

**Elektronisch voorschrijfsysteem en signalering voor  
interacties op de HIV-polikliniek  
van het Erasmus MC**

Afstudeerscriptie Master Zorgmanagement

Afstudeerbegeleider: Dr. J. Aarts

Meelezer: Dr. M. De Mul

Student: Abdelilah el Barzouhi

Juni 2010

## **Samenvatting Nederlands**

Binnen de HIV (Human Immunodeficiency Virus)-polikliniek van het Erasmus MC in Rotterdam maken HIV-specialisten gebruik van het elektronisch voorschrijfsysteem Medicatie/EVS. Dit systeem genereert waarschuwingssignalen als onder andere sprake is van geneesmiddelen interacties. Geneesmiddeleninteracties komen binnen een HIV-polikliniek veel voor met mogelijk negatieve gevolgen voor de patiënt. De vraag die in deze scriptie centraal staat is hoe HIV-specialisten reageren op waarschuwingssignalen voor interacties in het licht van het feit dat zij zich bewust zijn van zowel de gewenste effecten als de mogelijk negatieve gevolgen van de cocktail van geneesmiddelen die zij aan HIV-patiënten voorschrijven.

Uit onderzoek blijkt dat medicijninteracties een belangrijke factor zijn voor het falen van een HIV-medicatie regime waarmee het belang van adequate HIV-medicatie spiegels wordt onderstreept. Uit onderzoek blijkt ook dat als een ondersteunend systeem te veel signalen genereert die niet relevant zijn voor de patiënt, de kans bestaat op signaalmoeheid met als gevolg dat artsen niet alleen de onbelangrijke maar ook de belangrijke waarschuwingssignalen wegklikken zonder de juiste actie te ondernemen. Waarschuwingssignalen voor geneesmiddeleninteracties worden het meest weggeklikt.

Om te onderzoeken hoe HIV-specialisten reageren op waarschuwingssignalen voor interacties zijn er in dit onderzoek interviews gehouden onder medisch HIV-specialisten op de HIV-polikliniek van het Erasmus MC waar Medicatie/EVS al enkele jaren als elektronisch voorschrijfsysteem wordt gebruikt. Naast open en gesloten vragen kregen de medisch HIV-specialisten ook casuïstiek voorgelegd waarin sprake was van interactie tussen HIV-geneesmiddelen en co-medicatie die voor een bepaalde medische indicatie moest worden voorgeschreven.

In totaal zijn er 9 van de 9 werkzame medisch HIV-specialisten op het Erasmus MC geïnterviewd (respons 100%). De medisch HIV-specialisten gaven aan in hun dagelijkse praktijk vaak te maken te hebben met medicijninteracties en daar over het algemeen vaak voor te worden gewaarschuwd. Tijdens het voorschrijven van co-medicatie maakt de HIV-specialist continue een afweging tussen de effectiviteit van de co-medicatie en de invloed van de co-medicatie op de voorgeschreven HIV-middelen, waarbij HIV-specialisten de spiegels van de HIV-medicatie zo goed mogelijk willen houden om resistentie van het HIV-virus te voorkomen. De HIV-specialisten gaven aan standaard hun polikliniek voor te bereiden

waarbij ze aan de hand van de eigen kennis en andere kennisbronnen (buiten Medicatie/EVS) uitzoeken of er interacties zijn tussen de HIV-medicatie en de co-medicatie die ze willen voorschrijven en hoe relevant deze interacties zijn. HIV-specialisten vinden andere bronnen interacties beter nuanceren, omdat zij naar het oordeel van de HIV-specialisten beter aansluiten op de praktijk van HIV-medicatie en zij ook weten dat ze volgens de laatste inzichten advies geven. Een doorklikmogelijkheid naar achtergrondinformatie en de datum van de laatste update zouden daarom tot een verbetering van het vertrouwen in het systeem bij de artsen kunnen leiden. Medicatie/EVS gradeert op dit moment ook niet de klinische relevantie van de interacties, terwijl andere kennisbronnen dat wel doen. De HIV-specialisten zouden graag willen zien dat Medicatie/EVS in de toekomst ook de klinische relevantie van de interacties aangeeft.

De specialisten gaven aan dat de waarschuwingssignalen vaak tot zeer vaak informatie over interacties geven die ze al weten. Desondanks bekijkt men de alerts van Medicatie/EVS nog wel als extra check vanwege de grote invloed die interacties kunnen hebben op de HIV-behandeling en daarmee voor de patiënt. Een signaal wegklikken zonder deze niet minstens vluchtig te hebben gelezen doen de artsen dus vrijwel niet. Men gaat de alerts nauwkeuriger lezen naarmate het signaal onbekender is, onverwachts verschijnt, in geval patiënt ook andere co-medicatie en/of lever- en nierfunctiestoornissen heeft en de duur van de behandeling met de co-medicatie lang is. Deze factoren onderstrepen nogmaals het belang dat de HIV-specialisten hechten aan optimale HIV-medicatie spiegels. Medicatie/EVS heeft hierin een rol als final check in het voorkomen van medicatiefouten.

## **Summary**

Medical HIV (Human Immunodeficiency Virus) specialists use the electronic prescription system Medicatie/EVS in the HIV-outpatient clinic of the Erasmus Medical Centre in Rotterdam. This system generates alerts including drug-drug interactions. Drug-drug interactions are common within an HIV-outpatient clinic and they could have potential negative consequences for the patient. The central question in this thesis is how HIV specialists respond to alerts in case of drug-drug interactions in the light of the fact that they are aware of both the desired effects and the possible adverse effects of the cocktail of drugs they prescribe to HIV patients.

Research shows that drug-drug interactions are an important factor in the failure of an HIV medication regimen emphasizing the importance of adequate HIV drug levels. Research also shows that when the system generates too many alerts that are not relevant to the patient, the probability exists that this may lead to alert fatigue which could cause physicians to override both important and unimportant alerts without the appropriate action. Warnings of drug-drug interactions are most overridden

To investigate how HIV specialists respond to alerts of interactions medical HIV specialists were interviewed at the HIV outpatient clinic of the Erasmus MC where Medicatie/EVS has been used as an electronic prescribing system for several years. Besides open and closed questions cases were presented to the medical HIV specialists. In these cases there was interaction between the HIV medication and the co-medication that should be prescribed for a certain medical indication.

In total 9 of the 9 HIV-employed medical specialists of the Erasmus MC (response rate 100%) were interviewed. The medical HIV specialists indicated to deal a lot with drug-drug interactions in their daily practice and to be often warned of interactions. During the prescription of concomitant drugs, HIV physicians balance the effectiveness of these concomitant drugs and their influence on the levels of HIV drug levels. The HIV-specialists want to sustain adequate HIV drug levels to prevent resistance of the HIV virus. HIV specialists indicated to prepare their outpatient clinic and to use their own knowledge and other sources of knowledge to determine if there are interactions between HIV drugs and the concomitant drugs they want to prescribe and how relevant these interactions are. HIV specialists believe that other sources of knowledge nuance the interactions better than Medicatie/EVS does, because in their opinion other sources are specific for HIV drugs. They

are also confident that these sources of knowledge give advice following the latest insights. Links to supporting evidence and the date of the last update would therefore strengthen the confidence of physicians in the system. Medicatie/EVS does also not grade the clinical relevance of the interactions, while other sources of knowledge do. HIV specialists would like to see Medicatie/EVS to do this also in the future.

The specialists indicated that the system often gives information about interactions they already know. Nevertheless, the specialists still pay attention to the alerts of Medicatie/EVS as an extra check because of the great influence that interactions may have on the HIV treatment and thus for the patient. So the specialists rarely click a signal away without at least briefly checking. HIV-specialists read alerts more carefully when the signal is less familiar to them, appears unexpectedly, in the case the patient uses other co-medication and/or has hepatic and renal impairment, and the duration of treatment with the co-medication is long. These factors reaffirm the importance HIV specialists attach to optimal HIV drug levels. Medicatie/EVS serves as a final check in preventing medication errors.

## **Inhoudsopgave**

Samenvatting Nederlands.....	2-3
Summary.....	4-5
Inhoudsopgave.....	6
Hoofdstuk 1 - Inleiding.....	7
Hoofdstuk 2 – Theoretisch kader.....	8-11
§2.1 HIV-polikliniek en HIV-geneesmiddelen interacties.....	8-9
§2.2 Probleem van signalering .....	9-10
§2.3 Effecten van doorenteren.....	10-11
§2.4 Factoren geassocieerd met doorenteren.....	11
§2.5 Hoofdvraag.....	11
§2.6 Deelvragen.....	11
Hoofdstuk 3 – Methoden van onderzoek.....	12-15
§3.1 Plaats onderzoek.....	12-13
§3.2 Onderzoeksdesign.....	13
§3.3 Methode interview.....	13-15
§3.4 Data analyse.....	15
Hoofdstuk 4 - Resultaten.....	16-23
§4.1 Hoe zien HIV-specialisten het systeem in het licht van de eigen kennis en de andere kennisbronnen?.....	16-18
§4.2 Hoe vaak hebben HIV-specialisten te maken met medicijninteracties op de HIV-polikliniek?.....	18-19
§4.3 Welke redenen noemt men voor het bekijken van alerts voor interacties?.....	20-20
§4.4: Wat zijn over het algemeen redenen voor HIV-specialisten om een signaal weg te klikken? .....	20-23
Hoofdstuk 5 - Discussie.....	24-29
Discussie.....	24-27
Sterkten en beperkingen van het onderzoek.....	28
Conclusie.....	29
Hoofdstuk 6 - Aanbevelingen.....	30-31
Referenties.....	32-34
Bijlage.....	35-49

## **Hoofdstuk 1 – Inleiding**

Binnen de HIV (Human Immunodeficiency Virus)-polikliniek van het Erasmus MC maken HIV-specialisten gebruik van een elektronisch voorschrijfsysteem op de computer. Een elektronisch voorschrijfsysteem op de computer is een belangrijke maatregel van de afgelopen jaren om medicatiefouten te voorkomen.<sup>1</sup> Zowel bij het voorschrijven, als bij het verstrekken en toedienen of innemen van geneesmiddelen kunnen fouten optreden.<sup>2,3</sup> Dit worden, ongeacht of er negatieve gevolgen aan verbonden zijn, medicatiefouten genoemd.<sup>4</sup> Een elektronisch voorschrijfsysteem voorkomt medicatiefouten door onleesbare, onvolledige recepten doordat zo een elektronisch voorschrijfsysteem alleen leesbare recepten print als de arts alle benodigde gegevens heeft ingevoerd.

Op de HIV-polikliniek ondersteunt het elektronisch voorschrijfsysteem de HIV-specialist ook in het voorschrijfproces door het genereren van adviezen, medicatiebewakingsignalen en herinneringen.<sup>1</sup> Deze signalen hebben als doel om medicatiefouten te verminderen en daarmee de patiëntveiligheid te vergroten.<sup>5-8</sup> Waarschuwingssignalen worden onder andere gegenereerd als sprake is van geneesmiddelen interacties. Binnen een HIV-polikliniek komen geneesmiddeleninteracties veel voor, omdat HIV altijd met meerdere geneesmiddelen wordt behandeld<sup>9</sup> en HIV-geneesmiddelen met elkaar<sup>10</sup> en met andere medicatie interacties kunnen vertonen met mogelijk negatieve gevolgen voor de patiënt.<sup>11,12</sup> De vraag die in deze scriptie centraal staat is hoe HIV-specialisten reageren op waarschuwingssignalen voor interacties in het licht van het feit dat zij zich bewust zijn van zowel de gewenste effecten als de mogelijk negatieve gevolgen van de cocktail van geneesmiddelen die zij aan HIV-patiënten voorschrijven.

## **Hoofdstuk 2 – Theoretisch kader**

### **§2.1 HIV-polikliniek en HIV-geneesmiddelen interacties**

HIV-patiënten worden altijd met meerdere geneesmiddelen behandeld om resistentie van het HIV-virus te voorkomen.<sup>9</sup> Een HIV-patiënt dient na start van antiretrovirale therapie deze medicijnen levenslang in te blijven nemen.<sup>13</sup> Niet elke patiënt begint direct met antiretrovirale therapie wanneer wordt vastgesteld dat hij of zij HIV-positief is. Een patiënt begint met levenslang medicatie innemen wanneer de arts in overleg met de patiënt daartoe besluit (veelal als het aantal CD4 cellen [belangrijke cellen binnen het immuunsysteem] daalt onder de 350 per mm<sup>3</sup>).<sup>9</sup>

Er zijn binnen de HIV-middelen drie grote groepen medicijnen te onderscheiden: nucleoside reverse transcriptase inhibitors (NRTI's), non nucleoside reverse transcriptase inhibitors (NNRTI's) en protease inhibitors (PI's).<sup>9</sup> Het standaard regime is vaak twee middelen uit de groep NRTI's met één middel uit de groep NNRTI's of de groep PI's.<sup>9</sup> NNRTI's (Non nucleoside reverse transcriptase inhibitors) en PI's (protease inhibitors) worden beiden gemetaboliseerd door het cytochrome P-450 (CYP450) enzym systeem.<sup>14</sup> NNRTI's en PI's kunnen zowel de activiteit van CYP450 enzymen remmen als induceren, waardoor de eliminatie van andere geneesmiddelen die ook gemetaboliseerd worden door dit enzym systeem veranderd wordt, hetgeen kan leiden tot significante medicijn interacties.<sup>11, 12</sup> Dit geeft als resultaat dat sommige geneesmiddelen gecontraïndiceerd zijn of dosis aanpassing nodig hebben als ze tegelijk met HIV-geneesmiddelen worden voorgeschreven.<sup>14, 15</sup> Maar ook vertonen HIV-geneesmiddelen onderling met elkaar interacties.<sup>10</sup>

Door interactie met co-medicatie kunnen de spiegels van HIV-medicijnen stijgen, hetgeen gepaard kan gaan met meer bijwerkingen, waardoor de therapietrouw van patiënten kan gaan dalen als dit te lang aanhoudt.<sup>9, 16</sup> Studies hebben aangetoond dat de therapietrouw gecorreleerd is met de mate van virale suppressie van het HIV-virus.<sup>17, 18</sup> Optimale virale suppressie is nodig om resistentie van het HIV virus te voorkomen.<sup>19</sup> Door interactie met co-medicatie kunnen de HIV-medicatie spiegels ook dalen, waardoor de virale suppressie direct in gevaar komt en op deze manier het HIV-virus ook resistent kan worden.<sup>19, 20</sup> Uit de literatuur blijkt ook dat medicijninteracties een belangrijke factor zijn voor het falen van een HIV-medicatie regime.<sup>21, 22</sup> Daarnaast kunnen HIV geneesmiddelen op de korte en lange termijn met significante toxiciteit gepaard gaan, waardoor er altijd bij de keuze van de HIV-geneesmiddelen een balans moet zijn tussen de effectiviteit van de HIV-geneesmiddelen



(lange termijn suppressie van het HIV-virus) en de korte en lange termijn toxiciteit (co morbiditeit ten gevolge van de HIV medicatie).<sup>23</sup>

Artsen wegen altijd de voordelen van het voorschrijven van een bepaald medicijn op tegen de kans op mogelijk schadelijke gevolgen ten gevolge van het voorgeschreven medicijn, omdat bijna alle medicijnen mogelijke bijwerkingen hebben naast de potentiële voordelen.<sup>24</sup> Daarnaast moet je als arts ook rekening houden met andere factoren, zoals lever- en nierfunctiestoornissen die gepaard kunnen gaan met verminderde eliminatie van medicijnen.<sup>25-27</sup>

Binnen een HIV-polikliniek in een ziekenhuis is de tijd per consult beperkt. Uit de literatuur blijkt dat het gebrek aan tijd een belangrijke reden kan zijn voor het weggelijken van waarschuwingssignalen zonder de juiste actie te ondernemen.<sup>3, 28, 29</sup> Daarnaast zijn op de dag van de polikliniek de labuitslagen en andere onderzoeken van de desbetreffende patiënten vaak al binnen en heeft de arts dus al na kunnen denken over de medicatie die hij of zij eventueel wil voorschrijven (inclusief eventuele geneesmiddeleninteracties) aan de patiënt.

Vanwege het feit dat bij HIV-patiënten er sprake is van polyfarmacie met veel interactie mogelijkheden, mogelijke toxiciteit (zowel van de HIV-medicatie als de co-medicatie) en het grote belang van adequate HIV-medicatie spiegels om resistentie van het HIV-virus te voorkomen, is het interessant hoe medisch HIV-specialisten reageren op waarschuwingssignalen voor interacties op een HIV-polikliniek waar de factor tijd ook een rol speelt. Er kunnen nu immers significante problemen ontstaan als er niet adequaat aandacht wordt geschonken aan geneesmiddeleninteracties.

## **§2.2 Probleem van signalering**

Het elektronisch voorschriftsysteem is primair als middel bedoeld om de patiëntveiligheid te vergroten. Als het systeem echter te veel signalen genereert die niet relevant zijn voor de patiënt, bestaat de kans op signaalmoeheid. Signaalmoeheid is het resultaat van te veel waarschuwingssignalen die te veel tijd en energie kosten, waardoor artsen niet alleen de onbelangrijke maar ook de belangrijke signalen doorenteren (wegklikken) zonder de juiste actie te ondernemen.<sup>3, 30, 31</sup> Op die manier wordt met de medicatiebewakingsignalen het beoogde veiligheidseffect niet (volledig) gehaald. Benadrukt dient te worden dat het beoogde veiligheidseffect dus alleen niet wordt gehaald als de artsen door signaalmoeheid naast de onbelangrijke ook de belangrijke signalen doorenteren zonder adequate actie te ondernemen.

Uit de literatuur blijkt dat behalve voor ernstige waarschuwingen voor overdoseringen, die in 27% van de gevallen worden doorgeenterd, veiligheidswaarschuwingen in 49 tot 96%

van de gevallen worden doorgeenterd.<sup>3, 29, 32-39</sup> Waarschuwingssignalen voor interacties tussen geneesmiddelen worden het meest doorgeenterd.<sup>3, 40</sup> Het doorenteren van waarschuwingssignalen hoeft niet per definitie te resulteren in een negatieve bijwerking van het medicijn.<sup>3</sup> Er kunnen immers gerechtvaardigde redenen zijn om signalen door te enteren, bijvoorbeeld wanneer de voordelen van een medicijncombinatie zwaarder wegen dan de mogelijke nadelen of potentiële bijwerkingen goed gemonitord kunnen worden.<sup>38</sup> Of dat er sprake is van klinisch insignificante waarschuwingen, al eerder in het verleden gebleken is dat patiënt de desbetreffende dosis verdraagt, of dat een alternatief voor het voorgeschreven medicijn ontbreekt.<sup>38</sup> Het is dus alleen zo dat ongerechtvaardigde doorentering een probleem vormt voor de patiëntveiligheid.<sup>3</sup>

Informatieve waarschuwingssignalen die vaak verschijnen, kunnen ook resulteren in een leereffect bij artsen.<sup>41</sup> In een studie met een geautomatiseerd waarschuwingssignaal voor meer dan 2000 medicijncombinaties, bleek dat artsen die meer tijd in de kliniek doorbrachten (gebruik makend van het elektronisch voorschrijfsysteem) meer medicijncombinaties herkenden die interacties met elkaar vertonen of gecontraïndiceerd zijn. Dit suggereert een leereffect<sup>30</sup> wat kan betekenen dat artsen signalen mogelijk vaker doorenteren wanneer ze door hun ervaring herkennen of de gegenereerde waarschuwingssignalen relevant zijn.

### **§2.3 Effecten van doorenteren**

Het directe schadelijke effect van het doorenteren van waarschuwingssignalen is dat de patiënt uiteindelijk bijwerkingen kan krijgen van de medicijnen. In studies zijn bijwerkingen gevonden in 2,3, 2,5 en 6% van de doorgeenterde signalen, waarbij in deze studies in respectievelijk 57, 90 en 80% van de gevallen werd doorgeenterd.<sup>3, 34, 38, 39</sup> Te veel doorenteren kan ook indirect de patiëntveiligheid in gevaar brengen.<sup>3</sup> Te veel signalen met te lage specificiteit en sensitiviteit kan ervoor zorgen dat artsen ook belangrijke signalen gaan doorenteren. Men spreekt van lage specificiteit als de signalen niet zijn toegesneden op de patiënt, bijvoorbeeld als bij een geneesmiddel dat aan een oudere man wordt voorgeschreven een signaal komt dat het geneesmiddel niet mag worden voorgeschreven aan kinderen onder de zes maanden.<sup>3</sup> Bij een lage specificiteit krijgt de arts dus zoveel onbelangrijke signalen dat hij de signalen die wel belangrijk zijn over het hoofd kan gaan zien. Bij een lage sensitiviteit ontbreken waarschuwingssignalen in gevaarlijke situaties, bijvoorbeeld wanneer een middel in combinatie met een ander middel levensgevaarlijke ritmestoornissen kan veroorzaken maar er geen waarschuwingssignaal verschijnt, waardoor het vertrouwen van de arts in de

medicatiebewaking zo kan dalen dat hij signalen gaat negeren.<sup>3</sup> Een suboptimale ondersteuning van het systeem kan dus bij de gebruikers resulteren in een te lage acceptatiegraad en vertrouwen, hetgeen gepaard kan gaan met het uitlokken van fouten.<sup>28, 35, 42, 43</sup>

## §2.4 Factoren geassocieerd met doorenteren

In de literatuur zijn er drie studies die factoren hebben geïdentificeerd die mogelijk een rol spelen in het doorenteren van waarschuwingssignalen door artsen.<sup>3, 28, 29, 41, 44</sup> De belangrijkste reden voor het doorenteren was signaalmoeheid ontstaan doordat de waarschuwingssignalen niet serieus, onbelangrijk of te veel herhaaldelijk verschenen.<sup>3, 28-30, 41</sup> Andere redenen kunnen zijn: de relevantie van de behandeling die een medicijnverandering niet toe laat, het geloof van de arts in zijn eigen kennis of andere kennisbronnen, incorrecte informatie, weerstand van de patiënt tegen een medicijnverandering of het gebrek aan tijd.<sup>3, 28, 29</sup> Er werd ook genoemd dat waarschuwingssignalen te lang en te ingewikkeld waren om te interpreteren en dat de klinische consequenties niet duidelijk waren.<sup>3, 41, 44</sup> Het gebrek aan begrip over de relevantie van de waarschuwing, technische problemen en onnodige werkonderbrekingen belemmeren ook een juiste en effectieve afhandeling van waarschuwingssignalen.<sup>3, 30, 42, 45</sup>

## §2.5 Hoofdvraag

Welke factoren dragen ertoe bij dat medisch specialisten op de HIV polikliniek interne-infectieziekten van het Erasmus Medisch Centrum waarschuwingssignalen voor interacties geheel of gedeeltelijk bekijken?

## §2.6 Deelvragen

1. Hoe zien HIV-specialisten het systeem in het licht van de eigen kennis en andere kennisbronnen?
2. Hoe vaak hebben HIV-specialisten te maken met medicijninteracties op de polikliniek?
3. Welke redenen noemen HIV-specialisten voor het bekijken van alerts voor interacties?
4. Wat zijn over het algemeen redenen voor HIV-specialisten om een signaal weg te klikken?
5. Hoe kan ik mijn resultaten interpreteren in het licht van het voorschrijfgedrag van HIV-specialisten (discussie)?

## **Hoofdstuk 3 – Methoden van onderzoek**

### **§3.1 Plaats onderzoek**

Onderzoek is uitgevoerd op de HIV-polikliniek van het Erasmus MC in Rotterdam. Erasmus MC is een tertiair ziekenhuis en gebruikt het elektronisch voorschrijven (Medicatie/EVS van de firma iSOFT uit Leiden, dat vroeger Medicator werd genoemd) sinds maart 2005 op alle klinische afdelingen behalve de intensive care afdeling.<sup>37, 40</sup> De poliklinische implementatie van het elektronisch voorschrijven is in maart 2006 afgerond. Waarschuwingssignalen worden gegenereerd als sprake is van interacties, dubbelmedicatie, overdoseringen, allergieën, contra-indicaties, verminderde nierfunctie en farmacogenetica. Ze zijn gebaseerd op de Nederlandse geneesmiddelenkennisbank en worden middels een pop-up vertoond.<sup>46</sup> Het waarschuwingssignaal toont het medicijn waar het om gaat, het doseerschema en een uitleg inclusief aanbeveling.<sup>46</sup>

In Nederland maken vrijwel alle elektronische voorschrijfsystemen gebruik van dezelfde geneesmiddelenkennisbank, de G-standaard, die veiligheidsinformatie bevat voor alle geregistreerde geneesmiddelen in Nederland, inclusief medicijninteracties, dubbelmedicatie en overdoseringen.<sup>46, 47</sup> De G-standaard heeft expertteams die op transparante wijze de ernst beoordelen, hierin zitten ook artsen.<sup>47, 48</sup> In de G-standaard zijn interacties ingedeeld als ja/ja (een interactie die actie behoeft), ja/nee (een interactie die geen actie behoeft) en nee/nee (een combinatie die in de literatuur wordt aangemerkt als interactie maar dat eigenlijk niet is en ook geen actie behoeft).<sup>47</sup> In het Erasmus MC is het elektronisch voorschrijfsysteem Medicatie/EVS zo ingesteld dat alleen interacties van de categorie ja/ja leiden tot een interactiesignaal.<sup>46</sup> De G-standaard wordt maandelijks geupdated.<sup>49</sup>

Interacties met HIV geneesmiddelen worden in de G-standaard opgenomen in samenwerking met Dr. David M. Burger, ziekenhuisapotheker-klinisch farmacoloog aan het UMC St Radboud in Nijmegen.<sup>48</sup> De heer Burger heeft een anti-HIV interactietabel ontwikkeld waarin alle interacties zijn samengevat. Deze tabel staat ook op de website van de Koninklijke Nederlandse Maatschappij ter bevordering der Pharmacie (KNMP) en wordt gebruikt voor de G-standaard.<sup>50</sup> Hoewel in de interactietabel alle mogelijke interacties zijn opgenomen, maakt men wel gebruik van een alfanumeriek systeem om interacties met HIV-geneesmiddelen te classificeren. Dit systeem bestaat uit 2 variabelen: de kwaliteit van het geleverde bewijs voor het bestaan van een interactie en de potentiële ernst van het effect dat veroorzaakt wordt door de interactie. Waar mogelijk staan referenties vermeld. Na

persoonlijke correspondentie met de heer Burger en mevrouw le Comte van het KNMP blijkt dat tot nu toe alle interacties uit de interactietabel van de heer Burger in het bestand van het KNMP zijn opgenomen als Ja/Ja (dus Ja het is een interactie en Ja een actie is nodig), hierdoor komen op dit moment alle mogelijke interacties in Medicatie/EVS op als een signaal. De interactietabel wordt om de 6 maanden geupdated (laatste versie is van 3 januari 2010).<sup>50</sup>

### **§3.2 Onderzoeksdesign**

Om de hoofdvraag te beantwoorden zijn er *interviews* gehouden op de HIV polikliniek Interne-Infectieziekten onder internist-infectiologen werkzaam in het Erasmus MC. Dit onderzoek is gericht op medisch specialisten die poliklinisch HIV patiënten behandelen, waarmee een focus is aangebracht in de patiëntengroep.

### **§3.3 Methode van interview**

Het doel van het interview was op een zo open mogelijke manier achterhalen of HIV-specialisten alerts voor interacties bekijken, hoe ze deze interpreteren, afhandelen en wat hun overwegingen daarbij zijn. Dit onderzoek is dus explorierend van aard en een interview met zowel open als gesloten vragen en het gebruik van casuïstiek is daar geschikt voor.<sup>51, 52</sup> Voor het onderzoek is een vragenlijst opgesteld (Bijlage).

De onderzoeker heeft eerst alle artsen *open vragen* gesteld met betrekking tot waarschuwingssignalen voor interacties. Er is o.a. gevraagd wat redenen kunnen zijn dat artsen signalen geheel of gedeeltelijk bekijken en of artsen zich soms van tevoren voornemen om een alert over een interactie te gaan bekijken als die zou gaan verschijnen. Welke redenen hebben ze om dat wel of niet te doen? Maakt het daarbij uit of een arts zo een signaal verwacht? Wat zijn over het algemeen redenen om signalen weg te klikken? Wanneer hebben artsen meer aandacht voor alerts? Hoe zien artsen het systeem in het licht van hun eigen kennis en andere kennisbronnen? De reden voor het stellen van deze open vragen was dat hierdoor een goed beeld verkregen kon worden van de overwegingen van artsen bij het bekijken van alerts.

Hoewel het een specifieke polikliniek betreft kan er tijdens dit deel van het interview, toch sprake zijn van *recall bias*, omdat de HIV-specialisten tijdens het interview aan mij rapporteren. Vandaar dat de artsen ook *casuïstiek* voorgelegd hebben gekregen waarin voor een bepaalde medische indicatie een geneesmiddel werd voorgeschreven dat interactie vertoonde met de gegeven HIV-geneesmiddelen van patiënten. De casuïstiek heeft de

onderzoeker onder supervisie van een ziekenhuisapotheker werkzaam in het Erasmus MC (Dr. H. Van der Sijs) gemaakt. Deze ziekenhuisapotheker is tevens projectleider van de implementatie van het elektronisch voorschrijven in het Erasmus MC. De medicatie die voor een bepaalde medische indicatie in de casuïstiek werd voorgeschreven, is veelal het middel van eerste keus voor die medische indicatie, zoals blijkt uit de Standaarden van het Nederlands Huisartsen Genootschap (NHG), farmacotherapeutisch kompas, expertise van de ziekenhuisapotheker en andere medische kennisbronnen waar de onderzoeker dankzij de geneeskunde studie mee bekend is.

De casuïstiek was divers qua verwachte bekendheid van de interactie bij de HIV-arts, de ernst van het signaal, de te ondernemen actie (dosis verhogen of verlagen, spiegel bepalen [van HIV-middel of interacterende geneesmiddel], tijdsinterval tussen medicijnname vergroten) en stemt ook overeen met de dagelijkse praktijk zoals deze zich kan voordoen op een polikliniek. Afhankelijk van de casus varieerde dus de ernst van de interactie (er waren casus waar het middel absoluut gecontraïndiceerd was vanwege de HIV medicatie, als casus waar de interactie minder erg was). De te ondernemen actie varieerde ook (bijv. de ene keer een ander middel voorschrijven, andere keer dosisaanpassing). De mate waarin de arts ervaring heeft met de medische indicatie en het bijbehorende middel verschilde ook per casus. Een HIV-arts zal bijvoorbeeld minder bekend zijn met carbamazepine ter preventie van epileptische aanvallen dan het antibioticum rifabutin, simpelweg omdat het laatst genoemde middel veel meer op zijn/haar “werkterrein” ligt en eerstgenoemde meer op het “werkterrein” van de neuroloog. De vraag die bij elke casus gesteld werd is of de arts een interactie verwachtte tussen het middel dat werd voorgeschreven en de HIV medicatie. Indien de arts een alert verwachtte werd verder gevraagd of de arts de alert wel of niet ging bekijken en wat de overwegingen daarbij waren. Vervolgens werd de waarschuwingstekst getoond en gevraagd welke actie de arts zou ondernemen (geen aanpassing, ander middel voorschrijven, dosis verhogen of verlagen, etc). Indien de arts geen alert verwachtte of het niet wist, werd de arts gevraagd of hij of zij deze alsnog zou hebben bekeken als deze zou verschijnen en wat de overwegingen daarbij waren. Vervolgens werd de waarschuwingstekst getoond en gevraagd aan de arts hoe hij of zij deze zou hebben afgehandeld. Benadrukt dient te worden dat het doel van de casuïstiek niet was om te onderzoeken of de specialist de waarschuwingstekst wel of niet correct afhandelde volgens de waarschuwingstekst. Het doel was juist om inzicht te krijgen in de overwegingen bij het bekijken en het afhandelen ervan.

Na het stellen van de open vragen en de casuïstiek kregen de artsen drie *beweringen* voorgelegd waarbij ze konden aangeven of ze het eens, neutraal of oneens waren met de

beweringen. Deze stellingen gingen over hoe geschikt de artsen de waarschuwingssignalen vinden, hoe goed ze het systeem vinden werken en hun vertrouwen in het systeem.

Vervolgens werden de artsen (middels meerkeuze antwoorden: nooit, zelden, soms, vaak, zeer vaak) gevraagd hoe vaak ze de alerts bekijken, hoe vaak ze worden gewaarschuwd voor potentiële medicijninteracties, hoe vaak ze worden gewaarschuwd voor potentiële medicijninteracties die ze al kennen en ten slotte hoe vaak ze de signalen terecht vinden.

### **§3.4 Data analyse**

Het interview moest antwoord geven op de vraag wat ervoor zorgt dat artsen het signaal gedeeltelijk of geheel bekijken. Met de genoemde open vragen (zie bijlage) en de casuïstiek konden de specialisten die factoren benoemen. Er is geanalyseerd welke factoren genoemd zijn en of hier patronen in terug gevonden konden worden.

Wat betreft de stellingen is per stelling gekeken hoe vaak de artsen het eens/neutral/oneens waren met de stelling. In de stellingen werd gevraagd naar drie factoren die geassocieerd kunnen zijn met het doorenteren van waarschuwingssignalen voor interacties: hoe geschikt vindt de arts de waarschuwingssignalen voor interacties bij het voorschrijven, hoe goed vindt de arts het systeem werken in het hem/haar waarschuwen voor belangrijke interacties en ten slotte het vertrouwen van de arts in het systeem..

Wat betreft de vragen met meerdere antwoordmogelijkheden is ook hier per vraag gekeken hoe de frequentie ligt over de verschillende antwoorden.

## **Hoofdstuk 4: Resultaten**

In totaal zijn 9 van de 9 werkzame medisch HIV-specialisten op het Erasmus MC geïnterviewd voor dit onderzoek (respons 100%). Op de HIV-polikliniek duurt een consult 15 minuten. Als voorbereiding op het interview heeft de onderzoeker uitgezocht welke HIV-medicatie het meest wordt voorgeschreven. De onderzoeker is vijfdejaars geneeskundestudent en tevens werkzaam als onderzoeksmedewerker op de afdeling interne infectieziekten binnen het Erasmus MC. Uit een database waarin per HIV patiënt in de afgelopen vier jaar staat weergegeven welke medicatie is voorgeschreven, heeft de onderzoeker kunnen achterhalen welke combinaties van HIV-medicatie wordt voorgeschreven. In ongeveer 80% van de gevallen wordt tenofovir, emtricitabine/lamivudine (alledrie behorende tot de klasse van de nucleoside reverse transcriptase inhibitors) en efavirenz/nevirapine (allebei behorende tot de klasse van de non-nucleoside reverse transcriptase inhibitors) voorgeschreven. In ongeveer 12% van de gevallen wordt tenofovir, emtricitabine/lamivudine en een protease inhibitor voorgeschreven (veelal atazanavir met ritonavir als booster). Deze medicatie is ook in overeenstemming met de internationale richtlijnen betreffende HIV behandeling.<sup>9</sup>

### **§4.1 Hoe zien HIV-specialisten het systeem in het licht van de eigen kennis en de andere kennisbronnen?**

Alle medisch HIV-specialisten gaven aan hun polikliniek vooraf voor te bereiden. Het komt vaak voor dat aan HIV-patiënten die voor hun HIV worden behandeld ook andere co-medicatie moet worden voorgeschreven, die mogelijk interactie kan vertonen met de al voorgeschreven HIV-medicatie. De specialisten gaven aan van tevoren uit te zoeken of dit het geval is aan de hand van specifieke kennisbronnen. De meest gebruikte kennisbron is het boekje over HIV-medicijn interacties van eerder genoemde Burger. Zijn boekje heeft elke HIV-arts in het Erasmus MC in bezit en men gebruikt het veelvuldig. Daarnaast gebruikt men ook andere kennisbronnen: medische website UpToDate en de website van de universiteit van Liverpool waar de medicijnen kunnen worden ingevoerd en weergegeven wordt of er sprake is van interactie en de mate van ernst. Ook als men op de poli onverwachts een geneesmiddel moet voorschrijven, kijkt men altijd eerst in het boekje of op de websites om te achterhalen of de combinatie van de medicijnen geen kwaad kan en zoekt men dit niet uit aan de hand van Medicatie/EVS.



Met de stelling “Ik heb soms meer geloof in andere kennisbronnen en/of in mijn eigen kennis die ik kan raadplegen dan in het systeem, waardoor ik de alert dan ook negeer” waren 8 specialisten het eens, en 1 specialist was neutraal (zie tabel 1). Gedurende de casuïstiek werd dit ook duidelijk. Als ik een casus met een bepaalde interactie voorlegde en men anders beredeneerde dan de waarschuwingstekst van Medicatie/EVS, pakte een aantal specialisten verbaasd het interactie boekje van de heer Burger of de interactie website erbij om te controleren of de waarschuwingstekst klopt en zij dus in het begin er echt naast zaten. In geval van discrepantie tussen de adviezen van Medicatie/EVS en de andere kennisbronnen vinden zij dat het advies van de andere bronnen over het algemeen zwaarder weegt en negeren ze dus het advies van Medicatie/EVS, zoals een van de specialisten zei: “Als ik co-medicatie voorschrijf zoek ik het in andere bronnen op en maakt het me niet meer veel uit wat het systeem van ons daarna nog zegt” (interview 15 april 2010 internist-infectioloog D). In geval van moeilijke gevallen, bijv. veel co-medicatie met bijkomende lever en nierfunctiestoornissen overlegt men meestal met David Burger of zijn team. Er is aantal redenen waarom zij meer vertrouwen hebben in de eigen kennis en vooral in de andere kennisbronnen. De belangrijkste reden is dat in Medicatie/EVS geen referenties staan en zij dus niet kunnen achterhalen waar die informatie vandaan komt en hoe die waarschuwingsteksten tot stand zijn gekomen. Op de websites staan wel de referenties genoemd indien beschikbaar. Een andere reden is dat men van andere bronnen weet dat die regelmatig geupdated worden met de nieuwste inzichten, van Medicatie/EVS weet men dat niet. Daarnaast werd vaak genoemd dat de relevantie van de alerts door Medicatie/EVS niet goed wordt genuanceerd: “In de andere bronnen ligt de balans tussen de theoretische veronderstellingen en de praktische ervaring genuanceerder, omdat het specifiek op HIV middelen geënt is. Medicator geeft alle interacties aan, relevantie wordt niet altijd even goed genuanceerd in Medicator. Een verbetering zou dus kunnen naar relevantie” (interview 26 april 2010 internist-infectioloog E).

<b>Stelling</b>	<b>Eens</b>	<b>Neutraal</b>	<b>Oneens</b>
<b>1.</b> Ik heb soms meer geloof in andere kennisbronnen en/of in mijn eigen kennis die ik kan raadplegen dan in het systeem, waardoor ik de alert dan ook negeer.	8/9	1/9	0
<b>2.</b> De interactie waarschuwingssignalen vind ik een geschikte tool bij het voorschrijven.	8/9	1/9	0
<b>3.</b> Het systeem werkt goed in het mij alert maken op belangrijke interacties.	6/9	3/9	0

**Tabel 1 Stellingen voorgelegd aan 9 HIV-specialisten.**

De medisch specialisten gaven aan Medicatie/EVS vooral te zien als een “back-upstelsel” of “extra check.” De medisch specialisten gaven duidelijk aan niet blind op Medicatie/EVS te vertrouwen.

De medisch specialisten vinden het systeem wel een geschikte tool bij het voorschrijven (tabel 1). Men zegt het belangrijk te vinden dat ze gewaarschuwd worden voor de interacties, omdat ze potentieel wel belangrijk kunnen zijn, zoals een van de 8 specialisten die het ermee eens was verwoordde: “Ik vind het goed dat Medicator me waarschuwt. Ik ben ook niet onfeilbaar en Medicator is dan toch een extra reserve dat ook ingebouwd is” (interview 14 april 2010 internist-infectioloog C). Vooral voor arts-assistenten, net beginnende infectiologen of chirurgen die weinig voorschrijven is het systeem volgens de HIV-artsen een zeer geschikte tool.

Met de stelling “Het systeem werkt goed in het mij alert maken op belangrijke interacties” waren 6 specialisten het eens en 3 neutraal (tabel 1). Diegenen die neutraal waren ten aanzien van deze stelling, vinden dat Medicatie/EVS soms te veel klinisch inadequate waarschuwingen genereert. “Als je te veel inadequate waarschuwingen krijgt, kijk je er op een gegeven moment minder naar en gaat het dus minder goed werken” (interview 27 april 2010 internist-infectioloog G). Ook de gradering van relevantie zit nog niet in het systeem. “Het systeem zou beter kunnen werken. Dat komt, omdat in mijn ogen ook niet zo relevante alerts net zo hard op poppen als relevante alerts. In geval van medicatie die bijvoorbeeld ernstige ritmestoornissen kunnen veroorzaken, wil ik de pop-ups eigenlijk in het rood hebben, van hier moet je echt voorzichtig mee zijn. Als er dus meer gradering zou optreden, dan zou het systeem voor mij zeker beter werken” (interview 27 april 2010 internist-infectioloog F).

#### **§4.2 Hoe vaak hebben HIV-specialisten te maken met medicijninteracties op de HIV-polikliniek?**

De medisch HIV-specialisten gaven aan in hun dagelijkse praktijk veel te maken te hebben met interacties en daar over het algemeen vaak voor te worden gewaarschuwd (zie tabel 2 op de volgende pagina). In eerste instantie zei ik tegen de medisch specialisten dat ik veronderstelde dat je interacties altijd probeert te vermijden, maar de respondenten zeiden dat dit niet mogelijk was omdat “dat zou betekenen dat je bij HIV patiënten geen medicijnen meer kunt voorschrijven, omdat er zoveel interacties zijn” (interview 5 april 2010 internist-infectioloog A). Tijdens het voorschrijven van een geneesmiddel maakt de HIV-arts continue een afweging tussen de behandeling van de HIV en de andere geneesmiddelen die worden voorgeschreven, waarbij adequate spiegels van de HIV-medicatie zo goed mogelijk moeten

blijven om te voorkomen dat het HIV-virus resistent wordt. “Als het slecht gaat met de HIV-behandeling is het einde verhaal, terwijl met andere co-medicatie dat minder uitmaakt. Je moet dus keer op keer de toxiciteit van het middel dat je wilt voorschrijven afwegen tegen de baat die je erbij kunt halen” (interview 5 april 2010 internist-infectioloog A).

De waarschuwingssignalen geven vaak tot zeer vaak informatie over interacties die de specialisten al weten (tabel 2), hetzij omdat ze al eerder die waarschuwingen hebben gehad hetzij omdat ze dit van tevoren bij de voorbereiding aan de hand van andere kennisbronnen hebben uit gezocht. Men leest toch vaak de signalen, omdat men bang is dat er toch iets aan de hand kan zijn wat men over het hoofd heeft gezien. Medicatie/EVS wordt daarom vooral als een extra check gezien (zie ook deelvraag 1). Dit komt ook overeen met de bevindingen uit de casuïstiek waar elke HIV-specialist 6 casus kreeg voorgelegd (dus totaal 54 casus). Zie tabel 3.

Vraag	Nooit	Zelden	Soms	Vaak	Zeer vaak
1. Hoe vaak wordt u gewaarschuwd voor potentiële medicijninteracties?	0	0	2/9	6/9	1/9
2. Hoe vaak geven de waarschuwingssignalen informatie over interacties die u al weet?	0	0	0	8/9	1/9

**Tabel 2 Frequentie alerts over potentiële medicijninteracties en bekendheid van de informatie in de waarschuwingsteksten volgens 9 HIV-specialisten.**

Vraag	
1. Hoe vaak verwachtten de specialisten een alert bij de casus?	50/54
2. Hoe vaak zouden de HIV-artsen de alert hebben bekeken (minstens vluchtig hebben gelezen)?	49/54
3. Hoe vaak herkenden de specialisten de informatie in de waarschuwingstekst na het lezen ervan?	50/54

**Tabel 3 Resultaten casuïstiek . Elke HIV-specialist kreeg 6 casus voorgelegd (dus totaal 54 casus).**

### **§4.3 Welke redenen noemen HIV-specialisten voor het bekijken van alerts voor interacties?**

Alle geïnterviewde artsen gaven aan dat ze zelden de alerts negeren door deze niet minstens vluchtig te bekijken. De alerts voor interacties worden vaak wel serieus genomen en altijd wel op zijn minst vluchtig bekeken. De medisch specialisten gaven aan dat ze als arts-assistent en beginnend infectioloog de alerts wel aandachtiger lazen, maar naarmate hun ervaring in de HIV-praktijk vorderde dit minder werd vanwege de bekendheid met de middelen en het inzicht in de ernst van de interacties. Er is echter een aantal redenen dat maakt dat HIV-specialisten meer aandacht hebben voor alerts en daarom besluiten om deze, in plaats van alleen vluchtig te bekijken, nauwkeuriger te lezen:

- De bekendheid en de ervaring met de middelen die worden voorgeschreven. Dit werd door alle artsen genoemd als de belangrijkste reden. “Als ik er geen verstand van heb, dan kijk ik wel naar de alerts. Als ik wel denk er verstand van te hebben, dan kijk ik heel vluchtig” (interview 5 april 2010 internist-infectioloog A).
- Als er signalen voor interacties verschijnen die de arts niet had verwacht.
- Om het systeem te controleren op de volledigheid en/of het advies wel juist is. “Als ik van tevoren een interactie goed heb uitgezocht, bekijk ik of het advies van Medicatie/EVS wel juist is en soms denk ik dan dat het advies van Medicatie/EVS niet volledig is en er wel meer bij kan” (interview 15 april 2010 internist-infectioloog D).
- In geval van bijzondere patiënten die veel andere co-medicatie hebben en/of lever- en nierfunctiestoornissen hebben.
- De duur van de behandeling. Bij langere behandelingen, zoals blijkt uit de casus over de Tuberculose behandeling, heeft men meer aandacht voor het bekijken van alerts dan bij kortdurende behandelingen. Als de co-medicatie echter tot een categorie medicijnen behoort die de spiegels van HIV-medicijnen verlaagt, is men ook extra alert (ook als de behandeling kortdurend is), omdat de patiënt dan het risico loopt dat de HIV-virus load kan gaan stijgen. Dit risico wil men liever vermijden i.v.m. resistentie van het HIV-virus die kan ontstaan.

### **§4.4: Wat zijn over het algemeen redenen voor HIV-specialisten om een signaal weg te klikken?**

Op de eerste plaats moet onderscheid worden gemaakt tussen een signaal weggelijken (doorenteren) zonder de waarschuwingstekst te bekijken en een signaal wel vluchtig of geheel

bekijken maar vervolgens de dosis niet aanpassen of de medicatieopdracht stoppen. Een signaal wegklikken zonder deze niet minstens vluchtig te hebben gelezen doen de artsen vrijwel niet. Zie tabel 4 op pagina 23. Als toelichting gaf men aan dat ze de waarschuwingssignalen vaak bekeken, omdat men bang is voor het effect van de interactie op de HIV-medicatie. Wel suggereerden een aantal specialisten dat in het geval van zeer bekende interacties met beperkte klinische relevantie het mogelijk zou moeten zijn om in overleg met de apotheek sommige waarschuwingsteksten uit te zetten.

Er zijn verschillende redenen waarom men vaak bij alerts voor interacties niet over gaat op dosisaanpassing of stoppen van de medicatie opdracht.

- Het maakt volgens alle specialisten veel uit wat het effect van de co-medicatie is op de HIV-geneesmiddelen, of de spiegels van HIV-geneesmiddelen kunnen dalen of stijgen en hoelang de co-medicatie gegeven moet worden. Als de co-medicatie kort wordt gegeven en de HIV-medicatie spiegels stijgen, is men over het algemeen niet ongerust. De patiënt kan alleen tijdens de korte behandelperiode met de co-medicatie iets meer bijwerkingen ervaren van hoge spiegels HIV-medicatie. Men gaat in zo een geval vaak niet over op aanpassing. De specialisten zijn echter wel zeer ongerust als de co-medicatie voor langere tijd wordt gegeven en de interactie met de co-medicatie leidt tot flinke daling van de spiegels van de HIV-medicatie. “Ik ben gealarmeerd als er wat met mijn HIV-medicatie gebeurt. De spiegels mogen absoluut niet dalen, al helemaal niet voor langere tijd” (interview 14 april 2010 internist-infectioloog B). Deel 2 van casus 3 illustreert dit nogmaals, waarbij zowel het geneesmiddel omeprazol als claritromycine interactie vertoont met het HIV-geneesmiddel atazanavir. Men was veel gealarmeerder door de interactie van omeprazol met atazanavir dan die van claritromycine met atazanavir, omdat omeprazol de spiegels van atazanavir flink verlaagt en claritromycine deze juist verhoogt: “omeprazol brengt mijn HIV-behandeling ernstig in gevaar” (interview 27 april 2010 internist-infectioloog F). Men wil in dit soort gevallen direct de dosering aanpassen of de soort medicijnen veranderen. Bij voorkeur kijkt men dan voor een alternatief in de co-medicatie en verandert men de HIV-medicatie niet. Als er geen alternatief beschikbaar is, kijkt men wel voor een alternatief in de HIV-medicatie.
- Een ander belangrijke reden, die door iedereen werd genoemd, is dat men de alerts niet altijd even klinisch relevant vindt om de dosis ervoor aan te passen of de medicatie te veranderen. Hiermee bedoelen ze dat de voorgeschreven combinatie niet leidt tot ernstige klinische bijwerkingen of tot flinke daling van de medicijnspiegels.

- “Een daling of verhoging van de spiegels met 10% vind ik niet interessant en doe ik niks mee” (interview 29 april 2010 internist-infectioloog H). Of: “Wij hebben onze eigen know how op dit gebied. Als het systeem aangeeft dat er interactie is, wil dat niet meteen zeggen dat het niet kan en dat we direct iets moeten doen. Door de ervaring weten we dat een hoop dingen gewoon kunnen, ook al zegt het systeem iets anders” (interview 5 april 2010 internist-infectioloog A).
- Een andere reden is dat Medicatie/EVS niet de indicatie van de behandeling mee neemt. Medicatie/EVS geeft in geval van interactie alternatieven van medicijnen aan die geen interactie vertonen, maar die alternatieven kunnen niet of minder effectief zijn voor de behandeling waarvoor men het middel wil voorschrijven. Dit werd duidelijk geïllustreerd bij het voorleggen van casus 3 en casus 5: “Medicator ziet alleen interactie tussen atazanavir en omeprazol en zegt dat je omeprazol kunt vervangen door een H2-antagonist, maar dan weet je nog niet of een H2-antagonist ook geschikt is als zuurremmer voor de eradicatie van *Helicobacter Pylori*. Misschien kom je er aan de hand van de literatuur wel op uit, maar ik zou wel even kijken wat daar over bekend is, omdat het toch minder sterke zuurremming is. In feite levert Medicator je in dit geval eigenlijk extra werk op, omdat het geen goed antwoord geeft op de vraag” (interview 27 april 2010 internist-infectioloog F). Ook in casus 5 werden door Medicatie/EVS alternatieven weergegeven voor het middel carbamazepine, dat interactie vertoont met efavirenz. Ook hier zeiden alle specialisten eerst te willen overleggen met de neuroloog of de alternatieven even geschikt zijn voor de behandeling van epilepsie en welk middel het best past in deze context.
  - Een ander veelgenoemde reden is dat men de toxiciteit monitort, bijv in het geval van cholesterolsyntheseremmers die in zeldzame gevallen myopathie kunnen veroorzaken. Men controleert standaard de enzymen CPK en ALAT (bij toxiciteit verhoogd). Men gaat dus soms liever pas over op dosisaanpassing of andere medicatie als er toxiciteit optreedt.
  - Een andere reden is dat men op geleide van beoogd effect de dosis wil aanpassen en niet bij voorbaat vanwege de interactie: “Vorige week werd ik gebeld door de apotheek dat ik vanwege de interactie tussen mijn cholesterolsyntheseremmer en mijn HIV-medicatie de cholesterolsyntheseremmer hoger moest doseren. Dit had Medicator ook aangegeven. Maar ik wil pas hoger gaan doseren als ik mijn cholesterol niet voldoende zie dalen. Misschien is die dosisaanpassing helemaal niet nodig bij deze

patiënt en bereik ik met standaarddoseringen ook mooie cholesterol waarden” (interview 14 april 2010 internist-infectioloog B).

- Er werd ook als reden genoemd dat men soms bewust interactie uitlokt vanwege de kosteneffectiviteit: “Soms zijn interacties tussen bijvoorbeeld de proteaseremmer ritonavir en de statine rosuvastatine wel lekker, want dan kan ik met een klein beetje ritonavir hele hoge spiegels rosuvastatine en daarmee prachtige cholesterolspiegels bereiken. Vooral in geval van dure medicatie kan ik hiermee de maatschappij geld besparen. De spierklachten bij statines zijn immers ook relatief zeldzaam” (interview 15 april 2010 internist-infectioloog D).
- Een andere reden is dat de waarschuwingstekst vraagt om een andere actie dan dosisaanpassing of veranderen van de medicatie, bijvoorbeeld patiënt instrueren over de innametijden zoals in casus 3 deel 1. Ook gaven alle artsen aan in casus 4 dat ze de trombosedienst zouden waarschuwen. Alle artsen gaven deze adviezen (die Medicatie/EVS ook geeft) alvorens ik de waarschuwingstekst liet zien.

Op de stelling “Hoe vaak vindt u het signaal terecht?” antwoordden 5 specialisten dat ze dit vaak vonden en 4 specialisten zeer vaak (tabel 4). Bij het vragen naar toelichting, voegde men hier vaak aan toe dat de signalen in principe altijd terecht zijn, maar niet altijd even relevant. Ze hebben hier immers al vaak op geanticipeerd met hun andere kennisbronnen in de voorbereiding op de polikliniek.

Vraag	Nooit	Zelden	Soms	Vaak	Zeer vaak
1. Hoe vaak leest u de waarschuwingen geheel of gedeeltelijk?	0	0	2/9	5/9	2/9
4. Hoe vaak vindt u het signaal terecht?	0	0	0	5/9	4/9

**Tabel 4 Frequentie lezen van waarschuwingsteksten en terechtheid van het signaal volgens 9 HIV-specialisten.**

## **Hoofdstuk 5: Discussie**

De medisch HIV-specialisten gaven aan in hun dagelijkse praktijk vaak te maken te hebben met medicijninteracties en daar over het algemeen vaak voor te worden gewaarschuwd. Tijdens het voorschrijven van co-medicatie maakt de HIV-specialist continue een afweging tussen de effectiviteit van de co-medicatie en de invloed van de co-medicatie op de voorgeschreven HIV-middelen, waarbij HIV-specialisten de spiegels van de HIV-medicatie zo goed mogelijk willen houden om resistentie van het HIV-virus te voorkomen.

Medicijninteracties zijn een belangrijke factor voor het falen van een HIV-medicatie regime vanwege hun invloed op het metabolisme van de HIV-medicatie.<sup>21, 22</sup> Verhoogde spiegels van HIV-middelen kunnen flinke toename geven van bijwerkingen, hetgeen de therapietrouw in gevaar kan brengen en daarmee resistentie van het HIV-virus tot gevolg kan hebben.<sup>17, 18</sup> Verminderde spiegels van HIV-middelen is ook gevaarlijk, omdat dit de kans verhoogt op resistentie van het HIV-virus.<sup>19, 20</sup> Daarnaast moet men rekening houden met de effectiviteit en de toxiciteit van de co-medicatie,<sup>53</sup> de duur van de behandeling waarvoor de co-medicatie wordt voorgeschreven en de lever- en nierfunctie van de patiënt.<sup>25-27</sup> Men houdt dus met al deze aspecten rekening. Men vindt dat Medicatie/EVS de interacties te weinig nuanceert. Andere bronnen nuanceren beter, omdat zij naar het oordeel van de HIV-artsen beter aansluiten op de praktijk van HIV-medicatie en men ook van deze bronnen weet dat ze volgens de laatste inzichten advies geven. Het geloof in deze kennisbronnen is daarom aanzienlijk hoger dan in Medicatie/EVS en raadpleegt men in eerste instantie deze bronnen om een juiste afweging te kunnen maken tussen de bovenstaande overwegingen, zowel bij de voorbereiding van de polikliniek en ook als men onverwachts een geneesmiddel op de polikliniek moet voorschrijven. Dit blijkt ook uit de casuïstiek waar de specialisten een enkele keer de waarschuwingstekst controleerden aan de hand van het interactie boekje van de heer Burger. De HIV-specialisten gaven aan standaard hun polikliniek voor te bereiden waarbij regelmatig kennisbronnen worden geraadpleegd. Uit de literatuur blijkt ook dat het geloof van de arts in de eigen kennis of andere geraadpleegde kennisbronnen een belangrijke factor is in het doorenteren van waarschuwingssignalen.<sup>3, 29</sup>

De belangrijkste reden waarom de HIV-specialisten meer vertrouwen hebben in de eigen kennis en vooral in de andere kennisbronnen is omdat in Medicatie/EVS geen referenties staan en zij dus niet kunnen achterhalen waar die informatie vandaan komt, hoe die waarschuwingsteksten tot stand zijn gekomen en hoe recent de informatie is. Een



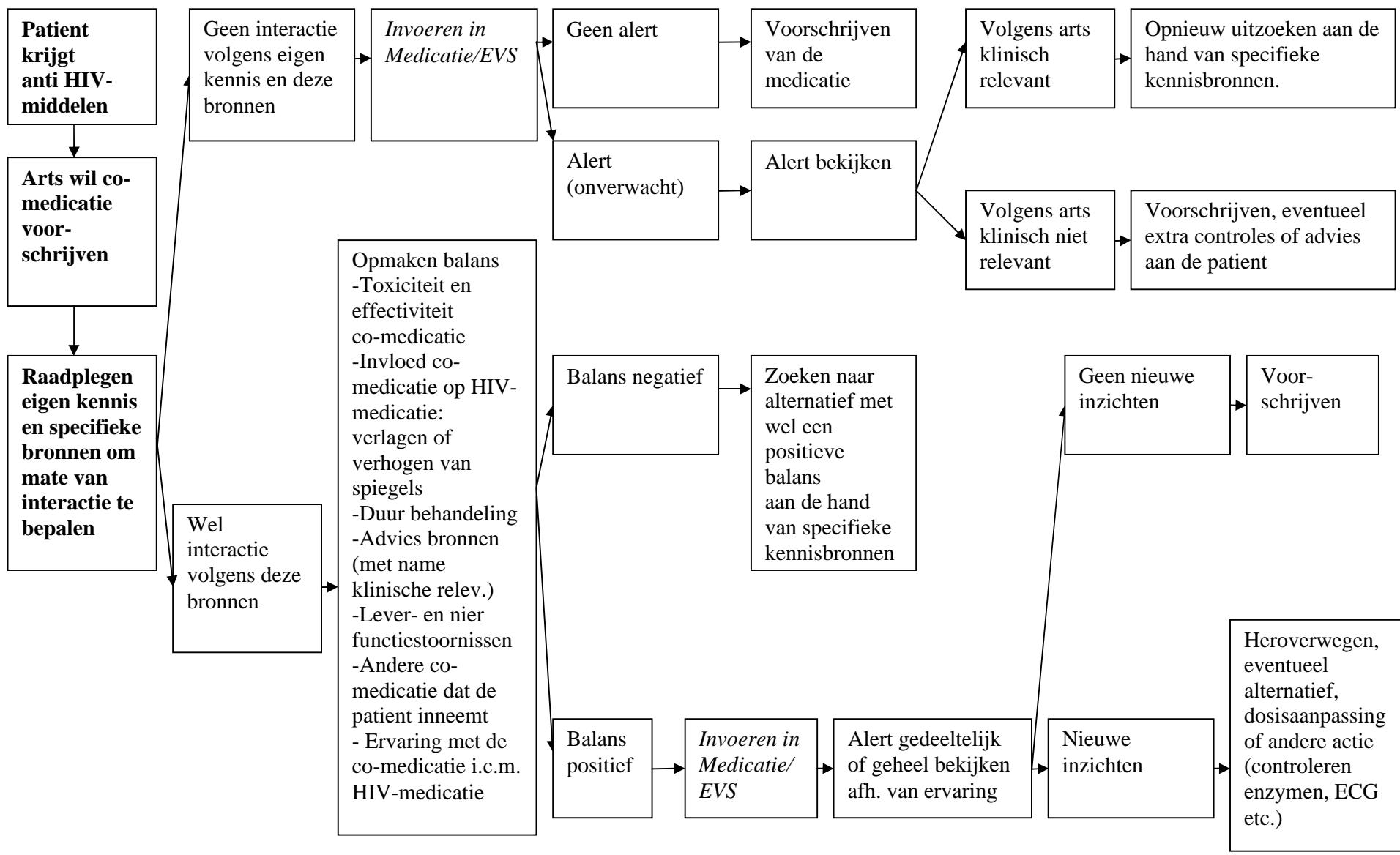
doorklikmogelijkheid naar achtergrondinformatie en de datum van de laatste update zouden het vertrouwen in het systeem bij HIV-artsen kunnen verhogen.

Hoewel de informatie over de HIV-interacties in de G-standaard (en dus in Medicatie/EVS) overeenkomt met die van Burger,<sup>48</sup> is er toch een belangrijk verschil aan te wijzen dat kan verklaren waarom HIV-specialisten het interactie boekje van de heer Burger prefereren. In de G-standaard zijn interacties ingedeeld als ja/ja (een interactie die actie behoeft), ja/nee (een interactie die geen actie behoeft) en nee/nee (een combinatie die in de literatuur wordt aangemerkt als interactie maar dat eigenlijk niet is en ook geen actie behoeft).<sup>47</sup> In de G-standaard zijn echter alle interacties uit de anti-HIV interactietabel van de heer Burger opgenomen als Ja/Ja, hierdoor komen op dit moment alle mogelijke interacties in Medicatie/EVS op als een signaal, ook de interacties die mogelijk beter ingedeeld kunnen worden in de categorieën Ja/Nee of Nee/Nee (persoonlijke correspondentie KNMP en heer Burger). Hoewel in het Erasmus MC het elektronisch voorschrijfsysteem Medicatie/EVS zo is ingesteld dat alleen interacties van de categorie ja/ja leiden tot een interactiesignaal ten einde de overload aan alerts te reduceren voor artsen,<sup>46</sup> is dit voor wat betreft de HIV-medicatie dus in feite niet helemaal waar. Vandaar dat de artsen ook zeiden dat Medicatie/EVS naar hun oordeel te veel klinisch inadequate alerts genereert. In dezelfde interactietabel van de heer Burger maakt men echter wel gebruik van een alfanumeriek systeem dat de potentiële ernst van het effect dat veroorzaakt wordt door de interactie weergeeft en de kwaliteit van het geleverde bewijs voor het bestaan van de interactie. De website van de universiteit van Liverpool deelt alle mogelijke interacties in 3 kleurcoderingen, waarbij groen wel mag en rood niet.<sup>54</sup> De amber kleur is een categorie waar de combinatie van geneesmiddelen in principe wel mag mits er aanvullende actie wordt ondernomen (zoals dosisaanpassing of innametijden aanpassen).<sup>54</sup> Dit verklaart de veelgenoemde reden van de artsen dat ze andere kennisbronnen de interacties beter vinden nuanceren en graag zouden willen zien dat Medicatie/EVS in de toekomst de klinische relevantie ook gaat graderen.

De waarschuwingssignalen geven vaak tot zeer vaak informatie over interacties die de specialisten al weten, hetzij omdat ze al eerder die waarschuwingen hebben gehad hetzij omdat ze dit van tevoren bij de voorbereiding van de polikliniek aan de hand van andere kennisbronnen hebben uit gezocht. Men blijkt desondanks toch vaak de signalen te lezen, omdat men bang is dat er toch iets aan de hand kan zijn wat men over het hoofd heeft gezien. Dit komt ook overeen met de bevindingen uit de casuïstiek waar de interacties zeer vaak werden bekeken, ondanks dat de HIV-specialisten de informatie in de waarschuwingsteksten al kenden. Medicatie/EVS wordt vooral als een extra check gezien. Uit de literatuur blijkt ook

dat vooral gebrek aan aandacht, afleiding en vergeetachtigheid frequent tot fouten leidt, meer dan het gebrek aan kennis.<sup>46, 55</sup>

Binnen een polikliniek is de tijd die de arts aan zijn patiënten kan besteden beperkt. Per consult hebben HIV-specialisten 15 minuten. Over het algemeen heeft men op andere poliklinieken ook 15 minuten per consult. Uit de literatuur blijkt dat het gebrek aan tijd een belangrijke reden kan zijn voor het doorenteren van waarschuwingssignalen.<sup>3, 28, 29</sup> De HIV-artsen gaven desondanks aan over het algemeen wel altijd minimaal vluchtig te kijken wanneer ze tijdens het consult de medicatie in Medicatie/EVS invoeren, tenzij er echt sprake is van zeer bekende niet klinisch relevante interacties waar ze veel ervaring mee hebben. De HIV-artsen gaan vooral nauwkeuriger kijken als ze nog weinig ervaring hebben met de middelen, er een onverwachte alert wordt gegenereerd en bij ingewikkelde patiënten met nog meer co-medicatie en/of lever en nierfunctiestoornissen. Men leest in deze gevallen nauwkeuriger om te zien of ze niets over het hoofd hebben gezien en de balans tussen de verschillende overwegingen daarmee anders wordt dan dat ze hadden verondersteld. De balans die de arts uiteindelijk opmaakt, bepaalt ook vaak hoe hij of zij de alert afhandelt. Dit hoeft niet altijd in lijn te zijn met het advies van Medicatie/EVS om de dosis aan te passen of te zoeken naar een alternatief in geval van interactie. In het model op de volgende pagina is samengevat welke plaats Medicatie/EVS in neemt bij het voorschrijven van co-medicatie met mogelijke interacties.



**Patient krijgt anti HIV-middelen**

**Arts wil co-medicatie voorschrijven**

**Raadplegen eigen kennis en specifieke bronnen om mate van interactie te bepalen**

Geen interactie volgens eigen kennis en deze bronnen

*Invoeren in Medicatie/EVS*

Geen alert

Voorschrijven van de medicatie

Volgens arts klinisch relevant

Opnieuw uitzoeken aan de hand van specifieke kennisbronnen.

Alert (onverwacht)

Alert bekijken

Volgens arts klinisch niet relevant

Voorschrijven, eventueel extra controles of advies aan de patient

Opmaken balans  
-Toxiciteit en effectiviteit co-medicatie  
-Invloed co-medicatie op HIV-medicatie: verlagen of verhogen van spiegels  
-Duur behandeling  
-Advies bronnen (met name klinische relev.)  
-Lever- en nier functiestoornissen  
-Andere co-medicatie dat de patient inneemt  
- Ervaring met de co-medicatie i.c.m. HIV-medicatie

Wel interactie volgens deze bronnen

Balans negatief

Zoeken naar alternatief met wel een positieve balans aan de hand van specifieke kennisbronnen

Geen nieuwe inzichten

Voor-schrijven

Balans positief

*Invoeren in Medicatie/EVS*

Alert gedeeltelijk of geheel bekijken afh. van ervaring

Nieuwe inzichten

Heroverwegen, eventueel alternatief, dosisaanpassing of andere actie (controleren enzymen, ECG etc.)

## **Sterkten en beperkingen van het onderzoek**

Dit onderzoek heeft een aantal sterke punten. De opzet van het interview is een sterk punt, omdat naast open en gesloten vragen de specialisten ook casuïstiek kregen voorgelegd waarbij gevraagd werd hoe ze deze in de praktijk zouden afhandelen en wat hun overwegingen daarbij waren. De waarschuwingsteksten kreeg men te zien. Bij het afhandelen van waarschuwingsteksten spelen verschillende factoren een rol, die men niet aan de hand van kwantitatieve analyse kan achterhalen.<sup>3,46</sup> Een ander sterk punt is dat in dit onderzoek geen sprake is van non-respons en een relatief hoog aantal medisch specialisten binnen 1 subspecialisme geïnterviewd is. Daarnaast zijn alle interviews één op één uitgevoerd, waarmee voorkomen is dat individuele redenen veranderd worden onder invloed van een groep respondenten. Verder is het onderzoek goed afgebakend. Het gaat in dit onderzoek alleen over interacties met HIV-geneesmiddelen en alleen HIV-specialisten zijn geïnterviewd. Hiermee is zoveel mogelijk gecorrigeerd voor het leereffect.<sup>46,56</sup> Als extra controle zijn de resultaten van dit onderzoek, de discussie en het ontwikkelde model over de plaats van Medicatie/EVS bij het voorschrijven van co-medicatie, voorgelegd aan twee medisch HIV-specialisten die ook geïnterviewd zijn voor dit onderzoek. Zij waren het eens met de resultaten, de discussie en het ontwikkelde model. Een beperking is dat met dit onderzoek niet achterhaald kan worden of de specialisten in de praktijk daadwerkelijk de waarschuwingsteksten op de hun voorgestelde manier zouden hebben afgehandeld. Een andere nadeel is dat de praktijk met de casuïstiek maar beperkt werd nagebootst, omdat men normaal gesproken de poli voorbereidt en daarmee dus vaak al tegen geneesmiddelen interactie problemen was aangelopen. De HIV-specialisten gaven vaak aan alerts in de casuïstiek te verwachten en zeiden ook vaak dat ze het nooit zo zouden hebben ingevoerd (vanwege de ernstige interactie). Echter mijn primaire doel van de casuïstiek was achterhalen wat de overwegingen van artsen zijn bij het bekijken en afhandelen van alerts. Dit om zoveel mogelijk te corrigeren voor recall bias bij zowel de open als gesloten vragen.

## **Conclusie**

De medisch HIV-specialisten gaven aan in hun polikliniek praktijk vaak met interacties te maken te hebben. Bij het voorschrijven van co-medicatie zoeken de specialisten aan de hand van de eigen kennis en andere kennisbronnen uit of er interactie is met de reeds voorgeschreven HIV-medicatie en hoe relevant deze interactie is. HIV-specialisten vinden andere kennisbronnen interacties beter nuanceren, omdat zij naar het oordeel van de HIV-artsen beter aansluiten op de praktijk van HIV-medicatie. Medicatie/EVS gradeert op dit moment niet de klinische relevantie, terwijl andere kennisbronnen die HIV-specialisten gebruiken dat wel doen. Desondanks bekijkt men de alerts van Medicatie/EVS nog wel als extra check vanwege de grote invloed die interacties kunnen hebben op de HIV-behandeling. Medicijninteracties kunnen een HIV-medicatie regime doen falen met resistentie van het HIV virus tot gevolg. Dit kan grote gevolgen hebben voor de patiënt. Een signaal wegglikken zonder deze niet minstens vluchtig te hebben gelezen doen de artsen dus vrijwel niet. Men gaat de alerts nauwkeuriger lezen naarmate het signaal onbekender is, onverwachts verschijnt, in geval patiënt ook andere co-medicatie en/of lever- en nierfunctiestoornissen heeft en de duur van de behandeling met de co-medicatie lang is. Deze factoren onderstrepen nogmaals het belang dat de HIV-specialisten hechten aan optimale HIV-medicatie spiegels. Medicatie/EVS heeft hierin een rol als final check in het voorkomen van medicatiefouten.

## **Hoofdstuk 6: Aanbevelingen**

Uit dit onderzoek blijkt dat het vertrouwen in andere kennisbronnen hoger is dan in Medicatie/EVS, onder andere omdat zij naar het oordeel van de HIV-artsen beter aansluiten op de praktijk van HIV-medicatie, de oorspronkelijke referenties vermeld staan en men weet dat die bronnen regelmatig geupdated worden. Het vertrouwen in Medicatie/EVS kan toenemen indien duidelijk wordt gemaakt op welke referenties de waarschuwingen zijn gebaseerd. Dat is ook in lijn met de literatuur waaruit blijkt dat artsen links willen hebben naar evidentie.<sup>41, 46</sup> De artsen gaven aan dat ze nu niet weten hoe die alerts in het systeem komen. Ik denk dus dat een doorklikmogelijkheid naar achtergrondinformatie en de datum van de laatste update het vertrouwen in het systeem bij de artsen kan verhogen. Daarnaast willen de artsen over het algemeen dat het systeem de klinische relevantie gradeert. Andere kennisbronnen graderen wel. Men zou bijvoorbeeld het alfanumeriek systeem van de heer Burger over kunnen nemen, aangezien hij ook de informatie levert voor de G-standaard en daarmee ook voor Medicatie/EVS. Uit de literatuur blijkt dat gradering naar klinische relevantie de acceptatie van waarschuwingsteksten zou kunnen verbeteren, hoewel de ernstcoderingen van studie tot studie verschillen waardoor een definitief antwoord nog ontbreekt.<sup>42, 57</sup> Gradering naar klinische relevantie kan erin resulteren dat artsen automatisch alerts met de laagste klinische relevantie doorenteren,<sup>28</sup> al kon dit niet in een recente studie worden bevestigd.<sup>58</sup> Toekomstig onderzoek zal hier meer inzicht in kunnen geven. Ondanks dat de waarschuwingsteksten vaak informatie geven die de specialisten al weten, willen ze absoluut gewaarschuwd blijven, omdat ze iets over het hoofd hebben kunnen zien dat grote gevolgen kan hebben voor de patiënt. Uit de literatuur blijkt ook dat vooral gebrek aan aandacht, afleiding en vergeetachtigheid frequent tot fouten leidt, meer dan het gebrek aan kennis.<sup>46, 55</sup> Dus artsen moeten blijven worden gewaarschuwd om de patiëntveiligheid niet in gevaar te brengen. Alleen in geval van zeer bekende interacties met beperkte klinische relevantie, suggereerden een aantal specialisten dat het mogelijk zou moeten zijn om in overleg met de apotheek sommige waarschuwingsteksten uit te zetten. Voor andere specialisten blijven ze echter wel verschijnen. Ik denk ook dat dit zonder gevaar voor de patiëntveiligheid zou moeten kunnen, mits de interacties zeer bekend zijn binnen het subspecialisme en de klinische relevantie beperkt is. In de literatuur zijn ook aanbevelingen te vinden voor selectieve suppressie van alerts.<sup>46</sup> In dit onderzoek is ook naar voren gekomen dat specialisten het een verbetering zouden vinden als het systeem duidelijk maakt of de

voorgestelde alternatieven ook even effectief zijn voor de behandeling als het medicijn dat men aanvankelijk wilde voorschrijven, maar dat interactie vertoont met al reeds voorgeschreven medicatie. Dit vinden de specialisten nog niet in het systeem terug en ze vinden het zelfs in feite meer werk opleveren, omdat ze naderhand nog moeten uitzoeken of de voorgestelde alternatieven ook effectief zijn voor de behandeling die ze willen instellen. Ik denk echter dat het vrijwel onmogelijk is dat een ondersteunend systeem alle mogelijke indicaties kan omvatten en daarbij ook nog de medicijnen op hun effectiviteit per indicatie kan vergelijken. Deze voorgestelde aanbeveling vind ik dus niet reëel.

## Referenties

1. Berg M. Health Information Management. Integrating information technology in health care work  
London; 2004.
2. Guchelaar HJ, Kalmeijer MD. The potential role of computerisation and information technology in improving prescribing in hospitals. *Pharm World Sci* 2003;25:83-7.
3. van der Sijs H, Aarts J, Vulto A, Berg M. Overriding of drug safety alerts in computerized physician order entry. *J Am Med Inform Assoc* 2006;13:138-47.
4. Leape LL, Bates DW, Cullen DJ, et al. Systems analysis of adverse drug events. ADE Prevention Study Group. *JAMA* 1995;274:35-43.
5. Kaushal R, Shojania KG, Bates DW. Effects of computerized physician order entry and clinical decision support systems on medication safety: a systematic review. *Arch Intern Med* 2003;163:1409-16.
6. Raschke RA, Gollihare B, Wunderlich TA, et al. A computer alert system to prevent injury from adverse drug events: development and evaluation in a community teaching hospital. *JAMA* 1998;280:1317-20.
7. Hunt DL, Haynes RB, Hanna SE, Smith K. Effects of computer-based clinical decision support systems on physician performance and patient outcomes: a systematic review. *JAMA* 1998;280:1339-46.
8. Rind DM, Safran C, Phillips RS, et al. Effect of computer-based alerts on the treatment and outcomes of hospitalized patients. *Arch Intern Med* 1994;154:1511-7.
9. Panel on Antiretroviral Guidelines for Adults and Adolescents. Guidelines for the use of antiretroviral agents in HIV-1-infected adults and adolescents. Department of Health and Human Services. In; December 1, 2009 1-161
10. Faragon JJ, Lesar TS. Update on prescribing errors with HAART. *AIDS Read* 2003;13:268-70, 74-8.
11. Barry M, Mulcahy F, Merry C, Gibbons S, Back D. Pharmacokinetics and potential interactions amongst antiretroviral agents used to treat patients with HIV infection. *Clin Pharmacokinet* 1999;36:289-304.
12. McNicholl IR. Drug Interactions Among the Antiretrovirals. *Curr Infect Dis Rep* 2004;6:159-62.
13. Long-term probability of detecting drug-resistant HIV in treatment-naive patients initiating combination antiretroviral therapy. *Clin Infect Dis*;50:1275-85.
14. Piscitelli SC, Gallicano KD. Interactions among drugs for HIV and opportunistic infections. *N Engl J Med* 2001;344:984-96.
15. Dybul M, Fauci AS, Bartlett JG, Kaplan JE, Pau AK. Guidelines for using antiretroviral agents among HIV-infected adults and adolescents. *Ann Intern Med* 2002;137:381-433.
16. Jhaveri MA, Browning SR, Bush H, Thornton A, Greenberg RN. Comparison of 3-drug versus 4-drug and PI versus non-PI combinations as initial HAART: experience from 1998 to 2007. *J Int Assoc Physicians AIDS Care (Chic Ill)* 2009;8:299-307.
17. Paterson DL, Swindells S, Mohr J, et al. Adherence to protease inhibitor therapy and outcomes in patients with HIV infection. *Ann Intern Med* 2000;133:21-30.
18. Low-Beer S, Yip B, O'Shaughnessy MV, Hogg RS, Montaner JS. Adherence to triple therapy and viral load response. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2000;23:360-1.
19. Pham PA. Antiretroviral adherence and pharmacokinetics: review of their roles in sustained virologic suppression. *AIDS Patient Care STDS* 2009;23:803-7.



20. Arnsten JH, Demas PA, Farzadegan H, et al. Antiretroviral therapy adherence and viral suppression in HIV-infected drug users: comparison of self-report and electronic monitoring. *Clin Infect Dis* 2001;33:1417-23.
21. Proctor VE, Tesfa A, Tompkins DC. Barriers to adherence to highly active antiretroviral therapy as expressed by people living with HIV/AIDS. *AIDS Patient Care STDS* 1999;13:535-44.
22. Maenza J, Flexner C. Combination antiretroviral therapy for HIV infection. *Am Fam Physician* 1998;57:2789-98.
23. Reiss P. The art of managing human immunodeficiency virus infection: a balancing act. *Clin Infect Dis* 2009;49:1602-4.
24. Barber N. What constitutes good prescribing? *BMJ* 1995;310:923-5.
25. Westphal JF, Brogard JM. Drug administration in chronic liver disease. *Drug Saf* 1997;17:47-73.
26. Hoyer J, Schulte KL, Lenz T. Clinical pharmacokinetics of angiotensin converting enzyme (ACE) inhibitors in renal failure. *Clin Pharmacokinet* 1993;24:230-54.
27. Quart BD, Gallo DG, Sami MH, Wood AJ. Drug interaction studies and encainide use in renal and hepatic impairment. *Am J Cardiol* 1986;58:104C-13C.
28. Magnus D, Rodgers S, Avery AJ. GPs' views on computerized drug interaction alerts: questionnaire survey. *J Clin Pharm Ther* 2002;27:377-82.
29. Taylor L, Tamblyn R. Reasons for physician non-adherence to electronic drug alerts. In: *Medinfo* 2004:1101-5.
30. Glassman PA, Simon B, Belperio P, Lanto A. Improving recognition of drug interactions: benefits and barriers to using automated drug alerts. *Med Care* 2002;40:1161-71.
31. Peterson JF, Bates DW. Preventable medication errors: identifying and eliminating serious drug interactions. *J Am Pharm Assoc (Wash)* 2001;41:159-60.
32. Nightingale PG, Adu D, Richards NT, Peters M. Implementation of rules based computerised bedside prescribing and administration: intervention study. *BMJ* 2000;320:750-3.
33. Abookire SA, Teich JM, Sandige H, et al. Improving allergy alerting in a computerized physician order entry system. *Proc AMIA Symp* 2000:2-6.
34. Peterson JF, KG, Shek C, Bates DW. Physician responses to life-threatening drug-drug interaction alerts. *J Gen Intern Med* 2001;16:212.
35. Payne TH, Nichol WP, Hoey P, Savarino J. Characteristics and override rates of order checks in a practitioner order entry system. *Proc AMIA Symp* 2002:602-6.
36. Oppenheim MI, Vidal C, Velasco FT, et al. Impact of a computerized alert during physician order entry on medication dosing in patients with renal impairment. *Proc AMIA Symp* 2002:577-81.
37. Kalmeijer MD, Holtzer W, van Dongen R, Guchelaar HJ. Implementation of a computerized physician medication order entry system at the Academic Medical Centre in Amsterdam. *Pharm World Sci* 2003;25:88-93.
38. Weingart SN, Toth M, Sands DZ, Aronson MD, Davis RB, Phillips RS. Physicians' decisions to override computerized drug alerts in primary care. *Arch Intern Med* 2003;163:2625-31.
39. Hsieh TC, Kuperman GJ, Jaggi T, et al. Characteristics and consequences of drug allergy alert overrides in a computerized physician order entry system. *J Am Med Inform Assoc* 2004;11:482-91.
40. van der Sijs H, Mulder A, van Gelder T, Aarts J, Berg M, Vulto A. Drug safety alert generation and overriding in a large Dutch university medical centre. *Pharmacoepidemiol Drug Saf* 2009;18:941-7.

41. Feldstein A, Simon SR, Schneider J, et al. How to design computerized alerts to safe prescribing practices. *Jt Comm J Qual Saf* 2004;30:602-13.
42. Ahearn MD, Kerr SJ. General practitioners' perceptions of the pharmaceutical decision-support tools in their prescribing software. *Med J Aust* 2003;179:34-7.
43. Ash JS, Berg M, Coiera E. Some unintended consequences of information technology in health care: the nature of patient care information system-related errors. *J Am Med Inform Assoc* 2004;11:104-12.
44. Ashworth M. Re: GPs' views on computerized drug interaction alerts. *J Clin Pharm Ther* 2002;27:311-2.
45. Krall MA, Sittig DF. Clinician's assessments of outpatient electronic medical record alert and reminder usability and usefulness requirements. *Proc AMIA Symp* 2002:400-4.
46. van der Sijs H, Aarts J, van Gelder T, Berg M, Vulto A. Turning off frequently overridden drug alerts: limited opportunities for doing it safely. *J Am Med Inform Assoc* 2008;15:439-48.
47. van Roon EN, Flikweert S, le Comte M, et al. Clinical relevance of drug-drug interactions : a structured assessment procedure. *Drug Saf* 2005;28:1131-9.
48. [www.knmp.nl/](http://www.knmp.nl/).
49. van der Sijs H, Bouamar R, van Gelder T, Aarts J, Berg M, Vulto A. Functionality test for drug safety alerting in computerized physician order entry systems. *Int J Med Inform*;79:243-51.
50. <http://www.knmp.nl/vakinhoud/farmacotherapie/g-standaard/interacties-met-anti-hiv-middelen/?searchterm=HIV>.
51. Maso. *Kwalitatief onderzoek:praktijk en theorie*. Amsterdam en Meppel: Boom. 1998.
52. van der Sijs H, van Gelder T, Vulto A, Berg M, Aarts J. Understanding handling of drug safety alerts: a simulation study. *Int J Med Inform*.
53. Knapp DE, Oeltjen PD. Benefits-to-risks ratio in physician drug selection. *Am J Public Health* 1972;62:1346-7.
54. <http://www.hiv-druginteractions.org/>.
55. McDonald CJ, Wilson GA, McCabe GP, Jr. Physician response to computer reminders. *JAMA* 1980;244:1579-81.
56. Arocha JF, Wang D, Patel VL. Identifying reasoning strategies in medical decision making: a methodological guide. *J Biomed Inform* 2005;38:154-71.
57. Shah NR, Seger AC, Seger DL, et al. Improving acceptance of computerized prescribing alerts in ambulatory care. *J Am Med Inform Assoc* 2006;13:5-11.
58. Van der Sijs H, Mulder A, Van Gelder T, Aarts J, Berg M, vulto A. Addition of level of seriousness to drug safety alert texts: better informed but increased overriding. Submitted.

## **Bijlage**

### **Open vragen voordat begonnen wordt met casuïstiek**

1. Wanneer bekijkt u een alert over een interactie in zijn geheel?
2. Neemt u zich weleens vantevoren voor om een alert over een interactie geheel te gaan bekijken als die zou gaan verschijnen? Welke redenen heeft u daarvoor?
3. Krijgt u wel eens waarschuwingssignalen die u niet had verwacht? Indien ja, bekijkt u dat waarschuwingssignaal dan? Wat zijn over het algemeen redenen voor u om dat wel of niet te doen?
4. Wat zijn over het algemeen redenen voor u om een signaal weg te klikken?
5. Wanneer heeft u meer aandacht voor (let u extra op) een alert dat verschijnt?
6. Hoe ziet u het systeem in het licht van uw eigen kennis en andere kennisbronnen?

### **Casuïstiek**

#### **Casus 1**

Een 58 jarige man wordt al jaren behandeld voor zijn HIV met emtricitabine/tenofovir 200/245mg 1x/dag en atazanavir 300 mg 1x/dag samen met ritonavir 100 mg 1x/dag. Meneer heeft vorige maand een hart infarct doorgemaakt. De NHG standaard adviseert om aan alle postinfarctpatienten levenslang een statine, bij voorkeur eenmaal daags 40 mg simvastatine, voor te schrijven, ongeacht de initiële hoogte van de serumcholesterolconcentratie of de leeftijd, en ongeacht de cholesterolwaarde die daarmee wordt bereikt.

(Simvastatin geeft een interactie met atazanavir en ritonavir. Dit geldt niet voor pravastatine. Advies: ander statine).

1. Verwacht u een alert?

Indien arts alert verwacht: Volgende vragen.

1. Gaat u deze alert geheel of gedeeltelijk bekijken?
2. Waarom gaat u deze bekijken?
3. Waarom niet?

Vervolgens de gegenereerde waarschuwingstekst laten zien en vragen hoe de arts deze afhandelt: (geen aanpassing!, ander middel voorschrijven, dosis verhogen of verlagen, monitoren van klinische chemie data, spiegel bepalen [van HIV-middel of interacterende geneesmiddel], tijdsinterval vergroten, vermijden van ernstige gevolgen, anders)?

1. Indien arts geen alert verwacht: Volgende vragen.

1. Gaat u deze wel bekijken als deze toch zou verschijnen? Indien ja, waarom? Indien nee, waarom niet? Vervolgens de gegenereerde waarschuwingstekst laten zien en vragen hoe de arts deze afhandelt.

1. Indien de arts niet weet of dit een alert genereert. Volgende vragen. Gaat u deze wel bekijken als deze toch zou verschijnen? Indien ja, waarom? Indien nee, waarom niet? Vervolgens de gegenereerde waarschuwingstekst laten zien en vragen hoe de arts deze afhandelt.

## Casus 2

Een 35 jarige Zuid-Afrikaan die u voor het eerst op uw spreekuur ziet, blijkt na onderzoek HIV-positief te zijn die u meteen wilt behandelen met emtricitabine/tenofovir 200/245mg 1x/dag en atazanavir 300 mg 1x/dag samen met ritonavir 100 mg 1x/dag. Een maand later blijkt de tuberculinetest positief en is ook de longfoto zeer verdacht voor Tuberculose. U besluit de TBC te gaan behandelen en te starten met de volgende 4 middelen voor de komende twee maanden: Isoniazide 300 mg eenmaal per dag, rifabutin 150 mg per dag, pyrazinamide 1500 mg 1x/dag en ethambutol 1200 mg 1x/dag.

1. Verwacht u een alert?

Indien arts alert verwacht: Volgende vragen.

1. Gaat u deze alert geheel of gedeeltelijk bekijken?
2. Waarom gaat u deze bekijken?
3. Waarom niet?

Vervolgens de gegenereerde waarschuwingstekst laten zien en vragen hoe de arts deze afhandelt: (geen aanpassing!, ander middel voorschrijven, dosis verhogen of verlagen, monitoren van klinische chemie data, spiegel bepalen [van HIV-middel of interacterende geneesmiddel], tijdsinterval vergroten, vermijden van ernstige gevolgen, anders)?

1. Indien arts geen alert verwacht: Volgende vragen.

1. Gaat u deze wel bekijken als deze toch zou verschijnen? Indien ja, waarom? Indien nee, waarom niet? Vervolgens de gegenereerde waarschuwingstekst laten zien en vragen hoe de arts deze afhandelt.

1. Indien de arts niet weet of dit een alert genereert. Volgende vragen. Gaat u deze wel bekijken als deze toch zou verschijnen? Indien ja, waarom? Indien nee, waarom niet? Vervolgens de gegenereerde waarschuwingstekst laten zien en vragen hoe de arts deze afhandelt.

## Casus 3

Een 65 jarige HIV-positieve man komt op uw spreekuur. Hij wordt voor zijn HIV behandeld met emtricitabine/tenofovir 200/245mg 1x/dag en atazanavir 300 mg 1x/dag samen met ritonavir 100 mg 1x/dag. Meneer heeft maagklachten (brandend maagzuur [zeurderige pijn, die vooral vlak na het eten onstaat]) waar u het antacidum algeldraat/magnesiumhydroxide-suspensie 4 dd 15 ml voor wilt voorschrijven. Vanwege een ulcus in het verleden, het feit dat patient rookt, hoge leeftijd en mannelijk geslacht zet u tevens H. Pylori diagnostiek in.

1. Verwacht u een alert?

Indien arts alert verwacht: Volgende vragen.

1. Gaat u deze alert geheel of gedeeltelijk bekijken?
2. Waarom gaat u deze bekijken?
3. Waarom niet?

Vervolgens de gegenereerde waarschuwingstekst laten zien en vragen hoe de arts deze afhandelt: (geen aanpassing!, ander middel voorschrijven, dosis verhogen of verlagen, monitoren van klinische chemie data, spiegel bepalen [van HIV-middel of interacterende geneesmiddel], tijdsinterval vergroten, vermijden van ernstige gevolgen, anders)?

1. Indien arts geen alert verwacht: Volgende vragen.
  1. Gaat u deze wel bekijken als deze toch zou verschijnen? Indien ja, waarom? Indien nee, waarom niet? Vervolgens de gegenereerde waarschuwingstekst laten zien en vragen hoe de arts deze afhandelt.
1. Indien de arts niet weet of dit een alert genereert. Volgende vragen. Gaat u deze wel bekijken als deze toch zou verschijnen? Indien ja, waarom? Indien nee, waarom niet? Vervolgens de gegenereerde waarschuwingstekst laten zien en vragen hoe de arts deze afhandelt.

Patient komt na 3 weken bij u terug, omdat hij klachten blijft houden. Ondertussen is ook bekend dat de H. Pylori-test positief is. U besluit tot het voorschrijven van de protonpompremmer omeprazol (2dd 20 mg) met amoxicilline (2 dd 1000 mg) en claritromycine (2 dd 500 mg) gedurende 7 dagen om de H. Pylori te eradiceren.

1. Verwacht u een alert?

Indien arts alert verwacht: Volgende vragen.

1. Gaat u deze alert geheel of gedeeltelijk bekijken?
2. Waarom gaat u deze bekijken?
3. Waarom niet?

Vervolgens de gegenereerde waarschuwingstekst laten zien en vragen hoe de arts deze afhandelt: (geen aanpassing!, ander middel voorschrijven, dosis verhogen of verlagen, monitoren van klinische chemie data, spiegel bepalen [van HIV-middel of interacterende geneesmiddel], tijdsinterval vergroten, vermijden van ernstige gevolgen, anders)?

1. Indien arts geen alert verwacht: Volgende vragen.
  1. Gaat u deze wel bekijken als deze toch zou verschijnen? Indien ja, waarom? Indien nee, waarom niet? Vervolgens de gegenereerde waarschuwingstekst laten zien en vragen hoe de arts deze afhandelt.
1. Indien de arts niet weet of dit een alert genereert. Volgende vragen. Gaat u deze wel bekijken als deze toch zou verschijnen? Indien ja, waarom? Indien nee, waarom niet? Vervolgens de gegenereerde waarschuwingstekst laten zien en vragen hoe de arts deze afhandelt.

#### **Casus 4**

Een 50 jarige HIV-positieve man komt op uw spreekuur. In verband met verlaagde CD4 cellen wilt u graag starten met antiretrovirale therapie, te weten emtricitabine/tenofovir 200/245mg 1x/dag en atazanavir 300 mg 1x/dag samen met ritonavir 100 mg 1x/dag. Meneer

is bekend met boezemfibrilleren waarvoor hij volgens schema trombosedienst acenocoumarol (sintrom ®) 1 mg 1x per dag krijgt voorgeschreven.

1. Verwacht u een alert?

Indien arts alert verwacht: Volgende vragen.

1. Gaat u deze alert geheel of gedeeltelijk bekijken?
2. Waarom gaat u deze bekijken?
3. Waarom niet?

Vervolgens de gegenereerde waarschuwingstekst laten zien en vragen hoe de arts deze afhandelt: (geen aanpassing!, ander middel voorschrijven, dosis verhogen of verlagen, monitoren van klinische chemie data, spiegel bepalen [van HIV-middel of interacterende geneesmiddel], tijdsinterval vergroten, vermijden van ernstige gevolgen, anders)?

1. Indien arts geen alert verwacht: Volgende vragen.

1. Gaat u deze wel bekijken als deze toch zou verschijnen? Indien ja, waarom? Indien nee, waarom niet? Vervolgens de gegenereerde waarschuwingstekst laten zien en vragen hoe de arts deze afhandelt.

1. Indien de arts niet weet of dit een alert genereert. Volgende vragen. Gaat u deze wel bekijken als deze toch zou verschijnen? Indien ja, waarom? Indien nee, waarom niet? Vervolgens de gegenereerde waarschuwingstekst laten zien en vragen hoe de arts deze afhandelt.

## Casus 5

Op uw spreekuur komt een 25 jarige HIV-positieve man op uw spreekuur  
Hij wordt voor zijn HIV behandeld met emtricitabine/tenofovir 200/245mg 1x/dag en efavirenz 600 mg 1x/dag. Patient heeft vanwege meerdere subdurale hematomen in het verleden (ivm meerdere vallen onder invloed van alcohol) epilepsie ontwikkeld. De neuroloog adviseert het anti-epilepticum carbamazepine (aanvankelijk 200 mg 1 x/dag) voor te schrijven ter preventie van epileptische aanvallen.

1. Verwacht u een alert?

Indien arts alert verwacht: Volgende vragen.

1. Gaat u deze alert geheel of gedeeltelijk bekijken?
2. Waarom gaat u deze bekijken?
3. Waarom niet?

Vervolgens de gegenereerde waarschuwingstekst laten zien en vragen hoe de arts deze afhandelt: (geen aanpassing!, ander middel voorschrijven, dosis verhogen of verlagen, monitoren van klinische chemie data, spiegel bepalen [van HIV-middel of interacterende geneesmiddel], tijdsinterval vergroten, vermijden van ernstige gevolgen, anders)?

1. Indien arts geen alert verwacht: Volgende vragen.

1. Gaat u deze wel bekijken als deze toch zou verschijnen? Indien ja, waarom? Indien nee, waarom niet? Vervolgens de gegenereerde waarschuwingstekst laten zien en vragen hoe de arts deze afhandelt.

1. Indien de arts niet weet of dit een alert genereert. Volgende vragen. Gaat u deze wel bekijken als deze toch zou verschijnen? Indien ja, waarom? Indien nee, waarom niet? Vervolgens de gegenereerde waarschuwingstekst laten zien en vragen hoe de arts deze afhandelt.

## Casus 6

Een 21 jarige HIV-positieve Zuid-Afrikaanse vrouw komt bij u op het spreekuur. Ze wordt sinds twee jaar behandeld met emtricitabine/tenofovir 200/245mg 1x/dag en atazanavir 300 mg 1x/dag samen met ritonavir 100 mg 1x/dag. In verband met Orale candidiasis besluit u itraconazol 100 mg per dag gedurende 2 weken voor te schrijven.

(Atazanavir spiegels gaan enorm stijgen als itraconazol wordt voorgeschreven. Advies: Toxiciteit van beide middelen moet gecontroleerd worden)

1. Verwacht u een alert?

Indien arts alert verwacht: Volgende vragen.

1. Gaat u deze alert geheel of gedeeltelijk bekijken?
2. Waarom gaat u deze bekijken?
3. Waarom niet?

Vervolgens de gegenereerde waarschuwingstekst laten zien en vragen hoe de arts deze afhandelt: (geen aanpassing!, ander middel voorschrijven, dosis verhogen of verlagen, monitoren van klinische chemie data, spiegel bepalen [van HIV-middel of interacterende geneesmiddel], tijdsinterval vergroten, vermijden van ernstige gevolgen, anders)?

1. Indien arts geen alert verwacht: Volgende vragen.
  1. Gaat u deze wel bekijken als deze toch zou verschijnen? Indien ja, waarom? Indien nee, waarom niet? Vervolgens de gegenereerde waarschuwingstekst laten zien en vragen hoe de arts deze afhandelt.
1. Indien de arts niet weet of dit een alert genereert. Volgende vragen. Gaat u deze wel bekijken als deze toch zou verschijnen? Indien ja, waarom? Indien nee, waarom niet? Vervolgens de gegenereerde waarschuwingstekst laten zien en vragen hoe de arts deze afhandelt.

### ***Beweringen: Eens/Oneens/Neutraal vragen***

1. De interactie waarschuwingssignalen vind ik een geschikte tool bij het voorschrijven.
  - Eens
  - Neutraal
  - Oneens
2. Het systeem werkt goed in het mij alert maken op belangrijke interacties.
  - Eens
  - Neutraal
  - Oneens
3. Ik heb soms meer geloof in andere kennisbronnen en/of in mijn eigen kennis die ik kan raadplegen dan in het systeem, waardoor ik de alert dan ook negeer.
  - Eens
  - Neutraal
  - Oneens

### **Vragen met antwoord mogelijkheden**


1. Hoe vaak leest u de waarschuwingen geheel of gedeeltelijk?
  - A. Nooit
  - B. Zelden
  - C. Soms
  - D. Vaak
  - E. Zeer vaak
2. Hoe vaak wordt u gewaarschuwd voor potentiële medicijninteracties?
  - A. Nooit
  - B. Zelden
  - C. Soms
  - D. Vaak
  - E. Zeer vaak
3. Hoe vaak geven de waarschuwingssignalen informatie over interacties die u al weet?
  - A. Nooit
  - B. Zelden
  - C. Soms
  - D. Vaak
  - E. Zeer vaak
4. Hoe vaak vindt u het signaal terecht?
  - A. Nooit
  - B. Zelden
  - C. Soms
  - D. Vaak
  - E. Zeer vaak



## Waarschuwingsteksten casus 1 t/m 6

### Casus 1

**Medicatiebewaking**

 **Interactie(s) gesignaleerd**

**Nieuwe medicatie-opdracht**

Geneesmiddel	Dosering
SIMVASTATINE TABL 40MG	1 maal daags : 40 mg

**Lopende medicatie-opdrachten (Aantal: 2)**

OK	Geneesmiddel	Startdatum	Stopdatum	Dosering	Motivatie
	ATAZANAVIR CAPS 300MG	23-03-10		1 maal daags : 300 mg	
	RITONAVIR CAPS 100MG	23-03-10		1 maal daags : 100 mg	

**Toelichting**


VAN DEZE INTERACTIE IS DE ERNST NOG NIET BEOORDEELD (-).

Statines kunnen myopathie veroorzaken. Het risico hierop is verhoogd bij combinatie met een proteaseremmer.  
 Voor fluvastatine geldt een andere situatie.  
 Advies:  
**ATORVASTATINE**  
 -Atorvastatine + tipranavir: gecontraïndiceerd, alternatief is pravastatine, fluvastatine of rosuvastatine.  
 -Atorvastatine + overige proteaseremmers: let op toxiciteit, start met 10 mg atorvastatine. De patient moet onverklaarbare spierpijn of spierzwakte direct melden.  
**ROSUVASTATINE**  
 -Rosuvastatine + lopinavir of ritonavir: let op toxiciteit, start met lage dosis rosuvastatine 5 mg/dag. De patient moet onverklaarbare spierpijn of spierzwakte direct melden.  
**SIMVASTATINE**  
 -gecontraïndiceerd, alternatief: ander statine.  
**FLUVASTATINE**  
 -mogelijk hogere dosis fluvastatine nodig.

**Motivatie**

## Casus 2

**Medicatiebewaking**

 **Interactie(s) gesignaleerd**

**Nieuwe medicatie-opdracht**

Geneesmiddel	Dosering
RIFABUTINE CAPS 150MG	1 maal daags : 150 mg

**Lopende medicatie-opdrachten (Aantal: 2)**

OK	Geneesmiddel	Startdatum	Stopdatum	Dosering	Motivatie
	ATAZANAVIR CAPS 300MG	23-03-10		1 maal daags : 300 mg	
	RITONAVIR CAPS 100MG	23-03-10		1 maal daags : 100 mg	

**Toelichting**

VAN DEZE INTERACTIE IS DE ERNST NOG NIET BEOORDEELD (-).


De spiegel van rifabutine en zijn actieve metaboliet stijgt, met als gevolg o.a. uveïtis. Daarnaast kan de spiegel van fosamprenavir of indinavir stijgen.

Advies:  
Atazanavir: verlaag de rifabutinedosis naar 300mg 3x per week.  
Darunavir, lopinavir, ritonavir, tipranavir: verlaag de dosering rifabutine naar 150 mg 3x per week.  
Fosamprenavir, indinavir, nelfinavir: verlaag de dosis rifabutine naar 300mg 3x per week.  
Saquinavir: stop rifabutine OF geef saquinavir 400mg 2x per dag + ritonavir400mg 2x per dag + rifabutine 300mg 3x per week.

**Motivatie**

<input type="text"/>
----------------------

### Casus 3

**Medicatiebewaking**  
 **Interactie(s) gesignaleerd**

**Nieuwe medicatie-opdracht**

Geneesmiddel	Dosering
MAALOX TABL	4 maal daags : 1 stuk

**Lopende medicatie-opdrachten (Aantal: 1)**

OK	Geneesmiddel	Startdatum	Stopdatum	Dosering	Motivatie
	ATAZANAVIR CAPS 300MG	23-03-10		1 maal daags : 300 mg	

**Toelichting**

VAN DEZE INTERACTIE IS DE ERNST NOG NIET BEOORDEELD (-).

Bij gelijktijdige inname daalt de absorptie van atazanavir, (fos)amprenavir, indinavir, nelfinavir of tipranavir.

Advies:  
Vertel de patient dat de proteaseremmer ten minste 2 uur VOOR of NA het antacidum moet worden ingenomen.

**Motivatie**

## Medicatiebewaking



### Interactie(s) gesignaleerd

#### Nieuwe medicatie-opdracht

Geneesmiddel	Dosering
OMEPRAZOL (MUPS) TABL MSR 20MG	2 maal daags : 20 mg

#### Lopende medicatie-opdrachten (Aantal: 1)

OK	Geneesmiddel	Startdatum	Stopdatum	Dosering	Motivatie
	ATAZANAVIR CAPS 300MG	23-03-10		1 maal daags : 300 mg	

#### Toelichting

VAN DEZE INTERACTIE IS DE ERNST NOG NIET BEOORDEELD (-).

De effectiviteit van atazanavir, indinavir of nelfinavir kan afnemen.

Advies:

Atazanavir: combinatie is gecontraïndiceerd. Mogelijk alternatief is darunavir, fosamprenavir, lopinavir of saquinavir. OF een H2-antagonist.

Indinavir: combinatie met (es)omeprazol is gecontraïndiceerd. Combinatie met lansoprazol, pantoprazol, rabeprazol: let op de effectiviteit van indinavir.

Mogelijk alternatief is darunavir, fosamprenavir, lopinavir of saquinavir.

OF een H2-antagonist.

Nelfinavir: zelfde advies als bij atazanavir.

Overige opmerkingen:

Het effect van een H2-antagonist op pH maag is minder dan dat van een protonpompremmer.

#### Motivatie

Lopende MO stoppen

Nieuwe MO vastleggen

Nieuwe MO annuleren

**Medicatiebewaking****Interactie(s) gesignaleerd****Nieuwe medicatie-opdracht**

Geneesmiddel	Dosering
CLARITROMYCINE TABL 250MG	2 maal daags : 500 mg

**Lopende medicatie-opdrachten (Aantal: 2)**

OK	Geneesmiddel	Startdatum	Stopdatum	Dosering	Motivatie
	ATAZANAVIR CAPS 300MG	23-03-10		1 maal daags : 300 mg	
	RITONAVIR CAPS 100MG	23-03-10		1 maal daags : 100 mg	

**Toelichting**

VAN DEZE INTERACTIE IS DE ERNST NOG NIET BEOORDEELD (-).

De claritromycinespiegel kan stijgen. Bovendien kan de spiegel van de proteaseremmer stijgen.

Advies:

ATAZANAVIR: verlaag de dosis claritromycine met 50%; mogelijk alternatief azitromycine.

OVERIGE proteaseremmers: let op toxiciteit van claritromycine, en van de proteaseremmer. Bij combinatie dosering claritromycine maximaal 1 g per dag; mogelijk alternatief azitromycine.

**Motivatie**

Lopende MO stoppen

Lopende MO Accoord

Nieuwe MO annuleren

**Medicatiebewaking****Interactie(s) gesignaleerd****Nieuwe medicatie-opdracht**

Geneesmiddel	Dosering
CLARITROMYCINE TABL 250MG	2 maal daags : 500 mg

**Lopende medicatie-opdrachten (Aantal: 2)**

OK	Geneesmiddel	Startdatum	Stopdatum	Dosering	Motivatie
✓	ATAZANAVIR CAPS 300MG	23-03-10		1 maal daags : 300 mg	
	RITONAVIR CAPS 100MG	23-03-10		1 maal daags : 100 mg	

**Toelichting**

VAN DEZE INTERACTIE IS DE ERNST NOG NIET BEOORDEELD (-).

De claritromycinespiegel kan stijgen. Bovendien kan de spiegel van de proteaseremmer stijgen.

Advies:

ATAZANAVIR: verlaag de dosis claritromycine met 50%; mogelijk alternatief azitromycine.

OVERIGE proteaseremmers: let op toxiciteit van claritromycine, en van de proteaseremmer. Bij combinatie dosering claritromycine maximaal 1 g per dag; mogelijk alternatief azitromycine.

**Motivatie**


Lopende MO stoppen

Lopende MO Accoord

Nieuwe MO annuleren

## Casus 4

**Medicatiebewaking**

 **Interactie(s) gesignaleerd**

**Nieuwe medicatie-opdracht**

Geneesmiddel	Dosering
ACENOCUMAROL TABL 1MG	trombosedienst

**Lopende medicatie-opdrachten (Aantal: 2)**

OK	Geneesmiddel	Startdatum	Stopdatum	Dosering	Motivatie
	ATAZANAVIR CAPS 300MG	23-03-10		1 maal daags : 300 mg	
	RITONAVIR CAPS 100MG	23-03-10		1 maal daags : 100 mg	

**Toelichting**

VAN DEZE INTERACTIE IS DE ERNST NOG NIET BEOORDEELD (-).


Het effect van de cumarine kan toenemen door proteaseremmers of efavirenz.  
Hierdoor neemt de stollingstijd toe.

Advies:  
Instrueer de patient bij dosiswijziging of staken van de proteaseremmer of efavirenz contact op te nemen met de trombosedienst.

**Motivatie**

## Casus 5

**Medicatiebewaking**

 **Interactie(s) gesignaleerd**

**Nieuwe medicatie-opdracht**

Geneesmiddel	Dosering
CARBAMAZEPINE TABL 200MG	2 maal daags : 200 mg

**Lopende medicatie-opdrachten (Aantal: 1)**

OK	Geneesmiddel	Startdatum	Stopdatum	Dosering	Motivatie
	EFAVIRENZ TABL 600MG	23-03-10		1 maal daags : 600 mg	

**Toelichting**

VAN DEZE INTERACTIE IS DE ERNST NOG NIET BEOORDEELD (-).

Door enzyminductie kan de plasmaconcentratie van efavirenz of nevirapine dalen.

Advies:


- Carbamazepine: gecontraïndiceerd; alternatief is lamotrigine, levetiracetam of valproïnezuur.
- Dexamethason: controleer de effectiviteit van efavirenz of nevirapine.
- Fenobarbital: gecontraïndiceerd; alternatief is lamotrigine, levetiracetam of valproïnezuur.
- Fenytoïne: gecontraïndiceerd; alternatief is lamotrigine, levetiracetam of valproïnezuur.
- Hypericumpreparaat: gecontraïndiceerd.

**Motivatie**



## Casus 6

**Medicatiebewaking**

 **Interactie(s)esignaleerd**

**Nieuwe medicatie-opdracht**

Geneesmiddel	Dosering
ITRACONAZOL CAPS 100MG	1 maal daags : 100 mg

**Lopende medicatie-opdrachten (Aantal: 2)**

OK	Geneesmiddel	Startdatum	Stopdatum	Dosering	Motivatie
	ATAZANAVIR CAPS 300MG	23-03-10		1 maal daags : 300 mg	
	RITONAVIR CAPS 100MG	23-03-10		1 maal daags : 100 mg	

**Toelichting**

VAN DEZE INTERACTIE IS DE ERNST NOG NIET BEOORDEELD (-).

De spiegel van atazanavir, nelfinavir en van de enzyminhibitor kan toenemen.

Advies:

De toxiciteit van beide middelen moet worden gecontroleerd.

**Motivatie**