Term	Omschrijving/definitie afwijkende labwaarde	Bron
Laboratoriumuitslagen klinisch chemische parameters	Voor een apotheker is het van belang om de laatste relevante laboratoriumuitslagen tot zijn beschikking te hebben, omdat de klinische relevantie van veel interacties alleen goed kan worden beoordeeld als de klinisch chemische parameter bekend is. Bijvoorbeeld bij medicatie die via de nier wordt uitgescheiden is een controle op laboratoriumuitslagen cruciaal voor aanpassing van de dosering. Voor een apotheker is in het kader van medicatiebewaking een beperkt aantal uitslagen van laboratoriumonderzoek relevant.	KNMP, NHG, Nictiz (2010) [KNMP-Nictiz 2010]
Laboratoriumuitslagen in relatie tot controle van het recept	De dosering van een voorgeschreven medicament dient altijd door elke zorgverlener te worden gecontroleerd. Dit geldt zowel bij het voorschrijven, het aanschrijven in de apotheek als bij het toedienen. Ook kan controle nodig zijn op reeds voorgeschreven geneesmiddelen (bijvoorbeeld bij het toevoegen of staken van een interacterend geneesmiddel) en/of bij nieuwe laboratoriumuitslagen.	Handboek medicatiebewaking (2013) [KNMP 2013a]

Labwaarden	Uitwisselen labwaarden: Artsen die laboratoriumonderzoek hebben laten uitvoeren naar de nierfunctie (MDRD/e-GFR) van een patiënt, zijn vanaf 1 augustus (2013) ook verplicht om een afwijkende uitslag aan de apotheker van de patiënt te verstrekken. De nierfunctie is belangrijke informatie met het oog op de medicatieveiligheid. Apothekers kunnen daarnaast, met toestemming van de patiënt, andere labwaarden bij de arts opvragen. In de praktijk zal het meestal gaan om natrium, kalium, PT-INR, farmacogenetische parameters en de bloed- of plasmaspiegel van geneesmiddelen met een kleine therapeutische breedte.	gezamenlijk bericht van KNMG, KNMP, LHV, NHG, NVZA en OMS (2/7/13) [KNMG 2013]
------------	--	--

## [21] IMPLEMENTATIE MEDICATIEBEWAKING AFWIJKENDE LABWAARDEN

In de Geneesmiddelenwet (artikel 66a) staat dat de apotheker, indien dit nodig is voor het ter hand stellen, labwaarden kan opvragen. Hierbij staat vermeld dat de patiënt hiervoor zijn toestemming moet geven. Volgens de Regeling Geneesmiddelenwet betreft dit de waarden voor creatinine, natrium, kalium, PT-INR, farmacogenetische parameters en de spiegels van geneesmiddelen met een kleine therapeutische breedte. In deze Regeling staat dat, indien een beroepsbeoefenaar (voorschrijver) een onderzoek heeft laten uitvoeren naar de nierfunctie, hij bij een afwijkende waarde de daartoe door de patiënt aangewezen apotheker op de hoogte brengt van deze waarde.

De KNMP heeft als standpunt dat de genoemde waarden onmisbaar zijn voor het verlenen van goede zorg m.b.t. medicatiebewaking. De vereniging heeft de ambitie deze goede zorg te realiseren. De apotheker zal daarom op een verantwoorde wijze aan de Geneesmiddelenwet invulling geven. Daarom zijn inhoudelijke aanbevelingen t.a.v. afwijkende labwaarden opgenomen in deze richtlijn. Het standpunt is daarbij, dat de apotheker voor de implementatie en de uitvoering over voldoende effectieve instrumenten en over de noodzakelijke middelen (tijd, ict, afspraken) hoort te beschikken.

De aanbevelingen medicatiebewaking afwijkende labwaarden zijn in een praktijktoets voorgelegd aan een apothekenpanel (zie hoofdstuk totstandkoming). Uit de resultaten van deze praktijktoets komt naar voren dat in Nederland de aanbeveling afwijkende labwaarden in de apothekerspraktijk een grote praktijkvariatie kent en (nog) niet voldoende geïmplementeerd is.

De oorzaak hiervoor is te vinden in een aantal praktische knelpunten. De belangrijkste knelpunten zijn:

- De afhankelijkheid van de medewerking van voorschrijvers, laboratoria en ziekenhuizen;
- Onvoldoende werkbare lokale samenwerkingsafspraken;
- De noodzaak van toestemming van de patiënt;
- Niet goed functionerende koppelingen tussen Informatiesystemen van apotheek, huisarts, laboratorium of ziekenhuis;
- Onvoldoende aansluitingen op het LSP en onvoldoende registratie van labwaarden.

Deze resultaten hebben er toe geleid dat voor afwijkende labwaarden naast inhoudelijke aanbevelingen (3.9) ook een implementatieaanbeveling is opgenomen (4.3.1). De implementatie van de medicatiebewaking op FTP afwijkende labwaarde zal volgens een groeimodel verlopen. Dit houdt in dat de beroepsgroep in overleg met de maatschappelijke partners in de zorg (patiënten, artsen, IGZ, zorginkopers) nog tijd nodig heeft om deze aanbevelingen op lokatie te implementeren. De tijdslijn van de implementatie is afhankelijk van het beschikbaar zijn van voldoende effectieve instrumenten, het opvolgen van organisatorische afspraken en voldoende middelen. De apotheker voert zijn inspanning op een aantoonbare wijze uit. Dit betekent dat hij zijn inspanning aantoonbaar maakt bijvoorbeeld uit registraties in patiëntendossiers, verslaglegging van overleggen zoals met voorschrijvers of laboratoria.

## [22] CUMULATIE BIJWERKING

In de concept richtlijn t.b.v. de praktijktoets werden bij de definitie van het FTP dubbelmedicatie ook de geneesmiddelen betrokken die een vergelijkbaar bijwerkingenpatroon hebben zonder dat ze tot dezelfde farmacotherapeutische klasse behoren.

In de Commentaren medicatiebewaking [SHB 2014] staat dit beschreven als pseudo-dubbelmedicatie: gecombineerd gebruik van geneesmiddelen niet uit dezelfde farmacotherapeutische groep, die eenzelfde patroon van bijwerkingen hebben en daardoor ongewenste reacties bij de patiënt kunnen veroorzaken. Voorbeelden zijn: middelen die een anticholinerge bijwerking hebben, QT verlenging kunnen geven, versterking geven van het effect op het reactievermogen etc.

Omdat dit FTP op een andere manier opgelost dient te worden dan pseudodubbelmedicatie binnen dezelfde farmacotherapeutische groep is na de praktijktoets en uitgebreide intervisie ervoor gekozen, dit in de richtlijn op te nemen als een apart gedefinieerd FTP.

In de richtlijn wordt de volgende definitie gehanteerd: Het FTP cumulatie bijwerking betekent dat een gecombineerd gebruik van geneesmiddelen met eenzelfde patroon van bijwerkingen maar uit verschillende farmacotherapeutische klassen voor de patiënt schade of ongemak tot gevolg kan hebben.

### [23] PATIËNTEN PERSPECTIEF MEDICATIEBEWAKING

Medicatiebewaking gaat dominant over patiëntveiligheid. Onderzoeken onder experts op het gebied van patiëntveiligheid laten zien dat een universele consensus bestaat over de noodzaak van actieve participatie van de patiënt bij zijn behandeling en dus ook bij zijn eigen patiëntveiligheid. Deze veiligheidsconsensus over patiëntparticipatie omvat zowel het populatieniveau (bijvoorbeeld gekregen uit feedback methoden, patiëntervaringen onderzoek, etc.) als het niveau van de individuele patiënt-zorgverlener relatie [Zwijenberg 2016, Hovey 2011, Sahlström 2016]. Medicatiebewaking zoals weergegeven in de aanbevelingen van deze richtlijn gaat over deze individuele patiënt-zorgverlener relatie.

Onderzoek naar kenmerken die een individuele patiënt nodig heeft voor een maximale betrokkenheid bij zijn veiligheid laat zeven belangrijke persoonskenmerken zien [Bluetow 2013].

- Autonomie (bijv. vrijheid van handelen, spreken)
- Bewustzijn (bijv. van FTP's, bijwerkingen, fouten)
- Geweten (bijv. stellen van vragen aan zichzelf of aan de zorgverlener)
- Kennis (bijv. over gezondheid, behandeling, medicatie)
- Rationaliteit (bijv. vermogen om afwegingen te maken)
- Benaderbaarheid (bijv. tonen van begrijpen)
- Waakzaamheid (bijv. alertheid, zelfbescherming)

Het spreekt voor zich dat m.b.t. deze kenmerken patiënten onderling zeer verschillend zijn. De apotheker zal bewust en onbewust het niet, gedeeltelijk, of wel aanwezig zijn van deze kenmerken meenemen bij de uitvoering van de medicatiebewaking. Wetenschappelijk praktijkonderzoek naar de invloed van de patiënt op de uitvoering en kwaliteit van medicatiebewaking is tot nu toe niet uitgevoerd of gepubliceerd en is een kennislacune.

Een aantal aanbevelingen van de richtlijn medicatiebewaking gaat over het direct betrekken van de patiënt bij het signaleren en afhandelen van FTP's als onderdeel van ter hand stellen van het farmaceutisch product. Deze aanbevelingen zijn practice based. Daarbij is de patiënt een onmisbare informatiebron voor de apotheker door bijvoorbeeld het bevestigen van indicaties, het doorgeven van overgevoeligheden voor geneesmiddelen of het aangeven van kenmerken waardoor bijv. een toedieningsvorm niet geschikt blijkt. Over de afhandeling van veel FTP's vindt vaak een gesprek plaats waarin de patiënt geïnformeerd wordt of instructies ontvangt om FTP's te vermijden. De patiënt heeft dus direct invloed op de uitvoering van de medicatiebewaking. Het patiëntendossier in het apotheekinformatiesysteem (AIS) en de medicatiebewakingsmodule bieden veel ondersteuning bij medicatiebewaking. Veel farmacotherapeutische problemen (FTP's) worden hiermee gesignaleerd, beoordeeld en afgehandeld. Gezien de noodzaak van de patiënt als informatiebron is dit evenwel geen automatisme.

Bij het ontbreken van medicatiegegevens of patiëntkenmerken vraagt de apotheker deze op bij andere zorgverleners (medicatieoverzichten uit het LSP, afwijkende labwaarden, etc.). De patiënt speelt hierbij wederom een rol nl. door het geven van toestemming voor het opvragen of beschikbaar stellen van zijn gegevens. Indien dit (nog) niet mogelijk is of dat de patiënt dat niet wil dan is de patiënt zelf de enige bron van informatie voor de medicatiebewaking en dus van zijn eigen veiligheid. Volgens de wettelijke bepalingen voor het aangaan van de behandelingsovereenkomst (WGBO) is de patiënt verantwoordelijk voor het geven van voldoende informatie. De apotheker is verantwoordelijk voor een professionele inschatting of de verworven informatie voldoende is om goede en dus veilige zorg te verlenen.