Kan systemische registratie van zorgelementen zorgen voor een betere medicatiebewaking bij patiënten met chronische nierinsufficiëntie?

Auteur: Helena Buys, KULeuven

Promotor: Prof. Dr. Lieve Peremans , UAntwerpen

Co-promotor: Dr. Peter Dieleman, UAntwerpen

Master of Family Medicine

Masterproef Huisartsgeneeskunde

2016-2018

Abstract

Kan systemische registratie van zorgelementen zorgen voor een betere medicatiebewaking bij patiënten met chronische nierinsufficiëntie?

Context: Chronische nierinsufficiëntie is een belangrijk gezondheidsprobleem om tal van redenen; er gaan heel wat gezondheidsrisico's gepaard met chronische nierschade en bovendien vormt dit een onafhankelijke risicofactor voor hart- en vaatziekten. De incidentie zal in de toekomst alleen maar verder stijgen, de toenemende prevalentie van de Westerse ziekten en de bevolkingsvergrijzing hebben hier een groot aandeel in. De huisarts is een spilfiguur in deze pathologie; hij staat dicht bij de patiënt wat de intensieve opvolging ervan vergemakkelijkt. Maar soms loopt deze begeleiding fout, studies tonen echter aan dat het medicatiebeleid bij deze patiënten niet adequaat aangepast wordt aan de nierfunctie, wat implicaties inhoudt voor o.a. de verdere achteruitgang van de nierfunctie.

Onderzoeksvraag: Kan systemische registratie van zorgelementen zorgen voor een betere medicatiebewaking bij patiënten met chronische nierinsufficiëntie?

Methode: Deze studie is een kwaliteitsverbeterend project waarmee we een betere zorg voor patiënten met chronische nierinsufficiëntie beogen. Als leidraad voor dit bevorderend project werken we met het FOCUS-stappenplan, waarbij de laatste fase wordt uitgevoerd m.b.v. de PDCA-cyclus. De literatuurstudie die een antwoord probeert te formuleren op de onderzoeksvragen *(Wat is de beste methode om de nierfunctie te meten in de huisartsenpraktijk? Wat is de prevalentie van chronische nierinsufficiëntie in België? Wat is de rationale achter de dosisaanpassingen en hoe pakt men dit aan? Wat is de rol van de apotheker bij patiënten met chronische nierinsufficiëntie?)* wordt tevens gebruikt om een kwaliteitsindicator voor deze zorg te bepalen; als maatstaf voor een goede zorg wordt er uitgegaan van zo weinig mogelijk onaangepaste medicatie. Nadat de patiëntenpopulatie met CNI m.b.v. een audit geselecteerd wordt, analyseren we de voorgeschreven medicatie op eventuele fouten. Dit laatste proces wordt herhaald nadat we de interventie hebben toegepast namelijk de registratie van het zorgelement 'chronische nierinsufficiëntie'.

Resultaten: Vóór de registratie van het zorgelement 'chronische nierinsufficiëntie' werd de risicomedicatie 57 keer voorgeschreven waarvan 37 onaangepaste voorschriften, dit komt overeen met 64,9%. Na de registratieperiode werden er in totaal 71 voorschriften afgeleverd die behoren tot de risicomedicatie en bij 23 ervan werd een onaangepaste dosering of interval gedetecteerd. Dit komt overeen met 32,4% wat een halvering is van de onaangepaste medicatiedoseringen.

Conclusie: Gecodeerde registratie van het zorgelement 'chronische nierinsufficiëntie' is een factor die bijdraagt tot betere farmacovigilantie en dit effect is het duidelijkst te merken bij de klassieke analgetica zoals Paracetamol en de NSAID's. Ondanks deze verbetering loopt het aantal medicatiefouten toch nog hoog op. Hieruit blijkt dat de gecodeerde registratie niet het enige knelpunt is voor correcte dosisaanpassingen van risicomedicatie bij patiënten met chronische nierinsufficiëntie.

Trefwoorden: chronische nierinsufficiëntie, medicatiedosisaanpassingen, gecodeerde registratie

Inhoudsopgave

Inleiding 3
Literatuuronderzoek 4
Methode 4
Resultaten 4
Wat is de beste methode om de nierfunctie te meten in de huisartsenpraktijk? 4
Wat is de prevalentie van CNI in België? 7
Wat is de rationale achter de dosisaanpassingen en hoe pakt men dit aan? 8
Wat is de rol van de apotheker bij patiënten met CNI? 11
Praktijkproject 13
Find 13
Organise 13
Clarify 14
Understand 17
Start 18
Plan 18
Do 19
Check 19
Act 20
Discussie 21
Besluit 25
Verwijzingen 26
Bijlagen 30
Bijlage 1 - studieprotocol 30
Bijlage 2 - gunstig advies van het Ethisch Comité 31
Bijlage 3 - zoektocht doorheen Pubmed 32
Bijlage 4 - medicatiedosisaanpassingen voor patiënten met een gedaalde nierfunctie 33
Bijlage 5 - analyse van het medicatievoorschrift 34

Inleiding

Relevantie

Chronische nierinsufficiëntie (CNI) is een belangrijk gezondheidsprobleem omwille van verschillende redenen.

Nierinsufficiëntie is een frequent voorkomende chronische aandoening die wereldwijd voorkomt. Waar in het verleden vooral nierziekten (zoals glomerulonefritis, vasculitis, interstitiële nefritis) en diabetes mellitus type 1 de oorzaak waren van een nierfunctiestoornis, zien we nu eerder een verschuiving naar de toename van Westerse ziekten zoals obesitas en diabetes mellitus type 2, hypertensie en atherosclerotisch vaatlijden. In de toekomst zal deze incidentie van CNI nog verder stijgen; de toenemende prevalentie van de Westerse ziekten en de bevolkingsvergrijzing hebben hier een groot aandeel in. In België is de situatie niet anders (1) (2).

Omdat de nierfunctie meestal slechts langzaam afneemt wordt de ziekte initieel gezien als een sluimerende en asymptomatische aandoening. Het gevolg hiervan is onderdiagnostiek -de diagnose wordt dikwijls pas in een vergevorderd stadium gesteld- en onderbehandeling. Vroegtijdige opsporing is dus essentieel voor de correcte opvolging en behandeling om de verdere achteruitgang van de nierschade zoveel mogelijk te vertragen en het ziekteverloop gunstig te beïnvloeden. Vergevorderde stadia waaronder terminaal nierfalen en nierdialyse gaan immers gepaard met een verminderde levenskwaliteit en een erg hoge maatschappelijke kost, ook al is deze evolutie slechts het geval bij een minderheid van de patiënten met CNI.

Behalve de rechtstreekse gezondheidsrisico's die gepaard gaan met chronische nierschade (anemie, metabole acidose, botdemineralisatie en osteoporose en hyperkaliëmie) is CNI ook een onafhankelijke risicofactor voor hart- en bloedvatenaandoeningen. Dit risico is te vergelijken met het verhoogde risicoprofiel van patiënten met diabetes mellitus (1) (3).

De huisarts is een spilfiguur in deze pathologie; hij staat dicht bij de patiënt wat een voordeel is voor de intensieve begeleiding en opvolging. Zo moeten bepaalde risicogroepen op regelmatige tijdstippen een screening aangeboden krijgen. Eens er een verminderde nierfunctie vastgesteld is moet deze behandeld (veranderingen levensstijl, oppuntstelling van de bloeddruk, behandeling van eventuele complicaties en indien nodig dosisaanpassing van de onderhoudsmedicatie) en opgevolgd worden. Vroege diagnose en aanpak zijn immers nodig om de achteruitgang van de nierfunctie te vertragen (1) (4).

Onderzoeksvraag

De onderzoeksvraag luidt: “Kan systemische registratie van zorgelementen zorgen voor een betere medicatiebewaking bij patiënten met chronische nierinsufficiëntie?”. Met een kwaliteitsbevorderend project gaan we na of de gecodeerde registratie van de zorgelementen -hier chronische nierinsufficiëntie- kan leiden tot betere farmacovigilantie bij de voorschrijvers.

Literatuuronderzoek

Het literatuuronderzoek is de inleiding op het kwaliteitsbevorderend project. Hiermee willen we nakijken welke indicatoren we kunnen gebruiken in het kwaliteitsbevorderend project. Met dit literatuuronderzoek willen we de volgende vragen beantwoorden:

1. Wat is de beste methode om de nierfunctie te meten in de huisartsenpraktijk?
2. Wat is de prevalentie van CNI in België?
3. Wat is de rationale achter de dosisaanpassingen en hoe pakt men dit aan?
4. Wat is de rol van de apotheker bij patiënten met chronische nierinsufficiëntie?

Methode

Rekening houdend met de trapsgewijze zoekmethodiek werd in een eerste stap de quaternaire bronnen nagegaan; de Belgische richtlijn '*Chronische Nierinsufficiëntie*' (DM) en de RIZIV-consensustekst '*Het rationeel gebruik van geneesmiddelen bij nierinsufficiëntie*', de Nederlandse richtlijn '*Chronische Nierschade*' (NHG in samenwerking met de Nederlands Internisten vereniging en de Nederlandse Federatie voor Nefrologie), de Britse richtlijn '*Chronic kidney disease in adults: assessment and management*' (NICE) en de Amerikaanse richtlijn *'clinical practice guidelines for chronic kidney disease: evaluation, classification, and stratification*' (NFK-KDOQI) werden gebruikt. Vervolgens werden via CDLH de secundaire bronnen geraadpleegd. Hieruit kwamen vooral de Folia transparantiefiches (BCFI) en de projecten van Farmaka omtrent chronische nierinsufficiëntie naar voren. Bijkomend werd er ook gezocht in de elektronische databank van Minerva, Huisarts.nu en het Tijdschrift voor Geneeskunde. Het merendeel van de bronnen werd bekomen via de primaire en de secundaire bronnen. Als allerlaatste stap werden secundaire en primaire bronnen geraadpleegd (internationaal gepubliceerde literatuur), hiervoor werd PUBMED ingeschakeld m.b.v. enkele MESH-termen (Bijlage 3). Nog een aantal andere artikels werden bekomen via relevante verwijzingen van de reeds gevonden bronnen.

Resultaten

Wat is de beste methode om de nierfunctie te meten in de huisartsenpraktijk?

Men spreekt over chronische nierinsufficiëntie wanneer de aanwezige nierschade minstens drie maanden aanhoudt. Deze nierschade kan zich uiten in de vorm van structurele nierschade zoals proteïnurie of hematurie of een verminderde nierfunctie (GFR < 60 ml/min/1,73m^2). De glomerulaire filtratiesnelheid (GFR) wordt dus gebruikt om de nierfunctie te evalueren, dit is de hoeveelheid plasma die per tijdseenheid gefilterd wordt van afvalstoffen door de glomeruli van de nieren. Het afkappunt van 60 ml/min/1,73m^2 is gebaseerd op de *Guidelines van de National Kidney Foundation Kidney Disease Outcomes Quality Initiative (NKF KDOQI)* (5).

De meest correcte benadering van de GFR is de klaring van een exogene marker met bijzondere eigenschappen (uitsluitende glomerulaire filtratie zonder bijkomende metabolisatie, reabsorptie of secretie ter hoogte van de tubuli). Hoewel dit als de gouden standaard wordt beschouwd is het een

omslachtig, tijdrovend en duur onderzoek en heeft het bijgevolg geen toepassingen in de doorsnee patiëntenzorg (1). De lichaamseigen afvalstof die het meest aan deze voorwaarden voldoet is creatinine met als verschil dat er ook een klein gedeelte actief tubulair transport aan te pas komt. Dit is de reden dat de klaring van creatinine de werkelijke GFR overschat (met ongeveer 15 %). Omdat ook de creatinineklaring (m.b.v. een 24-uurs urinecollectie) tijdrovend is en afhankelijk is van de betrouwbaarheid van de urinecollectie wordt dit slechts in de zeldzame gevallen bepaald waarbij een exacte GFR-bepaling wenselijk is (opstart dialyse, nierdonor…) (5) (6) (7) (8).

Als alternatief werden er in de loop van de jaren een verscheidenheid aan formules ontwikkeld om de glomerulaire filtratiesnelheid op een snelle manier te schatten. De meest historische is die van Cockroft en Gault (CG) (Tabel 1). De CG-formule berekent de creatinineklaring (waardoor de GFR overschat wordt), dit is de reden waarom laboratoria steeds minder deze formule gebruiken. De twee formules die vandaag het meest gehanteerd worden door de verschillende laboratoria zijn de 'Modification of Diet in Renal Disease' (MDRD) en de recentere 'Chronic kidney desease Epidemiology Collaboration' (CKD-EPI) formules (Tabel 1). Ze zijn iets nauwkeuriger omdat ze een schatting maken van de GFR (eGFR) en hierdoor leiden ze tot een betere en vroegere herkenning van een gestoorde GFR (6). In tegenstelling tot de CKD-EPI-formule laat de MDRD-formule geen kwantitatieve schatting toe bij een eGFR > 60 ml/min/1,73m^2. De formules worden vergelijkbaar beschouwd indien de eGFR < 60 ml/min/1,73m^2 maar voor een eGFR > 60 ml/min/1,73m^2 is de CKD-EPI-formule accurater (5) (7). Omdat het gaat om een schatting moet men de berekende glomerulaire filtratie steeds aandachtig interpreteren. De formules zijn gebaseerd op een normale lichaamsbouw (in functie van de leeftijd) dus moet men er bij stilstaan dat grote afwijkingen van de spiermassa en het lichaamsoppervlakte kunnen resulteren in een over- of onderschatting. De GFR zal overschat worden bij omstandigheden die een lage spiermassa als gevolg hebben (bedlegerigheid, anorexia, spierziekte…). Spierhypertrofie zoals we die zien bij bodybuilders (en soms bij het negroïde ras) geeft eerder een onderschatting van de GFR. Een vleesrijke maaltijd en sommige geneesmiddelen (Cimetidine, Trimetoprim en Co-trimoxazol) kunnen een valse verhoging van de creatininemie veroorzaken maar ook diurne schommelingen en de gebruikte meetmethodes kunnen resulteren in variatie. De formules vereisen een min of meer stabiele nierfunctie en kunnen hierdoor niet betrouwbaar gebruikt worden bij ANI en bij dialysepatiënten. De instrumenten zijn niet gevalideerd bij oudere personen (> 65 jaar) (1) (2) (3).

In de Amerikaanse richtlijn (2002) worden de formules van CG en MDRD geadviseerd bij de bepaling van de nierfunctie van volwassenen (5). In de Belgische richtlijn (2012) opteren ze eerder voor het gebruik van de MDRD-formule en in de meest recente Nederlands richtlijn (2018) kiezen ze resoluut voor de CKD-EPI-formule (1) (3).

Tabel 1 - formules die GFR berekenen (9)

CG-formule	Ccr= ((140-leeftijd) x gewicht)/(72 x serumcreatinine) (x 0,85 voor vrouwen)
	Ccr in ml/min leeftijd in jaar gewicht in kg serumcreatinine in mg/dl
MDRD-formule	eGFR = 175 x serumcreatinine$^{-1,154}$ x leeftijd$^{-0,203}$ (x 0,742 voor vrouw) (x 1,210 voor het negroïde ras)
	eGFR in ml/min/1,73m^2 serumcreatinine in mg/dl leeftijd in jaren
CKD-EPI-formule	eGFR = 144 x min(serumcreatinine/k,1)$^{\alpha}$ x max(serumcreatinine/k,1)^{1,209} x 0,993^{leeftijd} (x 1,018 voor vrouwen) (x 1,159 voor het negroïde ras)
	eGFR in ml/min/1,73m^2 serumcreatinine in mg/dl leeftijd in jaren k = 0,7 mg/dl voor vrouwen en 0,9 mg/dl voor mannen α = -0,329 voor vrouwen en -0,411 voor mannen
CG: Cockroft-Gault MDRD: Modification of diet in renal disease CKD-EPI: Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration Ccr: creatinine clearance (creatinine klaring) eGFR: estimated glomerular filtration rate (geschatte nierfunctie)	

Een accurate inschatting van de nierfunctie is essentieel omwille van de verschillende implicaties ervan. Zo wordt de eGFR gebruikt voor de classificatie van chronische nierinsufficiëntie die op zijn beurt de opvolging en behandeling bepaalt. De classificatie van CNI met behulp van eGFR zoals voorgesteld door de KDOQI in 2002 wordt internationaal gebruikt (Tabel 2) (5). Daarnaast kent de nierfunctie ook zijn implicaties bij de opvolging van verwikkelingen bij bepaalde pathologieën zoals diabetes mellitus. Als derde wordt dit gebruikt om de posologie (dosis en dosisinterval) van geneesmiddelen met een significante renale klaring te bepalen (9). De indeling in de verschillende stadia kan ook nuttig zijn om een risicostratificatie te maken voor zowel cardiovasculaire aandoeningen als voor de evolutie naar het eindstadium van nierfalen (3).

Tabel 2 - stadia van nierinsufficiëntie

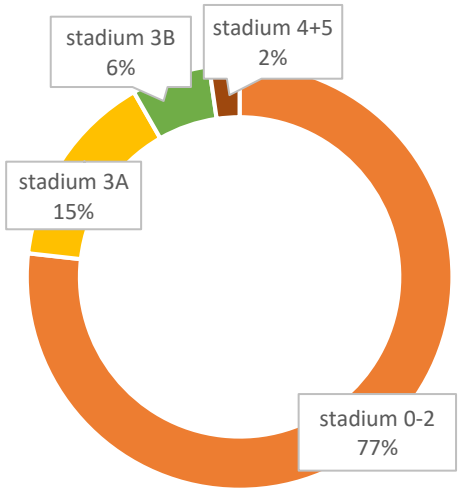
Stadium	Ernst	eGFR (ml/min/1,73m^2)
1	Normale of verhoogde nierfunctie met nierschade	> 90
2	Mild gedaalde nierfunctie met nierschade	60-89
3A	Mild tot matig gedaalde nierfunctie	45-59
3B	Matig tot ernstig gedaalde nierfunctie	30-44
4	Ernstig gedaalde nierfunctie	15-29
5	Nierfalen (eindstadium)	<15

Wat is de prevalentie van CNI in België?

Aan de hand van de eerder vermelde classificatie werden in 2012 de prevalentiegegevens van nierinsuffiëntie in Vlaanderen geanalyseerd zoals deze uit de INTEGO-databank[1] naar voren kwamen. De auteurs hadden de beschikking over 36.642 patiëntengegevens -verzameld tussen 1994 en 2008- waarvan 46% mannen en 54% vrouwen. Inclusiecriteria waren: leeftijd ≥ 50 jaar, minstens twee creatinine-metingen beschikbaar met maximum 5 jaar ertussen. De eGFR werd vervolgens berekend m.b.v. de MDRD-formule. In totaal had 77% van de patiënten een eGFR > 60 ml/min/1,73m^2. De overige 23% met een eGFR < 60 ml/min/1,73m^2 werd verder opgedeeld per stadia: 15% bevond zich in klasse 3A, 5,6% in klasse 3B en de overige 2,3% bevond zich in klasse 4 en 5 (Grafiek 1). Een algemene trend is de stijgende prevalentie in de hogere leeftijdscategorieën (Grafiek 2). Toch moet vermeld worden dat in de leeftijdscategorie van ≥ 90 jaar er nog een aanzienlijk deel van de populatie een eGFR > 60 ml/min/1,73m^2 had (10). Recentere epidemiologische gegevens zijn momenteel niet beschikbaar.

De PREVEND-studie, uitgevoerd in Nederland, beschrijft een prevalentie van het aantal patiënten met chronische nierinsufficiëntie in stadium 1 en 2 van 5,2%, in stadium 3 van 5,3% en 0,04% in stadium 4. In stadium 5 gaat het over <0,04% van de gevallen (2). Volgens NIVEL[2] werd de ICPC[3]-code U99 in 2016 1,58% keer geregistreerd in de Nederlands eerstelijnszorg, wat zou overeenkomen met de prevalentie ervan. Belangrijk om te vermelden is dat de ICPC-code U99 een verzameling is van verschillende ICD's waar dus niet enkel 'chronische nierinsufficiëntie' toe behoort. Met behulp van deze gegevens is het dus onmogelijk om de exacte prevalentie van de patiënten met CNI te achterhalen (11).

Grafiek 1 - prevalentie in België (1994-2008)

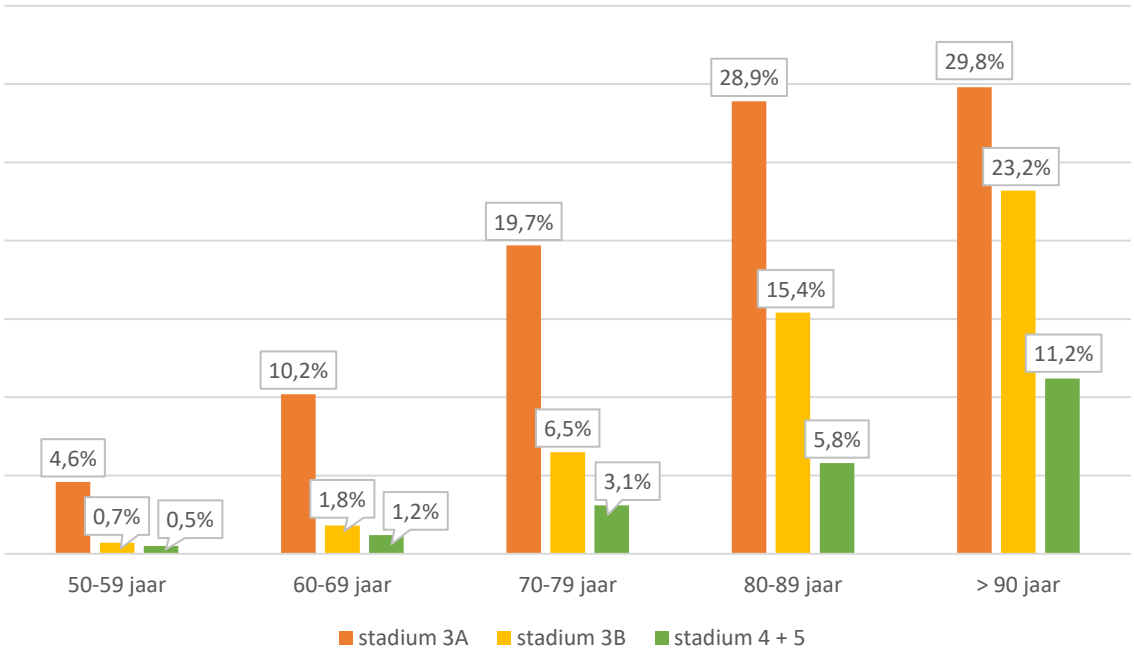


[1] INTEGO is een registratienetwerk van de eerstelijn in Vlaanderen

[2] NIVEL is het Nederlands instituut voor onderzoek van de gezondheidszorg. Het houdt zich onder andere bezig met zorgregistraties m.b.v. de verwerking van gegevens die routinematig in de eerstelijnszorg worden vastgelegd (door huisartsen maar ook door paramedische gezondheidsmedewerkers). [bron: site nivel]

[3] ICPC 'International Classification of Primary Care' is het internationale coderingssyteem voor de eerstelijnszorg.

Grafiek 2 - stijgende prevalentie volgens leeftijd in België (1994-2008)



Wat is de rationale achter de dosisaanpassingen en hoe pakt men dit aan?

1. Mechanisme

De nierfunctie is niet alleen onderhevig aan factoren zoals ouderdom, comorbiditeiten en nierziekten maar ook aan het nefrotoxische effect van bepaalde geneesmiddelen, wat dikwijls dosisafhankelijk is (12). Deze schadelijke effecten zijn bovendien het grootst bij patiënten die al een verminderde nierfunctie hebben (3). Ook patiënten met structurele nierschade met een grotendeels behouden nierfunctie zijn at risk voor de schadelijke effecten van bepaalde geneesmiddelen. Dit is omdat het effect van geneesmiddelen op de nierfunctie in twee groepen kan onderverdeeld worden: functionele (daling van de GFR) en organische nierinsufficiëntie. De functionele stoornissen verdwijnen meestal bij de stopzetting van het oorzakelijke geneesmiddel, dit in tegenstelling tot de organische nierinsufficiëntie die ofwel irreversibel is ofwel slechts traag en gedeeltelijk reversibel is. Voorbeelden van zowel functionele als organische nierinsufficiëntie zijn terug te vinden in onderstaande tabel (Tabel 3) (6).

Tabel 3 - Nefrotoxische medicatie en het mechanisme erachter (6)

Mechanismen Organische NI	**Voorbeelden**
Vermindering circulerend volume	Diuretica
Vermindering hartdebiet	Bèta-blokker, Verapamil, Prazosine
Interferentie met de tonus van de glomerulaire arteriolen (antiprostaglandine-effect)	NSAID's inclusief COX-2-selectieve middelen
Inhibitie renine-angiotensine systeem	ACE-inhibitoren, Sartanen, Renine-inhibitoren
Mechanismen Functionele NI	**Voorbeelden**
Glomerulaire aantasting (glomerulonefritis)	Lithium, NSAID's, propylthiouracil, pamidronaat
Acute interstitiële nefritis	Allopurinol, B-lactamantibiotica, chinolonen, aciclovir, thiaziden, lisdiuretica, NSAID's, fenytoïne, PPI's, ranitidine, cimeditine, mezalazine
Aantasting tubulaire cellen (met wijziging van tubulaire secretie en resorptie)	Aminoglycosiden, antiretrovirale therapie, cisplatine, contrastmiddelen, zoledroninezuur

Tubulaire obstructie door • Myoglobine (rhabdomyolyse) • Tumorlysis	 • Statines, fibraten • Cytotoxische geneesmiddelen
Trombotische micro-angiopathie	Clopidogrel, Ticlopidine, Cyclospirine
Kristalprecipitatie met obstructie en mogelijke interstitiële reactie	Methotrexaat, Ampicilline, Ciprofloxacine, Aciclovir, Gancyclovir

Bepaalde farmaca kunnen ook complicaties veroorzaken door verlenging van de halfwaardetijd ($T_{1/2}$) en accumulatie nét omwille van de verminderde nierfunctie. De nierfunctie kan interfereren met de verschillende deelprocessen van de farmacokinetiek (absorptie, distributie en eliminatie) maar dit effect zal het grootst zijn tijdens de laatste stap, namelijk de eliminatie via de nieren. Het mogelijke toxische effect is uiteraard ook afhankelijk van het therapeutisch venster van het geneesmiddel. Typische voorbeelden hiervan zijn Digoxine, Lithium en Aminoglycosiden (1) (13) (14).

Geneesmiddelen die een dosisaanpassing vereisen kunnen we dus onderverdelen in twee groepen; enerzijds de nefrotoxische medicatie en anderzijds medicatie die hoofdzakelijk renaal geëlimineerd wordt en die bovendien een nauwe therapeutische marge heeft.

2. Dosisaanpassingen

Omdat het effect van nefrotoxische geneesmiddelen op de nierfunctie meestal dosisafhankelijk en voorspelbaar is kunnen en moeten de voorschrijvers hier rekening mee houden in de vorm van dosisaanpassingen (6).

Bij een verlengde $T_{1/2}$ ten gevolge van een verminderde renale excretie hoeft de oplaaddosis meestal niet aangepast te worden. Nadien zijn er twee mogelijkheden om een correcte serumconcentratie te bereiken; ofwel kan de dosis verminderd worden ofwel kan het interval tussen twee toedieningsmomenten worden verlengd. Bij een dosisreductie behouden we een constante serumconcentratie maar moet men bedacht zijn op een hoger risico op accumulatie (en hierdoor ongewenste toxische effecten). Het verlengen van het dosisinterval is dan weer geassocieerd met een groter risico op subtherapeutische concentraties (en te weinig gewenste effecten), voornamelijk naar het einde van het interval. Bij sommige geneesmiddelen moet er zowel een dosisreductie als een intervalverlenging worden toegepast (15).

Behalve dosisaanpassingen bij een verminderde nierfunctie zijn ook preventieve maatregelen noodzakelijk bij het gebruik van nefrotoxische geneesmiddelen (zeker bij risicopatiënten) zoals het verzekeren van een goede hydratatie, vermijden van meerdere potentieel toxische geneesmiddelen en regelmatige controle van de eGFR (6). De nierfunctie wordt best gecontroleerd bij de opstart van deze geneesmiddelen en bij omstandigheden die kunnen leiden tot een acute achteruitgang van de nierfunctie zoals een belangrijke hoeveelheid vochtverlies, een ernstige infectie, hartfalen… Afhankelijk van het type geneesmiddel wordt ook aangeraden om parameters zoals kalium (ionogram) en de proteïnurie te bepalen. Tevens is het de regel dat de serumconcentratie van geneesmiddelen met een nauw therapeutisch venster periodiek gemonitord moet worden (16).

Extra voorzichtigheid is nodig bij de oudere populatie. Ten eerste neemt de nierfunctie geleidelijk af vanaf een bepaalde leeftijd, dit wil echter niet zeggen dat elke bejaarde met nierinsufficiëntie kampt.

Zoals eerder besproken zijn de formules die een inschatting maken van de GFR niet gevalideerd voor ouderen. Als laatste moet men alert zijn voor polyfarmacie en geneesmiddeleninteracties. Farmaka beveelt aan om bij patiënten ≥ 65 jaar en die ≥ 5 (chronische) geneesmiddelen innemen om ten minste jaarlijks het geneesmiddelengebruik systematische en kritisch te evalueren (17).

3. Hulpmiddelen die de dosisaanpassingen praktische toepasbaar maken

Zoals hierboven besproken werd bij de formules die de nierfunctie schatten, is er de laatste decennia heel wat discussie en verandering opgetreden. Hoewel de nieuwere formules (CKD-EPI en MDRD) steeds nauwkeuriger lijken gebruikt de farmaceutische industrie meer traditioneel de CG-formule voor de farmacokinetische studies voor de dosisaanpassingen, zoals ze ook vermeld staan in de bijsluiter. Bovendien wordt door het Europees geneesmiddelenagentschap (EMA) opgelegd om dosisaanpassingen te rapporteren op basis van de GFR in ml/min zoals het geval is bij de CG-formule. Bij de oudere geneesmiddelen werd bovendien van verouderde methodes gebruik gemaakt om de creatinine te bepalen. Om deze redenen zijn de dosisaanpassingen die in de bijsluiter vermeld staan iets moeilijker toe te passen in de praktijk. Wél kan je hieruit informatie afleiden over het percentage dat renaal geklaard wordt en de halfwaardetijd ($T_{1/2}$) zodat de voorschrijver hier wel rekening mee kan houden en een beredeneerd voorschrift kan afleveren (9) (13).

We zien in de nationale en internationale literatuur her en der tabellen verschijnen met dosisaanpassingen die het voor de voorschrijver gemakkelijker moeten maken. Toch zijn deze niet zo veelbelovend; meestal gaat het om consensus gezien er weinig evidentie over bestaat en waardoor het dikwijls om heel uiteenlopende adviezen gaat die elkaar soms ook tegenspreken (14) (17). Met andere woorden er bestaat (nog) geen gevalideerd instrument dat algemeen toepasbaar is, dit maakt het gebruik van de bijsluiter nog steeds onmisbaar.

De meest eenduidige en praktisch hanteerbare adviezen werden opgesteld in Nederland. In 2009 ontwikkelde NHG -in samenwerking met de Nederlands Internisten Vereniging en de Nederlands Federatie voor Nefrologie- de landelijke transmurale afspraken (LTA). Hierin wordt vooral belang gehecht aan het beleid in de eerstelijn én de samenwerkingsverbanden met de tweedelijn. Het bevat een tabel met dosisaanpassingen die gebaseerd zijn op de G-standaard[4]. Wat de tabel zo populair maakt is dat ze vooral gericht is op de meest courant gebruikte medicatie (2).

De tabel werd overgenomen in de Belgische richtlijn 'Chronische nierinsufficiëntie' van Domus Medica (1). In 2014 gebruikte een Belgisch onderzoeksteam deze tabel als basis om nationale en internationale adviezen samen te voegen met als doel een systematische weergave te bieden van de dosisaanpassingen bij een verminderde nierfunctie. Er werd géén gebruik gemaakt van de bijsluiters van de medicatie. Nadien werd de review aangevuld met commentaren van een nefroloog en een klinische farmacoloog (12).

[4] Dit is een elektronische databank waarin alle geneesmiddelen, hulpmiddelen en gezondheidsproducten zijn opgenomen die in de Nederlandse apotheker te verkrijgen zijn. In de databank is informatie over o.a. prijzen, farmaceutische gegevens, medicatiebewaking enzovoort opgenomen. [https://www.z-index.nl/g-standaard] Naar analogie met het Belgische Compendium Farmaceutische Informatie.

Wat is de rol van de apotheker bij patiënten met CNI?

Een andere niet te onderschatten speler in de eerstelijn is de apotheker. Er is niet veel literatuur terug te vinden omtrent de rol van de apotheker bij de opvolging van een medicamenteuze behandeling in geval van een reeds vastgestelde of veronderstelde nierfunctiedaling, zeker niet in de bestaande richtlijnen over CNI. Uit buitenlandse studies blijkt wel dat de apotheker een meerwaarde kan betekenen bij de opvolging van de medicamenteuze behandeling bij patiënten met CNI. Dit houdt onder andere in dat de apotheker farmaceutische adviezen verleent niet alleen aan de patiënt maar ook aan de voorschrijvende arts, de medicatie bewaakt en eventuele therapieontrouw opspoort. Door het goede overzicht kan de apotheker geneesmiddelen gerelateerde problemen (GGP) opsporen en vermijden (14). Deze functie van de apotheker kan geoptimaliseerd worden indien ze beschikken over klinische gegevens; diagnosen, eGFR-waarde,... Als we nog een stap verder denken zou deze klinische informatie geïntegreerd moeten worden in de software van hun computersystemen zodat ze automatisch gegenereerde waarschuwingen krijgen en een nog betere opvolging kunnen verzekeren voor deze patiënten. Om dit alles te bewerkstelligen is het nodig om overleg tussen de verschillende zorgverleners te voorzien, best gesteund door lokale en nationale overheden, ook financieel. Het medisch-farmaceutisch overleg (MFO) en/of transmurale projecten zouden hierbij een hulp kunnen bieden (14). Een eerste aanzet hiertoe werd gegeven door de ontwikkeling van een recent MFO-pakket[5].

In Nederland bestaat sinds 1 januari 2012 een wetgeving rond het uitwisselen van gegevens tussen artsen en apothekers. Enerzijds zijn artsen verplicht de indicatie voor geneesmiddelen die ze voorschrijven te vermelden; dit gaat ondertussen om een lijst van 23 specifieke geneesmiddelen. Anderzijds zijn zij sinds 1 augustus 2013 ook verplicht -mits toestemming van de patiënt- de waarde van de eGFR mee te delen indien deze < 50 mg/ml/1,73m^2 is, apothekers dienen hier rekening mee te houden bij de medicatiebewaking (3). Artikel 66a van de Geneesmiddelenwet (Nederland) schrijft voor dat apothekers de laboresultaten die noodzakelijk zijn voor de medicatiebewaking bij een patiënt mag opvragen, raadplegen en bewaren. Ook dit mag logischerwijze alleen met de uitdrukkelijke toestemming van de patiënt. Diegene die over de originele uitslagen beschikt, is verplicht deze te verstrekken.

Sinds 2014 werd het mogelijk gemaakt met behulp van Vitalink -een internetplatform van de overheid- om medicatieschema's uit te wisselen tussen huisartsen, thuisverpleegkundigen en apothekers op een beveiligde manier als de patiënt daar toestemming voor geeft (18).

Nog recenter (1 oktober 2017) is in Vlaanderen 'de huisapotheker' geïntroduceerd, één van de maatregelen om de kwaliteit van de gezondheidszorg te verbeteren. De patiënt met een chronische aandoening kan een contract ondertekenen bij een apotheker naar keuze, naar analogie met het GMD van de huisarts. Bovendien wordt het terugbetaald door het RIZIV wanneer de patiënt in de loop van

[5] Om de samenwerking tussen huisarts en apotheker en dus de farmacovigilantie te optimaliseren bij patiënten met CNI werd door Domus Medica en KAVA een MFO-pakket rond CNI ontwikkeld, met steun van het RIZIV: http://www.riziv.fgov.be/nl/themas/zorgkwaliteit/geneesmiddelen/medisch-farmaceutisch-overleg/Paginas/goedgekeurde-kwaliteitsbevorderende-programma.aspx#Multidisciplinaire_aanpak_bij_Chronische_Nierinsuffici%C3%ABntie_(CNI)

het jaar vijf geneesmiddelen bij hun apotheker haalden waarvan minstens één chronisch geneesmiddel. De huisapotheker zal de patiënten begeleiden bij hun medicatiegebruik waarbij het medicatieschema centraal staat. Belangrijk hierbij is dat niet alleen de voorgeschreven medicatie maar ook zorgmedicatie zoals OTC-geneesmiddelen wordt opgenomen in het farmaceutisch dossier, we denken hierbij vooral aan vrij verkrijgbare analgetica en NSAID (zoals bijvoorbeeld Ibuprofen). Enerzijds zorgt dit voor een betere therapietrouw voor de patiënt, anderzijds wordt de medicatiebewaking beter bewaard door de apotheker. Bijkomend is het de bedoeling om hiermee de samenwerking tussen apotheker en huisarts (en andere zorgverstrekkers) te faciliteren (19).

Praktijkproject

Met dit kwaliteitsbevorderend project willen we de zorg voor patiënten met CNI verbeteren. Het project werd voorbereid m.b.v. het FOCUS-stappenplan. Dit acroniem staat voor Find - vastleggen van een onderwerp, Organise - samenzitten met alle betrokken partijen, Clarify - probleemdefiniëring en de huidige situatie in kaart brengen, Understand - wat zijn de redenen dat het fout loopt en Start - invoeren van verbeteringen. Deze laatste stap van de procedure werd voltrokken door het PCDA-principe; wat op zijn beurt staat voor Plan - plan de verbetering, Do - voer de geplande verbetering uit, Check - evalueer het project en Act - bekijk wat de volgende stappen zijn (en of er een nieuwe PDCA-cyclus moet opgestart worden) (20).

Find

Tijdens de eerste maanden van de HAIO-opleiding kwam het 'probleem' van chronische nierinsufficiëntie (CNI) vaak ter bespreking bij de overlegmomenten met de praktijkopleider. Meestal in kader van de voorgeschreven medicatie en of er al dan niet een adequate dosisaanpassing gebeurde in functie van de nierfunctie. Omwille van eigen hiaten in dit vakgebied en de relevantie in de huisartsenpraktijk besloot ik dat dit een interessant onderwerp kon zijn om verder uit te werken. Literatuur toont immers aan dat er veel fouten gebeuren tegen de dosisaanpassing van medicatie bij patiënten met een gedaalde nierfunctie, dewelke vaak gepaard gaan met verhoogde mortaliteitspercentages (21) (22). Een recente systematische review onderzocht hoe frequent dit probleem voorkomt, cijfers variëren van 19 tot 70% met de hoogste foutenpercentages in de ambulante zorg (23). Geneesmiddelen gerelateerde problemen zouden verantwoordelijk zijn voor 5-17% van de hospitalisaties (24).

Een andere belangrijke en erg interessante factor in deze tijden van onder andere digitalisering en elektronicagebruik is de invoering en het gebruik van het elektronisch medisch dossier (EMD). Ik besloot hiermee verder aan de slag te gaan en explodeerde de mogelijkheden van het EMD. De databank van niet-gepubliceerde Vlaamse masterproeven werd geraadpleegd om overlap grotendeels te voorkomen. Uit een audit in een grote Vlaamse huisartsenpraktijk kwam naar voren dat slechts 30% van de diagnoses van CNI geregistreerd en gecodeerd werd (25). Van hieruit werd de laatste stap voltrokken; kan systemische registratie van zorgelementen zorgen voor een betere medicatiebewaking bij patiënten met CNI?

Na deze oriënterende zoektocht doorheen de literatuur werd een uitgebreidere literatuurstudie verricht (*zie literatuuronderzoek*).

Organise

De groepspraktijk waarin de studie werd uitgevoerd bestaat uit 5 artsen en 1 HAIO. Het betreft een praktijk in stedelijk gebied waarbij op het moment van de start van de studie 4068 patiënten geregistreerd stonden met een actief GMD. De software die voor het EMD gebruikt wordt is CareConnect.

Tijdens het wekelijkse overleg met alle artsen van de praktijk werd het thema chronische nierinsufficiëntie en de bijhorende medicatiedosisaanpassingen aangehaald. Het werd goed ontvangen door de meerderheid van de artsen; de nieuwsgierigheid naar de situatie in eigen praktijk, de relevantie van het thema en de motivatie om de zorg te verbeteren zijn factoren die ons gezamenlijk deden beslissen om hiermee verder te gaan.

Clarify

Om de grootte van het probleem in kaart te brengen werd een dataverzameling opgezet die uit verschillende stappen bestond.

Allereerst werd de patiëntenpopulatie met CNI afgebakend; dit gebeurde retrospectief met behulp van een audit van het medische programma. Inclusiecriteria waren eGFR < 60 ml/min/1,73m^2, leeftijd > 18 jaar en een GMD dat toebehoort aan een arts van de huisartsenpraktijk. Vervolgens werd er manueel in de patiëntendossiers opgezocht of de gedaalde nierfunctie minstens één keer bevestigd werd met minstens drie maanden ertussen. We maakten hiervoor gebruik van de laboresultaten en de verslagen (consultatie bij specialisten, ziekenhuisopnames). Op deze manier bekomen we onze patiënten met de diagnose chronische nierinsufficiëntie.

In een tweede stap trachtten we te achterhalen hoe de zorg bij deze patiënten met chronische nierinsufficiëntie gesteld is. Hiervoor dient eerst een indicator bepaald te worden. Hierboven werd al beschreven dat de nierschade die de oorzaak is van de chronische nierinsufficiëntie zich op verschillende manier kan uiten, in dit project gebruiken we de eGFR om de nierschade te beoordelen. Omwille van het beperkte tijdsbestek waarin een masterproef loopt gebeurde de opvolging en de evolutie van de nierfunctie niet a.d.h.v. de eGFR zelf - er zouden immers extra bloedafnames moeten plaatsvinden. De kwaliteitsindicator die wél gebruikt wordt in dit project is de medicatiebewaking die onrechtstreeks een effect uitoefent op de GFR. Meer specifiek zal het aantal fouten in de medicatiedosering nagegaan worden. We gaan uit van de stelling: hoe meer fouten, hoe een slechtere invloed dit heeft op de nierfunctie. Er wordt in deze masterproef geen rekening gehouden met de ernst van de medicatiefout.

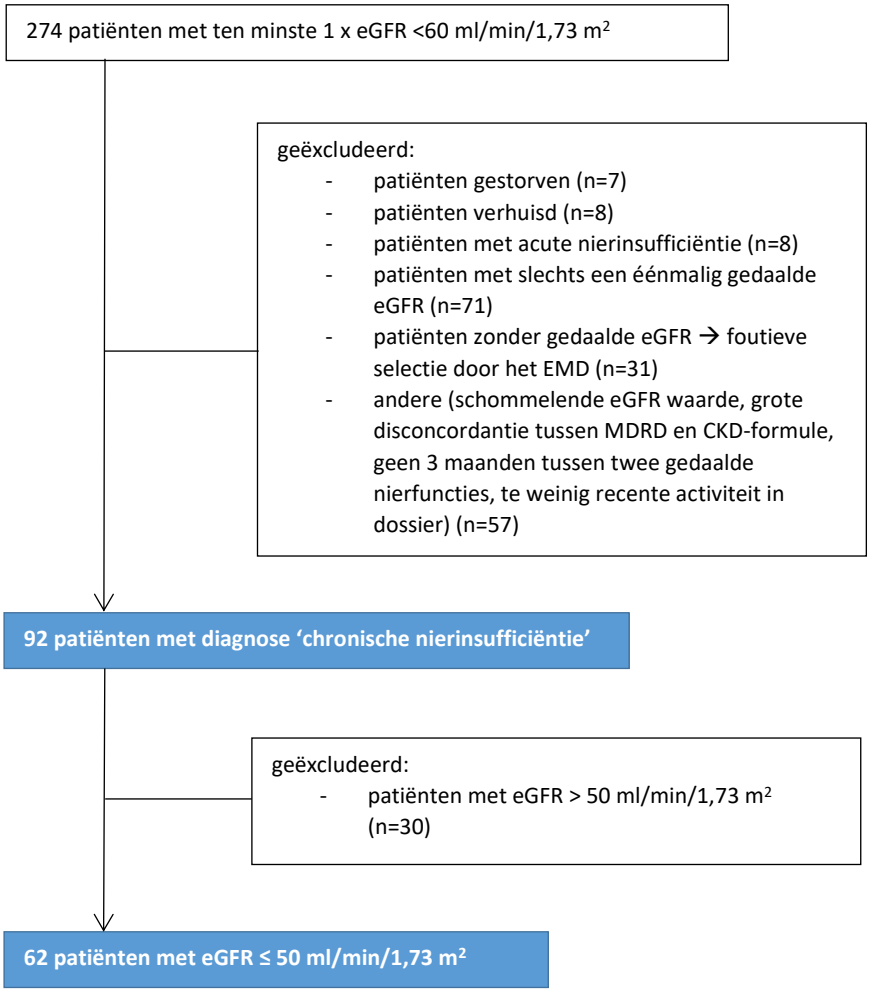
We analyseerden dus het medicatieschema om te beoordelen in welke mate dit aangepast is aan de nierfunctie. Hiervoor gebruikten we de systematische review zoals die gegenereerd werd door het Belgische onderzoeksteam *(zie eerder)* (12). Deze tabel met medicatiedosisaanpassingen werd nog verder uitgeselecteerd om de analyse praktisch haalbaar te maken. Inclusiecriteria voor medicatie die geanalyseerd werden zijn: frequent voorgeschreven medicatie én medicatie waarvan de dosisaanpassingen eenduidig en meetbaar zijn. De selectie a.d.h.v. frequentie van voorschrijven gebeurde in samenspraak met de PO's. De lijst die uiteindelijk gegenereerd werd is terug te vinden in Bijlage 4.

Resultaten audit

Het EMD gaf aan dat er bij 274 patiënten (6,7%) ten minste één keer een eGFR < 60 ml/min/1.73 m^2 geregistreerd werd. Er werd gebruikt gemaakt van enkele exclusiecriteria om vanuit deze populatie de patiënten met CNI te achterhalen. Patiënten die verhuisd en gestorven zijn, patiënten waarbij

slechts éénmalig een gedaalde eGFR gedetecteerd werd en patiënten waarbij de gedaalde nierfunctie het gevolg was van een acute nierinsufficiëntie werden logischerwijze uitgesloten. Vreemd genoeg werden er vanuit de audit ook patiënten geselecteerd waarvan we in het patiëntendossier nergens een gedaalde nierfunctie konden terugvinden; ook deze patiënten werden geëxcludeerd. Tot slot werd er een groot aantal patiënten uitgesloten met onduidelijke bevindingen van allerlei aard: grote disconcordantie tussen de MDRD en de CKD-EPI-formule, onvoldoende tijd tussen 2 gedaalde eGFR's zodat we nog niet van de diagnose CNI kunnen spreken,… Er bleven uiteindelijk 92 patiënten over waarbij we kunnen spreken van chronische nierinsufficiëntie, dit is 2,3% van de actieve patiëntenpopulatie (Figuur 1).

Figuur 1 - selectie patiënten



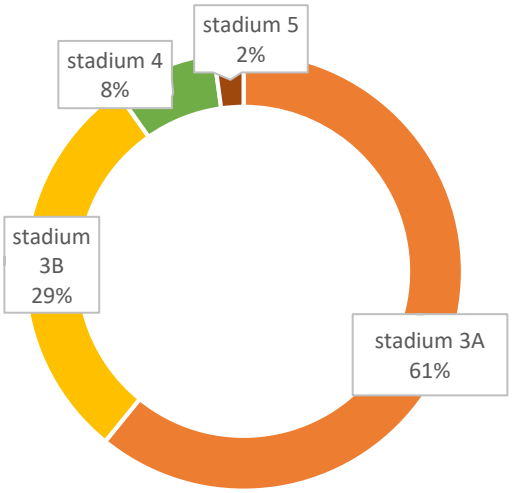
Van de 92 patiënten met CNI zien we een verdeling van 45 vrouwen (48,9%) en 47 mannen (51,1%). Kijken we naar de verdeling volgens de verschillende stadia dan zien we dat 56 patiënten (60,9%) zich bevinden in stadium 3A, 27 patiënten (29,3%) in stadium 3B, 7 patiënten (7,6%) in stadium 4 en 2 patiënten (2,2%) in het laatste stadium (Grafiek 3). In Grafiek 4 worden de verschillende stadia in functie van de leeftijdscategorieën voorgesteld.

We kunnen de patiëntenpopulatie met CNI ook indelen in een eerste groep patiënten met eGFR > 50 ml/min/1,73m^2 die 30 patiënten bevat en een tweede groep patiënten met eGFR ≤ 50 ml/min/1,73m^2.

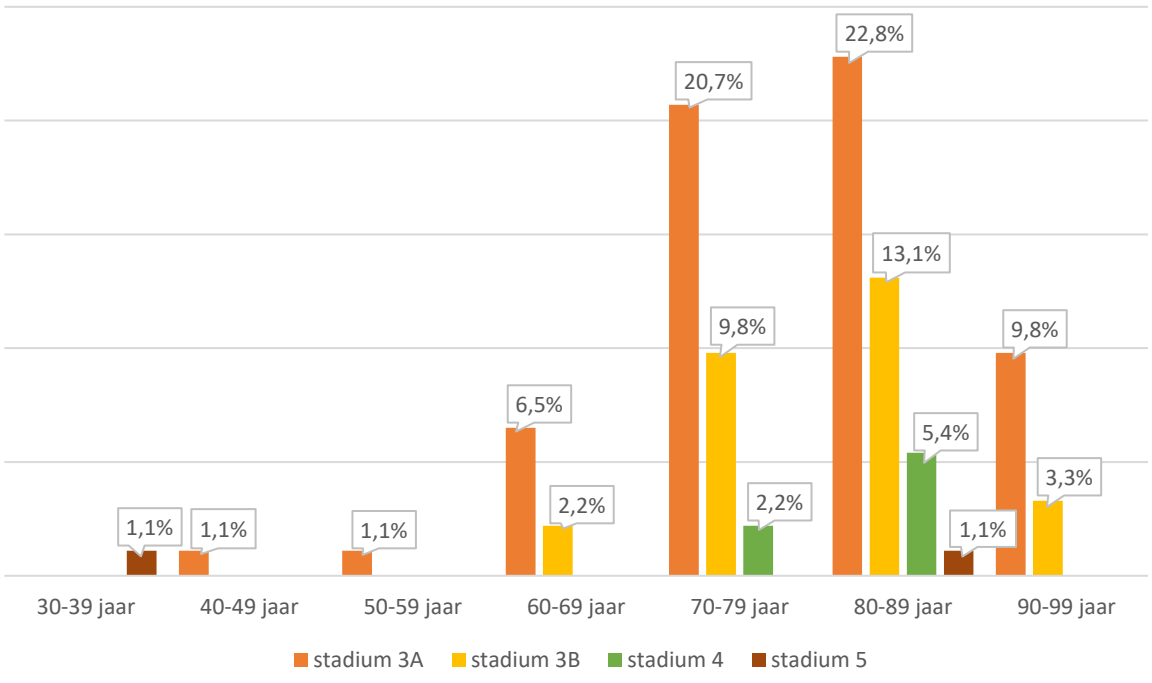
Deze tweede en laatste groep bestaat uit 62 patiënten (1,5% van de actieve patiëntenpopulatie), dit zijn diegenen die een dosisaanpassing van risicomedicatie vereisen en vormen de eigenlijke studiegroep (Figuur 1).

De diagnose chronische nierinsufficiëntie werd bij 20 patiënten (21,7%) op de één of andere manier vermeld bij de antecedenten. 15 patiënten (16,3%) kregen de gecodeerde registratie ICP2 U99 'chronische nierinsufficiëntie'. Andere vermeldingen waren: 'achteruitgang nierfunctie', 'niertransplantatie', 'nierinsufficiëntie' en 'nierfunctie beperkt'.

Grafiek 3 - prevalentie in de huisartsenpraktijk



Grafiek 4 - verdeling nierstadia in functie van de leeftijd



Resultaten voormeting

Voor de analyse van het voorschrift bij patiënten met CNI werd eerst gecontroleerd of er al dan niet risicomedicatie werd voorgeschreven a.d.h.v. de medicatiemodule van het EMD. Bijkomend werd bij de patiënten die een eGFR < 30 ml/min/1,73m^2 en/of patiënten waarbij de dokter aan huis (of WZC) consulteert, een bijkomende medicatielijst via de apotheker bekomen. Wanneer effectief risicomedicatie werd voorgeschreven; werd er in tweede instantie gecontroleerd of er rekening werd gehouden met de nierfunctie. We keken retrospectief naar de voorbije zeven maanden, om de registratieperiode vóór en na de registratie ongeveer even lang te houden. Volgende cijfers geven een schets van de huidige situatie in de huisartsenpraktijk (Tabel 4); er werden in totaal 57 medicatievoorschriften afgeleverd waarvan er 37 (64,9%) één of andere medicatiefout bevatten. We kijken ook naar het verschil in stadium 3 en 4; in stadium 3 merken we een foutenpercentage van 61,7% en in stadium 4 merken we een foutenpercentage van 77,8%.

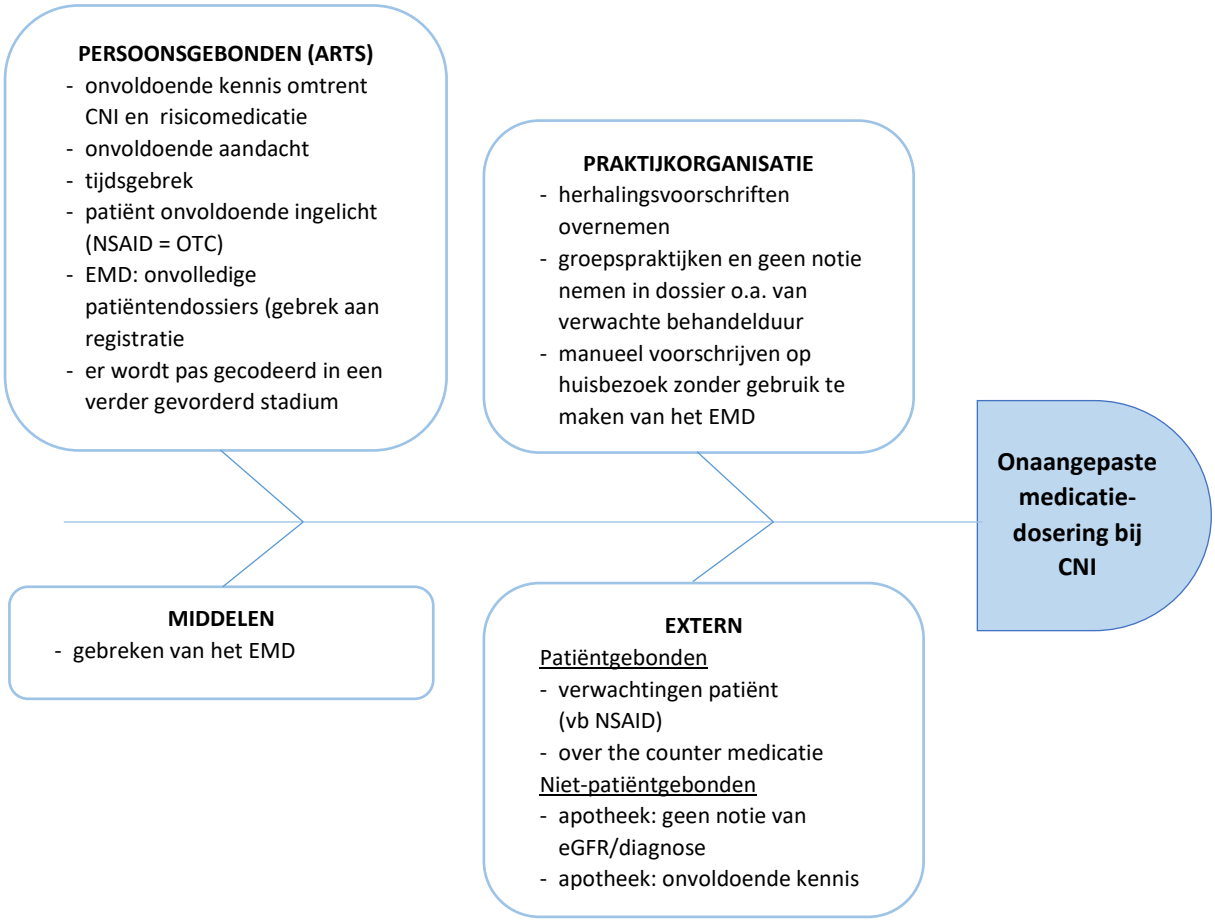
Tabel 4 - registratie van het aantal voorschriften met risicomedicatie met tussen haakjes het aantal medicatiefouten

	Aantal keer voorgeschreven vóór registratie (aantal medicatiefouten)		
	50-30 ml/min/1,73m^2	30-10 ml/min/1,73m^2	< 10 ml/min/1,73m^2
Analgetica			
Paracetamol	17 (14)	1 (1)	/
NSAID	8 (5)	1 (1)	/
Tramadol	5 (0)	/	/
Anti-infectieus			
Amoxicilline	geen dosisaanpassing	/	/
Amoxicilline/clavulaanzuur	geen dosisaanpassing	/	/
Ciprofloxacine	geen dosisaanpassing	1 (1)	/
Nitrofurantoïne	3 (1)	/	/
Acyclovir	geen dosisaanpassing	/	/
Anti-jicht			
Allopurinol	7 (2)	3 (1)	/
Colchicine	2 (2)	/	/
Antihistaminica			
Cetirizine	2 (2)	/	/
Levocetirizine	1 (1)	1 (1)	1 (1)
Anti-diabetica			
Metformine	2 (2)	2 (2)	/

<u>Understand</u>

Tijdens brainstormsessies met de praktijkopleiders kwamen er mogelijke oorzaken naar voren voor de tekortkomingen van het rationeel voorschrijven bij patiënten met CNI. De resultaten van deze brainstorm werden grafisch weergegeven m.b.v. een visgraatanalyse (Figuur 2). De visgraatanalyse verdeelt de mogelijke oorzaken van het voorgelegde probleem in verschillende categorieën zoals persoonsgebonden factoren (dit gaat over de arts zelf), factoren die te maken hebben met de praktijkorganisatie, de middelen die gebruikt worden en de externe factoren. De laatste groep wordt verder ingedeeld in patiëntgebonden en niet-patiëntgebonden factoren.

Figuur 2 - visgraatanalyse onaangepast voorschrift bij CNI



Start

Plan

A.d.h.v. de visgraatanalyse die de knelpunten beschrijft bepalen we de interventies. De hoofdinterventie in dit project vormt het gecodeerd registreren van de ICP2 code U99 'CNI'. Met deze interventie beogen we dat de kwaliteitsverbetering op korte termijn bekomen wordt, immers elke arts van de groepspraktijk zal bij het openen van het patiëntendossier in een oogopslag kunnen zien of de patiënt die bij hem of haar op consultatie komt al dan niet lijdt aan CNI. Bijkomend werd de kennis bij de betrokken partijen opgefrist en werden ze ingelicht over de specifieke risicomedicatie, als leidraad werd dezelfde medicatielijst gebruikt die eerder aangehaald werd. Deze werd ter beschikking gesteld via de gemeenschappelijke dropbox en werd gekoppeld aan het EMD. Het geregistreerd coderen wordt in deze studie niet als eindpunt beschouwd, wel als een hulpmiddel om het beoogde doel (namelijk het verhogen van de farmacovigilantie bij patiënten met CNI) te bereiken.

Bijkomend werd bij mezelf de (betalende) medicatiemodule Theramid-i van het EMD geactiveerd. Deze belooft systematisch te controleren of een patiënt een bepaald geneesmiddel veilig en effectief kan gebruiken. Het houdt hierbij rekening met geregistreerde pathologieën, allergieën en intoleranties, labowaarden en eventuele geneesmiddeleninteracties wanneer er meerdere geneesmiddelen worden gebruikt. Van zodra een contra-indicatie gedetecteerd wordt, krijgt de gebruiker hiervan een waarschuwing waarop hij kan doorklikken (26). Specifiek voor de

medicatiedosisaanpassing bij patiënten met nierinsufficiëntie houdt dit in dat het EMD bepaalt of er al dan niet een contra-indicatie bestaat voor de medicatie die de voorschrijver gekozen heeft. Hij doet dit a.d.h.v. het gecodeerde zorgelement 'chronische nierinsufficiëntie' en/of de laatste gekende eGFR-waarde. Deze stap is niet bedoeld als een extra hulpmiddel om de medicatiefout (de indicator in dit project) te detecteren maar werd geactiveerd om te reflecteren over het nut en het gebruiksgemak ervan in de praktijk.

Do

Het studieprotocol werd goedgekeurd door het Ethisch Comité UZA/UA op 10/04/2017 met als referentienummer B300201732227 (Bijlage 1, Bijlage 2). Vervolgens werd de ICPC-code U99 'chronische' nierinsufficiëntie geregistreerd bij alle 92 patiënten die geselecteerd werden. Nadat dit zorgelement geregistreerd werd, werd er een periode van zeven maanden ingelast zodat de voorschrijvers de kans kregen om de medicatie die ze voorschrijven voor hun patiënten met CNI aan te passen zoals het hoort (zowel onderhoudsmedicatie als acute medicatie).

Check

Om te besluiten dat de interventie daadwerkelijk een effect heeft op het voorschrijfgedrag van de artsen, werden de medicatieschema's opnieuw geanalyseerd m.b.v. de klinische kwaliteitsindicator, op dezelfde manier als voordien. De periode tussen het uitvoeren van de interventie en de analyse bedraagt zeven maanden, gelijkaardig dus aan de periode vóór het registreren. In deze periode werden in totaal 71 voorschriften afgeleverd die behoren tot de risicomedicatie die deel uitmaken van dit project. 23 medicatievoorschriften bevatten minstens één onaangepast dosis of interval, dit komt overeen met een foutpercentage van 32,4%. Ook hier maken we de vergelijking met stadium 3 en stadium 4; in stadium 3 gaat het om een foutenpercentage van 30,2% terwijl het in stadium 4 om 40% gaat (Tabel 5).

Tabel 5 - registratie van het aantal voorschriften met risicomedicatie na de interventie en tussen haakjes het aantal medicatiefouten

	Aantal keer voorgeschreven na registratie (aantal medicatiefouten)		
	50-30 ml/min/1,73m²	30-10 ml/min/1,73m²	< 10 ml/min/1,73m²
Analgetica			
Paracetamol	23 (8)	3 (0)	/
NSAID	8 (0)	2 (0)	/
Tramadol	6 (0)	/	/
Anti-infectieus			
Amoxicilline	geen dosisaanpassing	2 (2)	/
Amoxicilline/clavulaanzuur	geen dosisaanpassing	2 (1)	/
Ciprofloxacine	geen dosisaanpassing	/	/
Nitrofurantoïne	4 (4)	/	/
Acyclovir	geen dosisaanpassing	/	/
Anti-jicht			
Allopurinol	5 (1)	4 (2)	/
Colchicine	2 (0)	/	/
Antihistaminica			
Cetirizine	2 (2)	1 (0)	/
Levocetirizine	1 (1)	1 (1)	1 (0)
Anti-diabetica			
Metformine	2 (0)	2 (1)	/

Act

De winst voor de eigen praktijk is duidelijk; we kregen een overzicht van de patiënten met chronische nierinsufficiëntie in de eigen praktijk, dewelke allemaal geregistreerd werden volgens het ICPC-systeem en de eerste stap naar een beter medicatiebeleid is gezet. Het gecodeerd registeren van het zorgelement CNI heeft geleid tot een halvering in de medicatiefouten als we de voormeting en de nameting met elkaar vergelijken.

Bij de nabesprekingen met de artsen blijkt dat de artsen tevreden waren over de resultaten. De bedoeling is om verder in te zetten op de gecodeerde registratie van zorgelementen, zeker als het gaat over chronische nierinsufficiëntie maar ook verder uitbreiden met de nadruk op chronische aandoeningen. De lijst met medicatiedosisaanpassing blijft uiteraard beschikbaar in de toekomst.

Men kan zich als eerste afvragen wat de knelpunten zijn die ervoor zorgen dat de registratiegraad zo laag was. Anderzijds zijn er nog andere factoren die zorgen voor het niet aangepast voorschrijven; ondanks de halvering van het aantal medicatiefouten is het foutenpercentage toch nog aanzienlijk.

Discussie

Bespreking van de resultaten

Prevalentie

De prevalentie van CNI in de eigen huisartsenpraktijk is 2,3%. Dit is een groot verschil met de prevalentie van 23% die INTEGO registreerde (10). In Nederland wordt er een prevalentie van 5,7% beschreven (2). Allereerst moet vermeld worden dat het niet vanzelfsprekend is om de verschillende cijfers met elkaar te vergelijken omdat de data verzameld door INTEGO dateren van de periode tussen 1994 - 2008, ook de PREVEND-studie in Nederland is niet meer zo recent. Bijkomend werd bij de analyse van de INTEGO-gegevens CNI gedefinieerd als twee keer een gedaalde eGFR (< 60 ml/min/1,73m^2) met minstens 5 jaar ertussen, terwijl het interval tussen twee gedaalde nierfuncties slechts drie maanden hoefde te bedragen om in de studiepopulatie van het eigen project te horen.

Een belangrijke oorzaak voor een mogelijke onderschatting heeft te maken met de audit die uitgevoerd werd om patiënten met een gedaalde nierfunctie (ten minste één keer een eGFR < 60 ml/min/1,73m^2) te achterhalen. Hierin is het EMD niet volledig geslaagd; dit heeft te maken met de laboresultaten die al dan niet gecodeerd worden weergegeven, wat afhankelijk is van het laboratorium. Het labo waarmee de huisartsenpraktijk samenwerkt werkt wel met gecodeerde weergave maar er moet rekening mee gehouden worden dat een kleine minderheid van de patiënten gebruik maakt van de diensten van andere laboratoria. Bovendien worden laboresultaten die in verslagen van andere artsen vermeld staan ook niet door de audit opgepikt. Dit heeft voornamelijk een effect op de bekomen prevalentie van de eigen praktijk en dus op de grootte van de studiepopulatie. Mogelijks ligt de prevalentie dus hoger en werd hierdoor een grotere studiegroep mislopen.

Als we Grafiek 2 en Grafiek 4 vergelijken zien we wel dat de verdeling over de verschillende stadia in functie van de leeftijd in grote mate gelijklopen.

De registratiegraad van CNI in onze praktijk die overeenkomt met 20% (waarvan 15% volgens het ICPC-systeem) is minder vergeleken met een huisartsenpraktijk in Genk die een gelijkaardige audit omtrent CNI uitvoerde en die een registratiegraad van 29,9% behaalde (25).

Onaangepaste medicatiedosering

In de periode vóór de registratie van het zorgelementen werden er 64,9% foutief aangepaste voorschriften afgeleverd. In de periode na de registratie van het gecodeerde zorgelement ‘chronische nierinsufficiëntie’ waren er 32,4% foutief aangepaste dosissen. Dit is een halvering van het aantal fouten in het voorschrijfgedrag van de huisartsen bij hun patiënten met CNI. Op het eerste zicht lijkt dit een goede verbetering te zijn maar we mogen echter niet uit het oog verliezen dat een percentagegraad van 32,4% toch nog redelijk hoog is. Als we de verschillende medicatieklassen apart analyseren merken we vooral een grote verbetering bij de analgetica. Paracetamol werd vóór en na de registratie respectievelijk 83,3% en 30,8% foutief voorgeschreven. Toch wel heel opvallend is dat zo’n veelgebruikt product als Paracetamol (in de periode die voorafging aan de registratie) op zo’n

grote schaal overgedoseerd werd. Bij de NSAID's gaat het foutenpercentage van 66,7% naar zelfs 0%. Tramadol daarentegen is een slechte indicator gezien de medicatievoorschriften vóór de registratie globaal gezien geen onaangepaste doseringen bevatten. We kunnen geen significante uitspraak doen omtrent de anti-infectieuze agentia. Enerzijds omdat er in stadium 3A en 3B voor de meeste geneesmiddelen in deze categorie geen aanpassingen nodig zijn en anderzijds blijken dit toch niet heel frequent voorgeschreven farmaca, zeker in combinatie met de beperkte registratieperiode van zeven maanden. Bij de weinige voorschriften merken we zelfs na de registratie van 'CNI' een stijgend foutenpercentage van 87,5% op, dit komt overeen met 7 van de 8 voorschriften die niet werden aangepast aan de nierfunctie. Bij (Levo)cetirizine zien we een verbetering in voorschriftgedrag, vóór de registratieperiode werden 6 van de 6 (100%) afgeleverde voorschriften niet aangepast terwijl er nadien 4 van de 6 (66,7%) voorschriften foutief waren. Maar ook dit lijkt niet significant genoeg te zijn om te veralgemenen; omdat dit de enige twee antihistaminica zijn die een aanpassing vereisen gaat dit om een (te) kleine hoeveelheid. Spreken we over de anti-jicht geneesmiddelen maken we een onderscheid in de acute behandeling met Colchicine en de onderhoudsbehandeling met Allopurinol. De foutieve medicatiedoseringen van Colchicine werden na de interventie allemaal aangepast in functie van de nierfunctie, zodat er geen foutieve doseringen meer terug te vinden waren. Jammer genoeg is dit ook eerder een tendens i.p.v. een significante vaststelling. Bij het gebruik van Allopurinol zien we gelijkaardige foutpercentages vóór en na de interventie.

Er is geen opmerkelijk verschil in percentagegraad wanneer we stadia 3A en 3B met stadium 4 vergelijken, in beide gevallen gaat het om een halvering van het aantal medicatiefouten, wat overeenkomt met de algemene tendens. Omdat de grootte van de populatie van patiënten met CNI in stadium 5 beperkt is en er in deze groep weinig risicomedicatie voorgeschreven werd, kunnen we hier geen uitspraak over doen.

We kunnen de vergelijking maken met de BELFRAIL-studie (België) en de Three-city population-based study (Frankrijk). Een verschil met de eigen situatie (behalve dat deze op een veel kleinere schaal plaatsvond) is dat deze twee studies zich richtten op de oudere populatie (respectievelijk > 80 jaar en > 65 jaar). In België geldt dat 32% van de patiënten met een eGFR tussen 30 en 50 ml/min/1,73m^2 (en 25% met eGFR < 30 ml/min/1,73m^2) ten minste één onaangepaste medicatiedosering voorgeschreven kreeg. In Frankrijk kwam aan het licht dat méér dan 10% van de voorgeschreven medicatie een fout bevatte. In het algemeen is het een lastige taak om dit te vergelijken met de literatuur, omwille van de erg uiteenlopende cijfers en omwille van verschillende onderzoeksmethodiek. Deze uiteenlopende cijfers zijn het gevolg van weinig uniformiteit; de methodes om de (e)GFR te bepalen zijn verschillend en bovendien worden er verschillende lijsten met dosisaanpassingen gebruikt (zowel de aard van de medicatie als de beoordelingswijze).

<u>Theramid-i</u>

Proefondervindelijk werd vastgesteld dat de medicatiemodule een meerwaarde te bieden heeft maar dat alertheid nodig is om te filteren in een grote hoeveelheid aan informatie om enkel het meest relevante over te houden.

Bij de voordelen behoort zeker een duidelijke omschrijving van de contra-indicatie; wat houdt het gevaar juist in en wat is het mechanisme erachter. Er wordt ook aangegeven of het gaat om een 'matige' of 'ernstige' contra-indicatie. Bijkomend wordt er advies gegeven over mogelijke alternatieven, dosisaanpassingen en wanneer een indicatie voor labocontrole bestaat. De bronvermelding maakt het betrouwbaar, o.a. quaternaire bronnen als *Domus Medica*, *Farmaka* en *Folia* alsook de bijsluiter van het product zijn veelvoorkomend.

Het grootste nadeel is dat de module in bepaalde gevallen een overdaad aan meldingen weergeeft waardoor het geheel onoverzichtelijk wordt en de belangrijkste meldingen uit het oog verloren gaan. Oorzaken van de veelvuldigheid aan meldingen zijn o.a. de leeftijdsweergave en een foutieve weergave van de nierfunctie zoals verder respectievelijk uitgelegd wordt. De module maakt voor het risicoprofiel een onderscheid tussen 'bejaard' > 70 jaar en 'hoogbejaard' > 80 jaar waarbij patiënten > 80 jaar een dubbele waarschuwing krijgen in de medicatiemodule (nl. 'bejaard' en 'hoogbejaard'). Omdat de nierfunctie van toenemend belang is bij een stijgende leeftijd, is dit een veelvoorkomende situatie. Met een foutieve weergave van de nierfunctie wordt bedoeld dat het EMD niet steeds in staat is om de nierfunctie correct te interpreteren, als er in het dossier een eGFR waarde staat (berekend m.b.v. de MDRD-formule) die '> 60 ml/min/1,73m^{2}' is, interpreteert de module dit als een eGFR die gelijk is aan 60 ml/min/1,73m^{2}. Omdat de MDRD-formule voor een GFR > 60 ml/min/1,73m^{2} niet voldoende nauwkeurig is, wordt dit door veel laboratoria weergegeven als 'eGFR >60 ml/min/1,73m^{2}' i.p.v. een exacte waarde en krijgen we frequent vals positieve meldingen tijdens het voorschrijven. Een ander nadeel is dat er bij een minderheid van de patiënten de verminderde nierfunctie niet gedetecteerd wordt, omdat bepaalde laboratoria niet werken met een gecodeerde weergave. Dit zijn de 'vals negatieve' meldingen.

<u>Sterktes en zwaktes van de studie</u>

We bespraken reeds dat de audit die werd uitgevoerd door het EMD om onze patiënten met CNI te achterhalen beperkingen heeft, zo konden we achterhalen dat niet elke gedaalde eGFR waarde gedetecteerd werd. Dit heeft voornamelijk een effect op de studiegrootte, dewelke sowieso al een beperking vormt. Een groep van 67 patiënten is te weinig om statistisch significante uitspraken te doen. Bovendien heeft niet elke patiënt van de studiepopulatie nood aan de risicomedicatie, de meerderheid van de patiënten behoeft helemaal geen medicatie. Ook de studieduur zorgt voor een zwakte in dit onderzoek; omdat de masterproef maar over een korte periode loopt, spreken we hier ook maar over een beperkt aantal voorschriften die geanalyseerd kunnen worden. Er moet ook vermeld worden dat het slechts gaat over een beperkte selectie van risicomedicatie waardoor er geen totaalbeeld verkregen wordt van de medicatiedosisaanpassingen.

De interventie die werd toegepast (coderen van zorgelementen) kan beschouwd worden als een zwakke stimulans. Bij de start van de studie werden de verschillende mogelijkheden van het EMD geëxploreerd die de gebruiker zouden kunnen helpen om extra alert te zijn voor een eventuele verminderde nierfunctie. De 'Theramid-i' module (*zie eerder*) is een mogelijkheid maar wel één met een prijskaartje. Bij de andere bestaande modules van het EMD (zoals 'planning', 'aandachtspunten' en 'waarschuwingen') was er geen mogelijkheid tot het vermelden van een verminderde nierfunctie.

De makers van het programma werden gecontacteerd met de vraag of pop-ups haalbaar waren maar dit bleek niet zo te zijn.

Een sterk punt is dat behalve de medicatie die werd voorgeschreven door de huisartsen van de praktijk, ook OTC-medicatie (met vooral oog op paracetamol en NSAID), handgeschreven medicatie (patiënten op huisbezoek en WZC) en medicatie die voorgeschreven werd door andere artsen (specialisten, huisarts van wacht…) geanalyseerd werd om een vollediger beeld te krijgen. Deze informatie verkregen we via de apotheker van de patiënten, indien deze laatsten zijn of haar toestemming gaven.

Suggesties voor verdere optimalisering

Deze masterproef kan een aanzet zijn voor nieuwe projecten.

Tijdens het schrijven van dit project werd duidelijk dat er een grote hoeveelheid informatie beschikbaar is over geneesmiddelen die dosisaanpassingen vereisen, die tegelijkertijd dikwijls op elkaar gebaseerd zijn. Het lijkt zinvol om na te gaan wat de meest haalbare en efficiënte lijst met medicatiedosisaanpassingen is om toe te passen in de praktijk voor patiënten met een verminderde nierfunctie.

In dit project werd de registratie van gecodeerde zorgelementen als een hulpmiddel beschouwd om een betere farmacovigilantie na te streven. Omdat uit deze studie blijkt dat het registreren van U99 ten minste deels bijdraagt aan een betere zorg voor patiënten met CNI én omdat blijkt dat de registratiegraad ervan laag is, kan het interessant zijn om na te denken over mogelijke knelpunten hieromtrent zodat de registratiegraad eerder als een eindpunt of een indicator dan wel als een ‘hulpmiddel’ zou kunnen beschouwd worden.

Kort werd er ingegaan op de taak van de apotheker bij patiënten met nierinsufficiëntie omdat het aangehaalde thema ook een aangelegenheid is die de apotheker toebehoort. Het kan interessant zijn om verder in te gaan op het samenwerkingsverband tussen de verschillende gezondheidsmedewerkers o.a. de huisarts en de apotheker om zo de zorg voor de patiënten met nierinsufficiëntie verder te verbeteren.

Besluit

Gecodeerde registratie van het zorgelement ‘chronische nierinsufficiëntie’ kan wel degelijk bijdragen tot betere farmacovigilantie en dit effect is het duidelijkst te merken bij de klassieke analgetica zoals Paracetamol en de groep van de NSAID’s. Hoewel we met deze codering een vermindering zien van het aantal onaangepaste medicatiedoseringen ligt dit cijfer toch nog (te) hoog. Hieruit blijkt dat het gecodeerd registreren van zorgelementen niet de het enig knelpunt is voor het correcte aanpassing van risicomedicatie. Voorschrijvers moeten meer aandacht schenken bij de keuze en dosering van farmacotherapie bij patiënten met CNI.

In de eigen praktijk werd vooruitgang geboekt; de patiëntenpopulatie met chronische nierinsufficiëntie is nu gekend en deze patiënten kregen allemaal een zorgelement geregistreerd. Het medicatiebeleid heeft ten minste deels vooruitgang geboekt.

Verwijzingen

1. Van Pottelbergh G, Avonts M, Cloetens H, Goossens M, Maes S, Van Heden L et al. Chronische nierinsufficiëntie. Huisartsnu. 2012; 41: p. S1-S24.
2. De Grauw WJC, Kaasjager HAH, Bilo HJG, Faber EF, Flikweert S Gaillard CAJM et al. Landelijke transmurale afpsraak chronische nierschade. Huisarts & Wetenschap. 2009; 52(12): p. 586-597.
3. NHG werkgroep Chronische nierschade. NHG-Standaard Chronische nierschade. 2018; 61(4): p. 50-65.
4. Snively CS, Gutierrez C. Chronic Kidney Disease: Prevention and Treatment of Common Complications. Am Fam Physician. 2004; 70(10): p. 1921-1928.
5. National Kidney Foundation. K/DOQI clinical practice guidelines for chronic kidney disease: evaluation, classification, and stratification. Am J Kidney Dis. 2002; 39(2 suppl 1): p. S1-S266.
6. Nierfunctie en geneesmiddelen. Folia Pharmaceutica. 2010; 37(8): p. 64-67.
7. National Institue for Health and Clinical Excellce (NICE). Chronic kidney disease in adults: assessment and management. NICE clinical guideline. 2015(87).
8. Willems JL, Vervoort G, Wetzels JFM. Meten van de glomerulaire filtratiesnelheid in de prakijk: voorwaarden voor rapportage d.m.v. de MDRD formule. Ned Tijdschrift Klin Chem Labgeneesk. 2006; 31(4): p. 306-311.
9. Capiau A, Delanghe J, Vanmassenhove J, Petrovic J, Vanderlinden L, Spriet I et al. Hoe omgaan met nierfunctieschatters bij dosisaanpassingen van geneesmiddelen bij ouderen met chronische nierinsufficiëntie. Tijdschr. voor Geneeskunde. 2017; 73(17): p. 1029-1035.
10. Van Pottelbergh G, Bartholomeesen S, Buntinx F, Degryse J. The prevalence of chronic kidney disease in a Flemisch primary care morbidity register. Age and Ageing. 2012; 41(2): p. 231-233.
11. Nielen MMJ, Flinterman LE, Kroneman M, Verheij RA. Incidentie en prevalentie van gezondheidsproblemen in de Nederlandse huisartsenpraktijk in 2016.; 2018 [cited 15 02 2018. Available from: https://www.nivel.nl/nl/nzr/incidenties-en-prevalenties.
12. Mertens A, Van Pottelbergh G, De Groote L, Claes K, Spinewine A, Degryse J. Noodzakelijke dosisaanpassingen voor vaak gebruikte medicatie bij patiënten met een gedaalde nierfunctie: een poging om door de bomen het bos te zien. Tijdschr. voor Geneeskunde. 2017; 70(21): p. 1279-1294.
13. Elinder CG, Bárány P, Heimbürger O. The use of Estimated Glomerular Filtration Rate for Dose Adjustment of Medication in the Elderly. Drugs Aging. 2014; 31: p. 493-499.
14. Comité voor de evaluatie van de medische praktijk inzake geneesmiddelen. Het rationeel gebruik van geneesmiddelen bij nierinsufficiëntie. Consensusvergadering RIZIV 27 november 2014.
15. Munar MY, Singh H. Drug dosing adjustment in patients with chronic kidney disease. Am. Fam. Physician. 2007; 75: p. 1487-1496.
16. Wagner LA, Tata AL, Fink JC. Patient safety issues in CKD: core curriculum 2015. Am J Kidney Dis. 2015; 66(1): p. 159-169.
17. Chronische nierinsufficiëntie. Farmaka. 2015 Oktober.

18. Vitalink. [Online]. [cited 2017 10 5. Available from: http://www.vitalink.be/.

19. Zwaenepoel L. De huisapotheker stapt op de tandem met de huisarts. Huisartsnu. 2017; 46(5): p. 201-202.

20. Grouwels D, Seuntjens L, Vanden Bussche P. Dokteren met kwaliteit. 1st ed.: Standaard uitgeverij; 2008.

21. Van Pottelbergh G, Mertens A, Azermai M, Vaes B, Adriaensen W, Matheï Cathy et al. Drug prescription unadapted to the renal function in patients aged 80 years and older. European Journal of General Practice. 2013; p. 1-6.

22. Breton G, Froissart M, Janus N, Launay-Vacher V, Berr C, Tzouria C et al. Inappropriate drug use and mortality in community-dwelling elderly with impaired kidney function - the three-city population-based study. Nephrol Dial Transplant. 2011; 26: p. 2852-2859.

23. Dörks M, Allers K, Schmiemann G, Herget-Rosenthal S, Hoffmann F. Inappropriate Medication in Non-Hospitalized Patients With Renal Insufficiency: A Systematic Review. J Am Geriatr Soc. 2017; 65: p. 853-862.

24. Jones SA, Bhandari S. The prevalence of potentially inappropriate medication prescribing in elderly patiens with chronic kidney disease. Postgrad Med J. 2013; 89: p. 247-250.

25. Vangronsveld K, Dewitte H. Chronische nierinsufficiëntie en het gebruik van het EMD. Huisarts Nu. 2011; 40(4): p. 169-171.

26. Medicatiebewaking met CareConnect. [Online]. [cited 2017 februari 5. Available from: https://www.corilus.be/nl/huisartsen/careconnect/blog/medicatiebewaking-met-careconnect.

27. Bilge G, Sahin G, Unluoglu I, Ipek M, Durde M, Keskin A. Inappropriate use of nonsteroidal anti-inflammatory drugs and other drugs in chronic kidney disease patients without renal replacement therapy. Renal Failure. 2013; 35(6): p. 906-910.

Gebruikte afkortingen

ANI	acute nierinsufficiëntie
ACE-I	angiotensine-converting enzym-inhibitor
BCFI	Belgisch Centrum voor Farmacotherapeutische Informatie
CDLH	Cebam Digital Library for Health
CNI	chronische nierinsufficiëntie
COX-2	cyclo-oxygenase-2
d	dag
DM	Domus Medica
(e)GFR	(estimated) glomerulaire filtratie snelheid
EMD	elektronisch medisch dossier
g	gram
GMD	globaal medisch dossier
HAIO	huisarts in opleiding
ICPC	International Classification of Primary Care
j	jaar
KAVA	Koninklijke Apothekers Vereniging van Antwerpen
KCE	Federaal kenniscentrum voor gezondheidszorg
mg	milligram
MFO	medisch-farmaceutisch overleg
NHG	Nederlandse huisartsen genootschap
NICE	The National Institute for Health and Care Excellence
NKF-KDOQI	National Kidney Foundation – Kidney Disease Outcomes Quality Initiative
NSAID	niet-steroïdale anti-inflammatoire drugs
OTC	over the counter medicatie
PO	praktijkopleider
PPI	protonpompinhibitor
RIZIV	Rijksinstituut voor Ziekte en Invaliditeitsverzekering
u	uur

Dankwoord

Graag wens ik nog enkele mensen te bedanken, in het bijzonder de copromotor Dr. Peter Dieleman voor de begeleiding en input tijdens het volledige proces. Tijdens de verscheidene overlegmomenten werd er steeds met een kritische blik geoordeeld en nuttige feedback gegeven. Bedankt aan de promotor Prof. Dr. Lieve Peremans om me alert te houden voor de deadlines en het kritisch nalezen van de masterproef. Prof. Dr. Jean-Marie Degryse droeg zijn steentje bij door het aanreiken van de reeds geanalyseerde gegevens van de INTEGO-databank. Bedankt aan de praktijkopleiders Dr. Stijn Festraets en Dr. Peter Van Eenoo; initieel voor de brainstormsessies en nadien voor de steun bij dit project en in het algemeen bij het proces van HAIO tot huisarts. Net zoals de andere collega's verdienen ze ook een bedankje voor hun bereidwilligheid om mee te werken aan dit onderzoek.

Bijlagen

Bijlage 1 - studieprotocol

PROTOCOL ETHISCHE COMMISSIE

NAAM STUDENT: HELENA BUYS
NAAM PRAKTIJKOPLEIDER: STIJN FESTRAETS
NAAM CO-PROMOTOR: PETER DIELEMAN
NAAM PROMOTOR: LIEVE PEREMANS
OPLEIDINGSJAAR: 2016-2018

TITEL ONDERZOEK: **KAN SYSTEMATISCHE REGISTRATIE VAN ZORGELEMENTEN ZORGEN VOOR EEN BETERE MEDICATIEBEWAKING BIJ PATIËNTEN MET CHRONISCHE NIERINSUFFICIËNTIE?**

MET DIT KWALITEITSBEVORDEREND PROJECT WILLEN WE IN HET ALGEMEEN DE ZORG VAN PATIËNTEN MET CHRONISCHE NIERINSUFFICIËNTIE (CNI) VERBETEREN. DEZE 'ZORG' IS ECHTER HEEL UITGEBREID. 6 MAANDEN (DE TIJDSPERIODE WAARIN HET PROEFPROJECT DRAAIT) IS TE KORT OM TE BEPALEN OF ER AL DAN NIET EVOLUTIE IS VAN DE NIERFUNCTIE (EGFR). VOLGENS DE HUIDIGE RICHTLIJNEN IS DE BEHANDELING/OPVOLGING HEEL BREED: BEHANDELING VAN CARDIOVASCULAIRE RISICOFACTOREN, GOEDE INDICATIESTELLING VOOR VERWIJZING, IMPLEMENTATIE VAN HET ZORGTRAJECT, REGELMATIGE CONTROLE VAN EGFR EN PROTEÏNURIE,… ALS KWALITEITSINDICATOR VOOR DIT PROJECT KOOS IK VOOR DE ANALYSE VAN HET MEDICATIEVOORSCHRIFT. OOK HET MEDICAMENTEUZE BELEID HEEFT MEERDERE FACETTEN: (1) OPSTART VAN ACE-I IN BEPAALDE SITUATIES (AFHANKELIJK VAN COMORBIDITEITEN), (2) BEWAKING VAN RISICOMEDICATIE EN (3) OPSTART VAN BEHANDELING VAN NIERINSUFFICIËNTIE-COMPLICATIES. CONCREET KIJK IK BIJ DE GESELECTEERDE PATIËNTENPOPULATIE NAAR (2) (BEWAKING VAN RISICOMEDICATIE) OMDAT ER HIER BIJ ELK CONTACT REKENING MEE ZOU MOETEN GEHOUDEN WORDEN.

TIJDENS EEN BRAINSTORMSESSIE MET DE PRAKTIJKOPLEIDER PROBEERDEN WE MOGELIJKE OORZAKEN TE ACHTERHALEN VOOR DE TEKORTKOMINGEN VAN HET RATIONEEL VOORSCHRIJVEN BIJ PATIËNTEN MET CNI. VERSCHILLENDE MOGELIJKE FACTOREN KWAMEN NAAR BOVEN ZOALS GEBREK AAN KENNIS OMTRENT DE RISICOMEDICATIE, PATIËNTEN DIE VAN DE ENE NAAR DE ANDERE ARTS GAAN IN EEN GROEPSPRAKTIJK WAARDOOR DE VOORGESCHIEDENIS VAN DE PATIËNT NIET STEEDS DUIDELIJK IS VOOR DE ARTS,… EEN ANDERE BELANGRIJKE FACTOR LIJKT HET GEBREK AAN HET OPTIMAAL GEBRUIK VAN HET ELEKTRONISCH MEDISCH DOSSIER (EMD WAARONDER HET FORMEEL REGISTREREN VAN DIAGNOSES. OMDAT ZOWEL HET EMD ALS CNI NIET MEER WEG TE DENKEN ZIJN UIT DE HUISARTSENPRAKTIJK BESLOOT IK HIER IETS MEE TE DOEN, EEN EXPLORATIE VAN DE MOGELIJKHEDEN VAN HET MEDISCH DOSSIER HOORDE HIER DAN OOK BIJ. IN ONZE PRAKTIJK WORDT GEWERKT MET CARE CONNECT EN DIT ZAL DAN OOK HET MEDISCH PROGRAMMA ZIJN WAARVAN UITGEGAAN WORDT IN DEZE MASTERPROEF.

IN DE LITERATUUR WORDT ENERZIJDS GEZOCHT NAAR KNELPUNTEN VAN HET CORRECTE MEDICATIEVOORSCHRIFT BIJ CNI, KNELPUNTEN VAN CORRECT EMD-GEBRUIK (MEER BEPAALD HET CODEREN VAN ICPC-CODES). ANDERZIJDS GAAN WE NA WELKE MEDICATIE BEHOORT TOT DE HOGE-RISICO MEDICATIE BIJ PATIËNTEN MET CNI EN WELKE DUS EXTRA VOORZICHTIGHEID VEREISEN. SPECIFIEK KIJKEN WE NAAR MEDICATIE MET ONGEWENSTE EN/OF SCHADELIJKE EFFECTEN (ADVERSE DRUG EFFECTS 'ADR'). HIERVAN TRACHTEN WE EEN BEPERKTE LIJST SAMEN TE STELLEN (TIENTAL GENEESMIDDELEN) DIE VEELVULDIG IN DE HUISARTSENPRAKTIJK VOORGESCHREVEN WORDEN.

ALS EERSTE STAP ZAL ER EEN PATIËNTENPOPULATIE AFGEBAKEND WORDEN. DEZE SELECTIE ZAL GEBEUREN A.D.H.V.

DE EGFR WAARDE (< 60 ML/MIN/1.73M²) VIA DE LABOWAARDEN IN HET DOSSIER. ANDERE VEREISTEN ZIJN: GMD-HOUDER VAN DE PRAKTIJK EN LEEFTIJD > 18 JAAR. VERVOLGENS WORDT ER MANUEEL IN DE PATIËNTENDOSSIERS NAGEGAAN OF DE GEDAALDE NIERFUNCTIE MINSTENS TWEE KEER BEVESTIGD WERD MET 3 MAANDEN TUSSENTIJD. ZO BEKOMEN WE ONZE PATIËNTEN MET DIAGNOSE CNI.

UIT HET DOSSIER HALEN WE ENERZIJDS EEN REEKS EPIDEMIOLOGISCHE GEGEVENS: GESLACHT, LEEFTIJD, STADIUM CNI, ICPC CODE. WE ANALYSEREN UITERAARD OOK HET MEDICATIESCHEMA OM TE BEOORDELEN IN WELKE MATE DIT AANGEPAST IS AAN DE NIERFUNCTIE. OM DIT PRAKTISCH HAALBAAR TE MAKEN WERKEN WE ALLEEN MET DE MEEST VOORGESCHREVEN MEDICATIE IN DE HUISARTSENPRAKTIJK (ZORGVULDIG UITGEKOZEN A.D.H.V. DE LITERATUUR). ZO KRIJGEN WE EEN IDEE VAN DE SITUATIE IN DE EIGEN PRAKTIJK.

NU KUNNEN WE BEGINNEN MET EEN INTERVENTIE TOE TE PASSEN NAMELIJK: HET CODEREN VAN U99 CNI. DE MAANDEN HIEROP ZAL ELKE ARTS VAN DE GROEPSPRAKTIJK BIJ ELKE PATIËNT IN EEN OOGOPSLAG KUNNEN ZIEN OF DE PATIËNT DIE OP CONSULTATIE KOMT LIJDT AAN CNI. A.D.H.V. DIT REGISTREREN IN COMBINATIE MET ALERT MAKEN VAN RISICOMEDICATIE IN DE PRAKTIJK HOPEN WE OP EEN BETER VOORSCHRIFT GEDRAG. DIT ZAL OPNIEUW GEMETEN WORDEN (OP DEZELFDE MANIER ALS VÓÓR DE INTERVENTIE). HET GEREGISTREERD CODEREN WORDT IN DEZE STUDIE NIET ALS EINDPUNT BESCHOUWD, WEL ALS EEN HULPMIDDEL OM HET BEOOGDE DOEL (VERBETERING VAN HET MEDICATIE-VOORSCHRIFT) TE BEREIKEN. BIJKOMEND ZAL DE HAIO DEZE PERIODE WERKEN MET DE MEDICATIEMODULE WAARBIJ HET EMD ZELF EEN WAARSCHUWING GEEFT VAN DE GEDAALDE NIERFUNCTIE BIJ HET VOORSCHRIJVEN VAN RISICOMEDICATIE.

VOOR DE PATIËNTEN IS ER GEEN RISICO AAN VERBONDEN GEZIEN HET GAAT OM HET TOEPASSEN VAN BESTAANDE RICHTLIJNEN. INTEGENDEEL DE PATIËNT HAALT ER VOORDEEL UIT DOOR DE BEOOGDE OPTIMALISATIE VAN ZIJN/HAAR MEDICATIESCHEMA.

VOOR DIT ONDERZOEK WORDT ER AAN DE PATIËNTEN NIET EXPLICIET TOESTEMMING GEVRAAGD (EN DUS INFORMATIE VERSCHAFT) OMDAT HET RAADPLEGEN VAN PATIËNTENGEGEVENS SAMENHANGT MET HET GLOBAAL MEDISCHE DOSSIER. ENKEL PATIËNTEN WAARVAN DE GMD-HOUDER IN DEZE HUISARTSENPRAKTIJK HOORT WORDEN ONDERGEBRACHT IN DE STUDIE.

PLANNING (HIER KUNNEN VERANDERINGEN IN ONTSTAAN NAARMATE HET PROCES VORDERT):

- MAART-MEI 2017: ANALYSE PATIËNTENDOSSIERS EN VOORSCHRIFTGEDRAG ANALYSEREN
- JUNI 2017: REGISTREREN ICPC
- JUNI/JULI-DECEMBER 2017: ONDERZOEKSPROJECT
- JANUARI-FEBRUARI 2018: ANALYSE VOORSCHRIFTGEDRAG + VERGELIJKEN MET EERSTE ANALYSE
- MAART 2018: RESULTATEN EN DISCUSSIE

Bijlage 2 - gunstig advies van het Ethisch Comité

UZA
UZA / Wilrijkstraat 10 / 2650 Edegem
Postadres: Drie Eikenstraat 655
Tel +32 3 821 30 00
www.uza.be / BE0874.619.809

Universiteit Antwerpen
ETHISCH COMITE

Prof. dr. L. Peremans
UA
Huisartsgeneeskunde
Universiteitsplein 1
2610 Wilrijk

VOORZITTER
Prof. dr. Patrick Cras

SECRETARIAAT
tel: 03 821 39 97

Kan systematische registratie van zorgelementen zorgen voor een betere medicatiebewaking bij patiënten met chronische nierinsufficiëntie? (Manama huisartsgeneesk Helena Buys)

Belgisch Registratienummer: B300201732227

Datum	ons kenmerk	contactpersoon
10/04/2017	17/13/175	Annelies Van Looy Anniek Leeraart Marleen Bolens ethisch.comite@uza.be

DEFINITIEF GUNSTIG ADVIES

Geachte Collega,

Het Ethisch Comité van het Universitair Ziekenhuis Antwerpen en de Universiteit Antwerpen bevestigt dat bovenvermelde studie voldoet aan de criteria gesteld in de wet van 7 mei 2004 en geeft een gunstig advies dd. 10/04/2017.

De volgende bijlagen werden volgens de ICH GCP richtlijnen door het Ethisch Comité goedgekeurd:

- CV onderzoeker
  Helena Buys
- Protocol dd. 1/03/2017
  Versie 1

Tenslotte verzoeken wij u ons volgende data te melden:
-Startdatum inclusie patiënten
-Datum waarop de studie wordt afgesloten en de reden hiervoor:
  o Nooit opgestart
  o Vroegtijdig stopgezet
  o Einde studie

Met vriendelijke groeten.

Prof. dr. P. Cras
Voorzitter Ethisch Comité

Cc: FAGG - Research & Development Department, Victor Hortaplein 40, bus 40 - 1060 Brussel
Prof. dr. R. Remmen, UA - Huisartsgeneeskunde, Universiteitsplein 1 - 2610 Wilrijk
Dr. H. Buys, NVT, Oude Brusselsestraat 1-1 - 2800 Mechelen

MESH-termen	Aantal resultaten	Filters	Relevante artikels	'Similar articles'
RENAL INSUFFICIENCY + **MEDICATION ERRORS**	158 71	○ Full text ○ 10 years ○ Human/19+ ○ English/Dutch	○ **Inappropriate Medication in Non-Hospitalized Patients With Renal Insufficiency: A Systematic Review (2017)** ○ Use of renal risk drugs in patients with renal impairment (2015) ○ **Drug Dosing Adjustments in Patients with Chronic Kidney Disease (2007**) ○ Drug prescribing in Kidney Disease: can't we do better? (2014) ○ **Inappropriate use of nonsteroidal anti-inflammatory drugs and other drugs in chronic kidney disease patients without renal replacement therapy (2013)** ○ Management of drug toxicity in patients with renal insufficiency (2010) ○ Medication safety and chronic kidney disease in older adults prescribed metformin: a cross sectional analysis (2014) ○ Reducing Prescribing Errors Through Creatinine Clearance Alert Redesign (2015) ○ Understandig physican's behavior toward alerts about nephrotoxic medication in outpatients: a cross-sectional analysis (2014) ○ **Patient safety issues in CKD: core curriculum 2015 (2015)**	○ Improving Prescribing Safety in Patients with Renal Insufficiency in the Ambulatory Setting: The Drug Renal Alert Pharmacy (DRAP) Program (2011) ○ Pharmacokinetics and dosage adjustment in patients with renal dysfunction (2009) ○ Overrides of medication-related clinical decision support alerts in outpatients (2014) ○ Drug Therapy in Patients With Chronic Renal Failure (2010) ○ Drug prescriptions unadapted to the renal function in patients aged 80 years and older (2013) ○ Drug Dosing Guidelines in Patients With Renal Failure (1992) ○ Detectie van ongeschikt medicatiegebruik bij ouderen (2012) ○ Appropriately Assessing Renal Function For Drug Dosing (2010) ○ A Trial of Automated Decision Support Alerts for Contraindicated Medications Using Computerized Physician Order Entry (2005) ○ **The Burden of Nephrotoxic Drug Prescriptions in Patients with Chronic Kidney Disease: A Retrospective Population-Based Study in Southern Italy (2014)**
RENAL INSUFFICIENCY, CHRONIC + **INAPPROPRIATE PRESCRIBING**	27	○ Full text ○ 10 years ○ Human/19+	○ **Inappropriate drug use and mortality in community-dwelling elderly with impaired kidney function – the three-city population-based study (2011)** ○ Potentially inappropriate medication in elderly patients with chronic renal disease - is it a problem? (2013) ○ **The prevalence of potentially inappropriate medication prescribing in elderly patients with chronic kidney disease (2013)**	○ **The Use of Estimated Glomerular Filtration Rate for Dose Adjustment of Medications in the Elderly (2014)** ○ Pharmacokinetics and dosage adjustment in patients with renal dysfunction (2009)

Bijlage 4 - medicatiedosisaanpassingen voor patiënten met een gedaalde nierfunctie (12)

ANALGETICA	Effect	eGFR 50-30	eGFR 30-10	eGFR <10
Paracetamol	verdere nierfunctie-achteruitgang (nefrotoxisch bij langdurig gebruik van hoge doseringen)	- 500 mg 3x/d - minstens 6u interval		
NSAID	acute nierschade	- voorkeur conventionele NSAID: o Ibuprofen: max 2,4 g/d o Diclofenac 25-75 mg/d o Naproxen: max 1 g/d - combineer geen verschillende NSAID's	- te vermijden - alleen kortdurend + *voorafgaandelijk en een week na de start controle van de nierfunctie*	contra-indicatie
Tramadol	bijwerkingen (verlenging $T_{1/2}$)	- max 400 mg/d in 3-4 giften	- max 2-3 x per dag - vertraagde vrijstelling: max 200 mg/d	- dosis halveren - 8u interval

ANTIMICROBIËLE MIDDELEN	Effect	eGFR 50-30	eGFR 30-10	eGFR <10
Amoxicilline	bijwerkingen	*bij langdurig gebruik regelmatig controle nierfunctie*	- 500 mg 3x/d OF - 1000 mg 2x/d	- 250 mg 3x/d OF - 500 mg 2x/d
Amoxicilline/ clavulaanzuur	bijwerkingen	*bij langdurig gebruik regelmatig controle nierfunctie*	- 500/125 mg 2x/d	- 500/125 mg 1x/d OF - ½ 500/125 mg 2x/d
Ciprofloxacine	bijwerkingen	- max 1000 mg/d - 12u interval	- max 500 mg/d - 12u interval	- max 500 mg/d - 24u interval
Nitrofurantoïne	toxische neuropathie (cumulatie)	- contra-indicatie - *alternatief: Trimethoprim* o *d 1-3: normale dosis* o *vanaf d 4: halve dosis*	contra-indicatie	contra-indicatie
Aciclovir	bijwerkingen	geen dosisaanpassing	- 800 mg 3x/d	- 800 mg 2x/d

ANTI-JICHT	Effect	eGFR 50-30	eGFR 30-10	eGFR <10
Allopurinol	toxische bijwerkingen	- max 200 mg/d	- max 100 mg/d	contra-indicatie
Colchicine	toxische bijwerkingen	- max 0,5 mg/d *- max 3 mg/aanval*	- max 0,25 mg/d *- max 1,5 mg/aanval*	contra-indicatie

ANTI-HISTAMINICA	Effect	eGFR 50-30	eGFR 30-10	eGFR <10
(Levo)cetirizine	bijwerkingen	- halveer de dosis: o Cetirizine 5 mg/d o Levocetirizine 2,5 mg/d - *alternatief: omschakelen naar (Des)loratidine*		

ORALE ANTIDIABETICA	Effect	eGFR 50-30	eGFR 30-10	eGFR <10
Metformine	Lactaatacidose (cumulatie)	- startdosis 2 x 500 mg/d *- controle nierfunctie 2-4 x/j* *- stop voor ingreep of toediening contraststof en 1* *- 2 d herstarten bij uitsluiten acidose en/of NI*	contra-indicatie	contra-indicatie

Bijlage 5 - analyse van het medicatievoorschrift

	Aantal keer voorgeschreven vóór registratie (aantal medicatiefouten)			Aantal keer voorgeschreven na registratie (aantal medicatiefouten)		
	50-30 ml/min/1,73m²	30-10 ml/min/1,73m²	< 10 ml/min/1,73m²	50-30 ml/min/1,73m²	30-10 ml/min/1,73m²	< 10 ml/min/1,73m²
Paracetamol	17 (14)	1 (1)	/	23 (8)	3 (0)	/
NSAID	8 (5)	1 (1)	/	8 (0)	2 (0)	/
Tramadol	5 (0)	/	/	6 (0)	/	/
Amoxicilline	geen dosisaanpassing	/	/	geen dosisaanpassing	2 (2)	/
Amoxicilline/ clavulaanzuur	geen dosisaanpassing	/	/	geen dosisaanpassing	2 (1)	/
Ciprofloxacine	geen dosisaanpassing	1 (1)	/	geen dosisaanpassing	/	/
Nitrofurantoïne	3 (1)	/	/	4 (4)	/	/
Acyclovir	geen dosisaanpassing	/	/	geen dosisaanpassing	/	/
Allopurinol	7 (2)	3 (1)	/	5 (1)	4 (2)	/
Colchicine	2 (2)	/	/	2 (0)	/	/
Cetirizine	2 (2)	/	/	2 (2)	1 (0)	/
Levocetirizine	1 (1)	1 (1)	1 (1)	1 (1)	1 (1)	1 (0)
Metformine	2 (2)	2 (2)	/	2 (0)	2 (1)	/