

READER

VEILIG VOORSCHRIJVEN

voor in het ziekenhuis

Dr. Karen Keijsers
Drs. Rianda van der Stelt
Drs. Corry den Rooijen
© 2019



Inhoudsopgave

1. Voorwoord
2. A. Wet- en regelgeving en B. Voorschrijven met de WHO-6-step
3. Niet schaden met medicatie
4. Niet schaden met medicatie bij polyfarmacie
5. Antistolling
6. Leesadvies en studieadvies

1. Voorwoord

Voor u ligt de reader Veilig Voorschrijven.

We hebben in het Jeroen Bosch Ziekenhuis een ambitieus doel: het terugdringen van medicatiefouten. Jaarlijks overlijden naar schatting 1250 mensen in Nederland aan medicatiefouten (1). Een groot deel daarvan is toe te schrijven aan een kennistekort bij voorschrijvers (2).

Deze reader geeft een korte beschrijving van het minimaal verwachte kennisniveau voor alle voorschrijvers en sluit aan bij de kennistoets en het onderwijs zoals dat wordt ingezet in het introductieprogramma.

Dit onderwijsprogramma staat niet op zich. Het is gemaakt in lijn met het onderwijs aan de geneeskundefaculteiten en het voorschrijfexamen dat op diverse faculteiten wordt ingevoerd door de Nederlandse Vereniging voor Klinische Farmacologie en Biofarmacie (o.l.v. Kees Kramers en Jelle Tichelaar) (3). In tegenstelling tot het onderwijs binnen de geneeskundeopleiding, richt dit onderwijs zich nog sterker op het voorkómen van patiënt gerelateerde schade door medicatie.

Door dit onderwijsprogramma hopen we dat u als voorschrijver met ons een steentje kan bijdragen aan het voorkomen van schade aan de patiënt door voorschrijffouten.

Dr. Karen Keijsers, klinisch geriater, klinisch farmacoloog
Drs. Rianda van der Stelt, ziekenhuisapotheker, klinisch farmacoloog
Drs. Corry den Rooijen, projectleider voorschrijftoets

Namens vakgroep klinische farmacologie en Jeroen Bosch Academie
© 2019 's Hertogenbosch

(1) HARM rapport, van den Bemt et al. Beschikbaar via <https://www.knmp.nl/downloads/harm-rapport.pdf>. Geraadpleegd februari 2017

(2) Leape LL, Bates BW, Cullen DJ, et al. Systems analysis of adverse drug events. ADE prevention study group. JAMA 1995; 274 (1): 35-43

(3) Kramers K, Tichelaar J et al. Het rijexamen voor de voorschrijver. Medisch contact 2015: 912-915

2. A. Wet- en regelgeving

Leerdoelen

- De arts kent de relevante wetgeving ten aanzien van voorschrijven
- De arts kent de relevante lokale afspraken (in het JBZ de JCI normen) ten aanzien van voorschrijven

Landelijke wet- en regelgeving

Geneesmiddel en opiumwetgeving

Let op: sinds 1 januari 2014 is elektronisch medicatie voorschrijven verplicht!

Volgens de geneesmiddelenwet dient elk recept de volgende elementen te bevatten:

- naam voorschrijver, liefst met adres en telefoonnummer
- datum van voorschrijven
- naam, geslacht, geboortedatum en adres van de patiënt (bij kinderen lichaamsgewicht/lengte erbij vermelden)
- paraaf (handtekening bij opiumwetgeneesmiddelen)

Een recept bevat tenminste drie regels:

- 1) de stofnaam en sterkte in doseereenheid bijv. mg. R= recipe = neem.
- 2) de toedieningsvorm bijv. tablet en het aantal (dtd = da tales doses = geef zodanige hoeveelheid)
- 3) geeft aan wat er op het etiket moet komen staan. Denk met name aan aanwijzingen omtrent tijdstip van inname, kuur afmaken, geen voertuig besturen. Bij niet orale medicatie moeten er aanwijzingen worden gegeven voor de manier van toedienen.

Alexander Rennings UMCN St Radboud 024-3611111
Nijmegen, 9 januari 2008
R). Simvastatine 40 mg Tab. Dtd no 15 S). 1dd1 a.n.
paraaf
Naam patiënt, adres, geboortedatum en geslacht

Figuur 1a.

Recept met verplichte elementen

Bron: Reader Farmacotherapie, Kees Kramers

Verder zijn artsen die laboratoriumonderzoek hebben laten uitvoeren naar de nierfunctie (MDRD/e-GFR) van een patiënt verplicht om een afwijkende uitslag ook aan de apotheker door te geven. Dit moet dan op het recept worden vermeld.

Het voorschrijven van opiumwetmiddelen is geregeld in de Opiumwet. Opiaten moeten volgens speciaal recept voorgeschreven worden:

- Sterkte van het preparaat en aantal af te leveren eenheden moeten voluit in letters worden uitgeschreven.
- Naam, voorletters en volledige adres van arts en patiënt moeten worden vermeld.
- Maximale dagdosis moet worden uitgeschreven.
- Het aantal herhalingen moet voluit in letters worden geschreven.
- Het recept moet worden voorzien van een volledige handtekening van de voorschrijver.
- Per receptbriefje mag slechts één preparaat worden voorgeschreven.
- Het recept moet met onuitwisbare inkt worden geschreven.

Alexander Rennings UMCN St Radboud 024-3611111
Nijmegen, 9 januari 2008
R). Morfine tien mg Tab retard. Dtd No veertien
S). Elke 12 uur 1 tablet (max 4 per dag)
handtekening Tweemaal herhalen
Dhr G.E.E.N. Pijn (25-01-1937) Beethovenlaan 25

Figuur 1b. Opiaatrecept met verplichte elementen

Bron: Reader Farmacotherapie, Kees Kramers

Verkeersdeelname met medicatie

Bepaalde geneesmiddelen kunnen als werking of bijwerking de rijgeschiktheid van de gebruiker beïnvloeden. In dit geval gaat het vooral over effecten zoals duizeligheid, sufheid, een afgenomen concentratievermogen of verminderde oplettendheid.



Volgens de wegenverkeerswet is een bestuurder strafbaar als deze rijdt onder invloed van een middel waarvan hij weet of redelijkerwijs moet weten dat zijn rijvaardigheid erdoor verminderd kan worden. De voorschrijver heeft de plicht om patiënten hierover te informeren. Op www.rijveiligmetmedicijnen.nl is per geneesmiddel een advies geformuleerd.

2 B. WHO-6-step methode

Leerdoelen

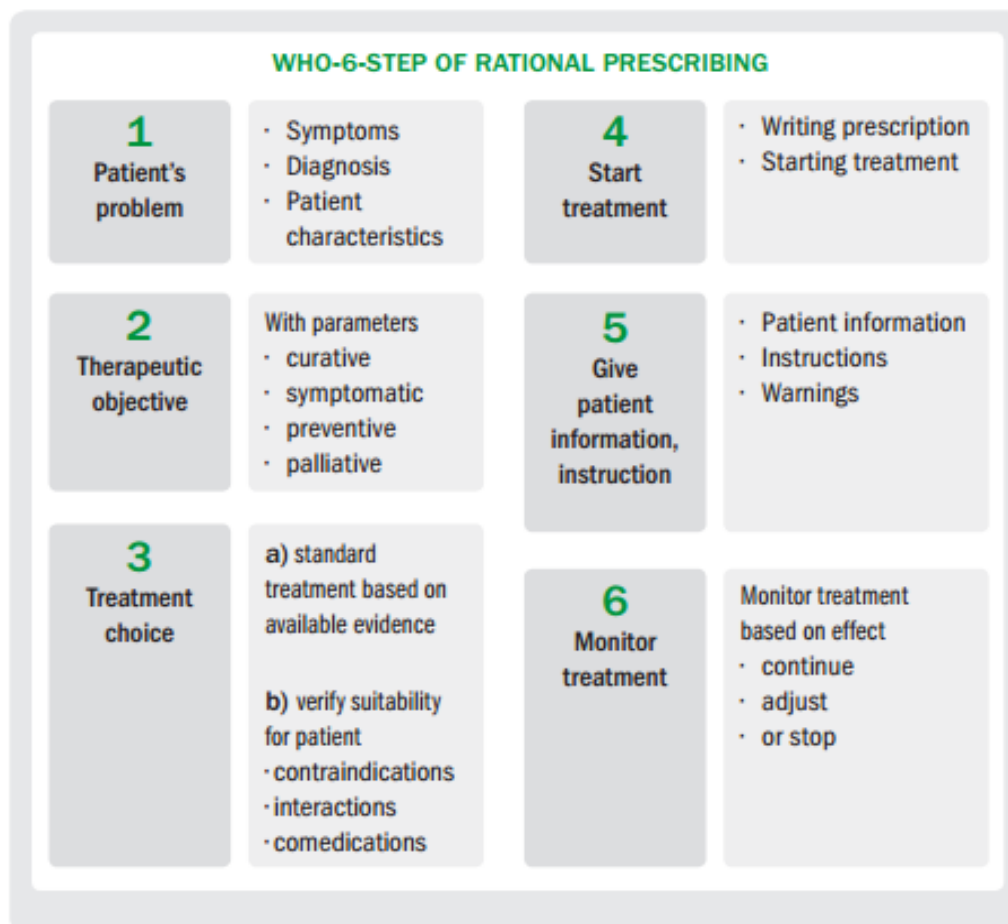
- De arts schrijft rationeel voor door toepassing van het algoritme van de WHO-6-step en beargumenteert de keuzes

De WHO heeft een methode ontwikkeld om systematisch goed en rationeel voor te schrijven. Hieronder wordt deze weergegeven.

Dit vraagt kennis van relevante richtlijnen (wat is een eerste keus middel?), kennis van interacties en de attitude om dit na te zoeken bij twijfel, en kennis van werkingsmechanismen en verwachte bijwerkingen in de follow up.

Deze verschillende elementen komen grotendeels aan bod in de andere hoofdstukken, met name hoofdstuk 3. De overige informatie kan worden opgezocht in richtlijnen en het farmacotherapeutisch kompas (bijv. interacties).

FIGURE 1. WHO-6-step of rational prescribing from the Guide to Good Prescribing



Bron: proefschrift Karen Keijsers, Education in appropriate pharmacotherapy in older patients

In stap 5 en 6 is het belangrijk te beseffen dat werking en bijwerking pas na een tijdje optreden en dat als een geneesmiddel wordt gestopt het weer enige tijd duurt voordat het uit het lichaam is.

Dit wordt bepaald a.d.h.v. de **halfwaardetijd** van een geneesmiddel, die hangt weer samen met onder andere de klaring (nier en leverfunctie). Dit is terug te vinden in het farmacotherapeutisch kompas (<https://www.farmacotherapeutischkompas.nl/farmacologie/farmacokinetiek#het-gedrag-van-het-geneesmiddel-in-het-lichaam>).

STELREGEL 1.

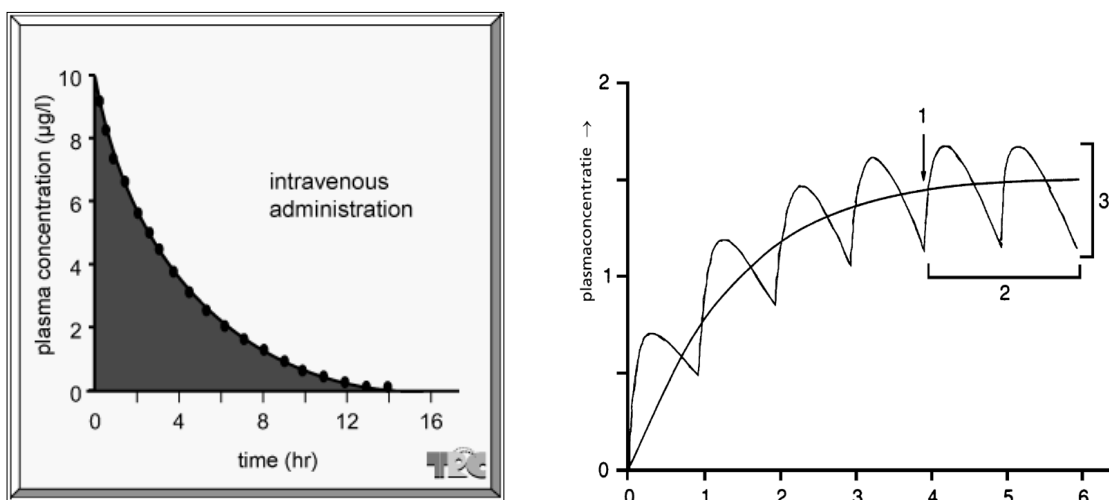
Na 4-5 x de halfwaardetijd is een geneesmiddel uitgewerkt.

STELREGEL 2.

Na 4-5 x de halfwaardetijd is er een steady state spiegel bereikt.

STELREGEL 3.

Als de steady state te laat optreedt gezien het klinische beeld van de patiënt kunt u bij specifieke medicijnen een oplaaddosis geven. Die hoeft niet aan de nierfunctie te worden aangepast.



Figuur 2a: Halfwaardetijd grafisch weergegeven na iv toediening, uitwerking na 4-5 x de halfwaardetijd →

Figuur 2b: Steady state ontstaan na herhaaldelijk oraal toedienen na ong. 4-5x de halfwaardetijd

Bron: a) TRC Leiden, <https://coo.lumc.nl/trc/default.aspx?direct=true>, b) farmacotherapeutisch kompas

3. Niet schaden met medicatie, algemeen

Leerdoelen

- De arts maakt niet één van de meest gemaakte fouten in voorschrijven die tot frequente en/of ernstige bijwerkingen kunnen leiden.

Enkele jaren geleden liet het **HARM rapport** ons pijnlijk zien hoeveel medicatie gerelateerde sterfgevallen er in Nederland nog jaarlijks zijn, naar schatting 1250 per jaar. Er zijn studies die laten zien dat een groot deel daarvan is toe te schrijven aan verkeerde medicatiekeuzes door artsen.

Het HARM-Wrestling rapport geeft daarover adviezen. Hieronder staan een aantal adviezen samengevat. Voor details verwijzen we u naar het rapport op <https://www.knmp.nl/downloads/harm-rapport.pdf>

Aanbeveling nr. en middel	Advies
7. Antitrombotica	Voorschrijver legt indicatie en behandelduur vast, m.n. bij eerdere bloedingen en combinatietherapie
8. Anticoagulantia	Voor start wordt verminderde therapietrouw afgewogen bijv. verminderde cognitie of overmatig alcoholgebruik
10. Anticoagulantia en cotrimoxazol	Cave INR stijging, de voorschrijver informeert apotheker en trombose dienst, voorkeur ander middel
13. NSAIDs	Zorgvuldig afwegen en proberen te vermijden <ul style="list-style-type: none">- > 70 jr- Peptisch ulcus in VG- Diverticulaire aandoening of GI bloeding in VG- Gelijktijdig gebruik SSRI, vit K antagonist, NSAIDs, spironolacton, corticosteroiden- Ernstige reumatische artritis, hartfalen, diabetes
14. NSAID, PPI	Voeg protonpompremmer (PPI) toe bij <ul style="list-style-type: none">- Ulcus pepticum in VG- > 70- 60-70 jr en<ul style="list-style-type: none">o Langdurig hoge dosering NSAIDo Gelijktijdig OAC, ASA, corticoid, SSRI, spironolactono Ernstige comorbiditeit (reuma, hartfalen, diabetes)
15. ASA, PPI	Voeg PPI toe bij <ul style="list-style-type: none">- > 60 en ulcus pepticum in VG- > 70 en Gelijktijdig OAC, ASA, corticoid, SSRI, spironolacton- > 80
18. ASA en GI complicatie	Voorkeur switch clopidogrel
19. ASA en select COX2	Voordeel selectieve COX 2 vervalt door combinatie met ASA, aanbeveling 14 geldt hier ook
21. Selectieve COX2	Niet voorschrijven bij cardiovasculaire voorgeschiedenis of risicofactoren (inclusief roken, diabetes en hypertensie)
23. Thiazidediureticum	Na start of dosiswijziging thiazide: controle van Natrium na 5-9 dgn. <ul style="list-style-type: none">- > 80- > 70 en SSRI, NSAID, carbamazepine, lisdiureticum
24. Kaliumverliezend diureticum	Controle Kalium voor start en na 1-2 weken <ul style="list-style-type: none">- > 70 jr- Combinatie van medicatie invloed op kalium (digoxine, diuretica incl. kaliumsparend), nierfunctiestoornissen, > 80 jr- Voor details lees de exacte aanbeveling
25. RAS-remmers en kaliumsparende diuretica	Controle Kalium voor start en na 1-2 wkn, 6 mnd. <ul style="list-style-type: none">- > 70 jr- Risico op hyperkaliemie (medicatie combinaties, hartfalen, diabetes, nierinsufficiëntie)- Controle na start ook > 80 of bij bovenstaande risico's Voor details lees de exacte aanbeveling

26. RAS remmers en NSAIDS	Vermijden in combinatie
27. RAS remmers en NF stoornissen	Weeg start ervan af en monitor creatinine indien <ul style="list-style-type: none"> - Preexistente NF stoornissen of nierarteriestenose - Verminderd eff circ volume (hartfalen, ziekte incl. sepsis, verminderde vochtintake, diureticum) Gelijktijdig NSAIDs of calcineurine remmer (o.a. ciclosporine)
29. Nierinsuff/hartfalen tgv NSAIDs	NSAIDs vermijden bij <ul style="list-style-type: none"> - Cardiovasculaire risicoot. inclusief hartfalen en hypertensie - Nieraandoening of jicht - Verminderd effectief circulerend volume - Gelijktijdig gebruik van RAS remmer, diureticum, andere NSAID - Controleer anders NF vooraf en na 1 week
30. Psychofarmaca	Bij ouderen alleen op strikte indicatie > 70 uitvragen valrisico en anders vermijden
31. Psychofarmaca	Adequate follow up t.a.v. noodzaak en valgevaar incl. comedicatie <ul style="list-style-type: none"> - Benzo: na 1-2 weken - Antidepressiva : na 4-6 weken
33. Benzodiazepines	- Bij chronisch gebruik tenminste één poging om te staken
34. Prednisolon	Bij chronisch gebruik > 15 mg: voeg osteoporosemedicatie toe Bij chronisch gebruik > 7.5 < 15 mg én man of vrouw postmenopausaal of verlaagde botdichtheid: voeg osteoporosemedicatie toe
35. Glibenclamide	Ontraden > 70 jr ivm ernstige hypoglycemien
37. Glucocorticosteroid, DM2	Na start > 7.5 mg prednison: controle glucosedysregulatie vooraf en na start Voor details lees de exacte aanbeveling
38. Glucocorticosteroid, DM2	Monitor glucose na staken corticosteroid, cave hypoglycemie
39. Sotalol, digoxine	De voorschrijver en apotheker houden bij oudere gebruikers van digoxine en/of sotalol zorgvuldig rekening met factoren die de kans op bradycardie vergroten: comedicatie, nierfunctie Voor details lees de exacte aanbeveling
40. Opioiden, laxans	Iedere gebruiker krijgt bij start opioïd laxans voorgeschreven

Tabel 4. Samenvatting inhoudelijke HARM-wrestling adviezen

4. Niet schaden met medicatie bij polyfarmacie

Leerdoelen

- De arts kent de problemen die kunnen optreden bij polyfarmacie
- De voorschrijver voorkomt de meest gemaakte fouten bij polyfarmacie

Gebaseerd op: Paul A. F. Jansen and Jacobus R. B. J. Brouwers, "Clinical Pharmacology in Old Persons," *Scientifica*, vol. 2012, Article ID 723678, 17 pages, 2012. doi:10.6064/2012/723678

Veranderde kinetiek bij ouderen

- Absorptie: relatief onveranderd. Cave: moeite met slikken
- Verdeling: relatief meer vet t.o.v. water. Lipofiele geneesmiddelen (bijv. de meeste psychofarmaca) werken langer door. Hydrofiele geneesmiddelen (bijv. lithium) krijgen hogere plasmaspiegels.
- Klaring:
 - o hepatische klaring (op enkele uitzonderingen na) nagenoeg gelijk
 - o renale klaring: vaak verminderd, cave intoxicaties/overdosering

De MDRD of CKD-epi (zoals berekend door het lab) is vaak geen correcte weerspiegeling, m.n. bij een laag gewicht. Gebruik dan de Cockcroft en Gault formule. <http://nephron.com/cgi-bin/CGSI.cgi> De nierfunctie bepaling is vaak onbetrouwbaar bij ziekte en is vaak ook onstabiel.

Onderbehandeling en overbehandeling

Naarmate de hoeveelheid medicatie toeneemt, neemt de kans op onderbehandeling en overbehandeling toe. De START-STOPP criteria geven hierbij handvatten.

Interacties

Er zijn verschillende soorten interacties mogelijk.

Drug-drug: reacties tussen geneesmiddelen bijv. acenocoumarol en cotrimoxazol of geneesmiddelen die de absorptie van een ander geneesmiddel beïnvloeden (calcium en ciprofloxacine). Daarnaast vinden er interacties plaats op CYP enzymen in de lever, waardoor het metabolisme van een geneesmiddel kan worden geremd of geïnduceerd.

Zie ook <https://drug-interactions.medicine.iu.edu/Main-Table.aspx>

Daarnaast zijn er medicijnen die via de nieren worden uitgescheiden en medicatie die de nierfunctie kan verminderen. Combinaties van deze medicijnen komen frequent voor maar vragen zorgvuldigheid, denk aan controle van de nierfunctie of spiegelscontrole.

Kan nierfunctie verslechteren	Hoog risico op intoxicatie
NSAID's ACE-remmers diuretica antibiotica bijv. gentamycine	lithium metformine digoxine

Tabel 5. Medicijnen die nierfunctie verslechteren en/of vooral renaal geklaard worden. Combineer deze altijd met beleid en adequate follow up (of vraag hierbij hulp).

Drug-disease: nadelige reacties op andere ziektes bijv. haloperidol bij patiënt met M Parkinson.

Therapietrouw

Therapietrouw kan verminderd zijn bij cognitieve stoornissen, polyfarmacie, ADL afhankelijkheid.

Een baxterrol of inzetten van thuiszorg kan helpen evenals het verlagen van het aantal doseermomenten.

Bijwerkingen en veranderd effect

Door veroudering van de fysiologische systemen kunnen de werking en bijwerkingen van geneesmiddelen anders zijn.

Drug	Pharmacodynamic effect	Age-related change
Antipsychotics	Sedation, extrapyramidal symptoms	Increased
Benzodiazepines	Sedation, postural sway	Increased
Beta-agonists	Bronchodilatation	Decreased
Beta-blocking agents	Antihypertensive effects	Decreased
Vitamine K antagonists	Anticoagulant effects	Increased
Furosemide	Peak diuretic response	Decreased
Morphine	Analgesic effects, sedation	Increased
Propofol	Anesthetic effect	Increased
Verapamil	Antihypertensive effect	Increased

Tabel 5. Veranderde effecten van medicijnen op hoge leeftijd

Medicine	Adverse drug reaction
Anticonvulsants	Drowsiness
Anti-parkinsonic drugs	Hallucinations, postural hypotension
Antipsychotic drugs	Drowsiness, movement disorders and falls
Vitamin K antagonists	Bleeding
Digoxin	Nausea, bradycardia, falls
Lithium	Delirium, nausea, ataxia, drowsiness nephrotoxicity, thyroid disturbances
Opioids	Drowsiness, constipation, falls
Sulfonylurea anti-diabetics	Hypoglycemia, falls
Tricyclic antidepressants	Drowsiness, postural hypotension, movement disorders and falls
Verapamil, diltiazem	Bradycardia, hypotension, constipation, falls

Tabel 6. Veranderde bijwerkingen bij ouderen

Niet schaden met polyfarmacie d.m.v. START-STOPP

In de afgelopen decennia zijn er diverse methoden ontwikkeld om ongewenste medicijnen op te sporen. In Nederland gebruiken we hiervoor de **START-STOPP** criteria, waarbij de START criteria zich voornamelijk richten op ongewenste onderbehandeling en de STOPP criteria op ongewenste medicatie in het geval van polyfarmacie.

De start-stop criteria zijn uitgebreider dan onderstaande samenvattingen.

https://www.nhg.org/sites/default/files/content/nhg_org/uploads/2015-07-07_start-en_stop-criteria_zakboekje_2015.pdf

Aanbeveling nr.	Advies
STOPP A1	Elk medicijn zonder een klinische indicatie
STOPP A2	Elk medicijn dat langer wordt voorgeschreven dan nodig
STOPP A3	Dubbelmedicatie
STOPP B 4	Bètablokker bij bradycardie
STOPP B6	Lisdiureticum voor hypertensie
STOPP B7	Lisdiureticum bij enkeloedeem zonder bewijs hartfalen, leverfalen, nierinsuff
STOPP B8	Thiazidediureticum bij hypokaliëmie, hyponatriëmie, hypercalc, voorgeschiedenis van jicht
STOPP B9	Centraal werkende antihypertensiva (worden slechter verdragen door ouderen)
STOPP B10	ACE remmer of AT2-antagonist bij Hyperkaliëmie
STOPP B11	Aldosteronantagonist en kaliumsparend gnm zonder kaliumcontrole
STOPP C1	TAR met een dosering > 80 / 100 mg per dag
STOPP C2	TAR/ AOC/DOAC bij verhoogde bloedingsneiging (HashBled)
STOPP C3	TAR en clopidogrel tenzij stent < 12 mnd., gelijktijdig ACS of hooggradig symptomatische carotisstenose
STOPP C4,5	TAR en AOC bij chronisch atriumfibrilleren of stabiele coronaire, cerebrovasc, of perifeer art symptomen
STOPP C6,7	OAC > 6 mnd. bij eerste DVT, > 12 maanden bij eerste longembolie
STOPP C8	NSAID icm OAC of DOAC
STOPP D1	TCA's (mn amitriptyline) bij dementia, glaucoom, geleidingsstoornissen, prostatisme, sjogren, urineretentie Voor details lees de exacte aanbeveling
STOPP D2	TCA's als eerstelijns middel bij depressie
STOPP D4	SSRI bij hyponatriëmie < 130
STOPP D5	Benzodiazepinen > 4 wkn
STOPP D6	Antipsychotica bij parkinsonisme (uitzondering clozapine)
STOPP D8	Middelen met anticholinerg bijwerkingenprofiel bij delirium of dementia Voor details lees de exacte aanbeveling
STOPP D9,10	Antipsychotica bij probleemgedrag bij dementia, tenzij..., antipsychotica als slaapmiddel
STOPP D11	Acetylcholinesteraseremmers bij bradycardie, syncope
STOPP D13	Levodopa bij essentiële tremor
STOPP E1-6	bij GFR < 30 ml/min - Digoxine > 0.125 mg - DOAC - NSAID - Metformine
STOPP E3	Factor Xa remmers bij GFR < 15 ml/min
STOPP F1	Metoclopramide bij parkinsonisme
STOPP F2	PPI > 8 wkn bij ulcus of oesofagitis, m.u.v. Barret
STOPP F3	Middelen die obstipatie verergeren bij obstipatie Voor details lees de exacte aanbeveling
STOPP G1	Theofylline als monotherapie
STOPP G4	Benzodiazepinen bij acute of chronische respiratoire insufficiëntie
STOPP H1	NSAIDs bij hypertensie, hartfalen
STOPP H2	Langdurig NSAID zonder paracetamol in adequate dosering
STOPP H6	Selectieve COX 2 remmers bij hart- en vaatziekten
STOPP H7	Orale bisfosfonaten bij GI voorgeschiedenis of bedlegerig
STOPP I1	Urogenitale anticholinergica bij dementia, glaucoom, chronische prostatisme
STOPP J1	SU derivaten met langdurige werking
STOPP J2	Thiazolidinedionen bij hartfalen
STOPP J3	Bètablokker bij DM2 en bij hypoglykemien
STOPP K1-4	Benzodiazepinen, Z-drugs of antipsychotica bij voorgeschiedenis van val of valneiging
STOPP L1	Opiaten als eerste keus voor lichte pijn
STOPP N1	Gelijktijdig gebruik van 2 of meer medicijnen met anticholinerg profiel

Tabel 7a. STOPP criteria, de samenvatting

Aanbeveling nr.	Advies
Cardiovasculair 1,2	Vitamine K antagonist of DOAC bij chronisch atriumfibrilleren bij vrouw > 65 of man > 75 Bij contra-indicatie daarvoor: ASA
Cardiovasculair 3	ASA bij voorgeschiedenis van coronaire, cerebrale of perifere art symptomen, zonder indicatie voor vitamine K antagonist
Cardiovasculair 4	Antihypertensivum bij RR > 160 systolisch of > 140 én DM2
Cardiovasculair 5	Statine bij VG van arteriële symptomen of verhoogd cardiovasculair risico én LDL > 2.5, tenzij levensverwachting < 3 jr
Cardiovasculair 6	ACE remmer of AT2 antagonist bij hartfalen en/of coronaire hartziekte
Cardiovasculair 7	Bètablokker bij status na acuut myocardinfarct en stabiele angina pectoris
Respiratoir 1,2	Inhalatie beta2 of parasympatiolyticum bij lichte tot matige astma/COPD Proefbehandeling inhalatiecort bij COPD bij frequente exacerbaties
Respiratoir 3	Continue zuurstoftherapie bij chronische respiratoir falen
CZS 1	Antiparkinsonmedicatie bij ziekte v Parkinson en functie klachten
CZS 2	Antidepressivum bij matige-ernstige depressie
CZS 5	SSRI bij persisterende ernstige angst die functioneren beïnvloed
Gastrointestinaal 1	PPI bij ernstige Gastrooes, refluxziekte of peptisch strictuur wv dilatatie
Gastrointestinaal 2	PPI bij NSAID <ul style="list-style-type: none"> - Ulcus pepticum in VG - > 70 - 60-70 jr en <ul style="list-style-type: none"> o Langdurig hoge dosering NSAID o Gelijktijdig OAC, ASA, corticoid, SSRI, spironolacton o Ernstige comorbiditeit (reuma, hartfalen, diabetes) PPI bij ASA <ul style="list-style-type: none"> - > 60 en ulcus pepticum in VG - > 70 en Gelijktijdig OAC, ASA, corticoid, SSRI, spironolacton - > 80
Bewegingsapp 2	Bisfosf, calc, vit D bij onderhoud glucocorticosteroiden > 7.5 mg, > 3 mnd.
Bewegingsapp 3	Calc en vit D bij osteoporose tenzij voldoende inname
Bewegingsapp 7	Foliumzuur bij Methotrexaat
Endocrien 1	Metformine bij DM2 (mits NF toestaat)
Endocrien 2	ACE remmer of AT 2 antagonist bij DM2 (mits NF toestaat)
Analgetica 1	Sterk werkend opioïden bij matige en ernstige pijn, indien paracetamol, NSAID onvoldoende effect Voor details lees de exacte aanbeveling
Analgetica 2	Kortwerkend opioïd bij doorbraakpijn bij langwerkende opioïden
Analgetica 3	Laxans bij opiaat

Tabel 7b. START criteria, de samenvatting

5. Antistolling

Leerdoelen

- Herkennen van generieke antistollingsmedicatie
- Het veilig kunnen voorschrijven van een NOAC, VKA of TAR, en weten met welke factoren rekening moet worden gehouden (nierfunctie, lichaamsgewicht, leeftijd, hoog bloedingsrisico, oplaadschema, trombosedienst, PPI)
- Herkennen van relevante comedicaatie die interactie heeft met antistollingsmedicatie.
- Herkennen wanneer er mogelijk sprake is van niet geïndiceerde duale of triple therapie en hierop adequaat kunnen handelen: zelf handelen of probleem actief elders beleggen.
- Welke tromboseprofylaxe geïndiceerd bij welke patiënt.
- Weten dat DOAC INR niet beïnvloedt, weten dat vitamine K antagonisten op geleide van de INR worden ingesteld.
- Weten voor welk antistollingsmiddel een antidotum bestaat, en hoe en wanneer deze toe te passen.

Deze reader richt zich op de meest basale kennis over antistolling. De praktische toepassing daarvan zal a.d.h.v. protocollen zijn die ook kunnen veranderen over tijd.

Herkennen van antistolling

Geneesmiddelgroepen en voorbeelden

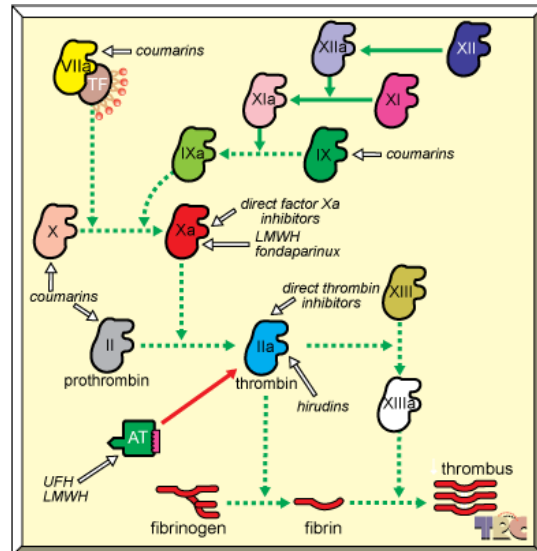
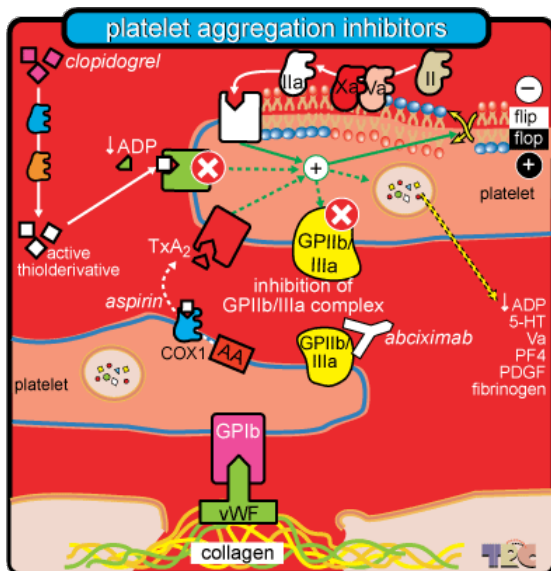
In diverse aanvragen in het patiëntendossier wordt gevraagd aan te geven of een patiënt ASA, TARs, DOAC, VIT-K antagonisten gebruikt, bijv. bij aanvraag OK. Daarom is het belangrijk dat ze herkend worden.

Vitamine K antagonisten (coumarine)	Fenprocoumon Acenocoumarol (meest gebruikt)
Trombocytenaggregatieremmers (TAR)	ASA: Acetylsalicylzuur (Aspirine®) Carbasalaatcalcium (Ascal®) Combinatie: Acetylsalicylzuur/dipyridamole (Asasantin®) Overigen: Clopidogrel (Plavix®, Grepid®, Iscover®, Vatoud®) Ticagrelor (Brilique®) Prasugrel (Efient®) Tirofiban (Aggrastat®)
Directe Orale Anticoagulantia (DOAC)	Dabigatran (Pradaxa®) Rivaroxaban (Xarelto®) Apixaban (Eliquis®) Edoxaban (Lixiana®)

Tabel 8. Herkennen van antistolling

Werkingsmechanismen

Om de informatie uit protocollen goed te kunnen begrijpen is enige (zeer) basale kennis van het werkingsmechanisme handig.



Figuur 3a. Vitamine K antagonisten en vitamine K antagonisten (coumarine) en directe orale anticoagulantia (direct thrombine inhibitors)

Figuur 3b. Trombocytenaggregatieremmers Bron: TRC Leiden

Veilig voorschrijven van antistolling

Bepalen van indicatie

In de afweging voor het starten van antistolling zijn diverse richtlijnen en scorelijsten beschikbaar. Deze bepalen of er een indicatie is.

Enkele voorbeelden:

Voor tromboseprolaxe: PADUA-score (Figuur4)

Voor atriumfibrilleren: CHADS-VASC (evt. ook HASBLED voor bleedingsrisico)

Tabel 1.1 Padua prediction score

Risico factor	Punten
Actieve maligniteit A	3
Eerder VTE (exclusief oppervlakkige vene trombose)	3
Verminderde mobiliteit B	3
Reeds bekend trombofilie C	3
Recent (<1 maand) trauma en/of chirurgie	2
Hogere leeftijd (> 70 jaar)	1
Hart en/of respiratoir falen	1
Myocardinfarct of ischemisch herseninfarct	1
Actieve infectie en/of reumatologische afwijking	1
Obesitas (BMI > 30)	1
Gebruik van hormonale anticonceptie of suppletie therapie	1
A) Patiënten met lokale of perifere metastasen en/of voor wie chemotherapie of radiotherapie is uitgevoerd in de afgelopen zes maanden; B) Geanticipeerde bedrust met toilet/doucheprivileges (zowel door beperkingen van de patiënt als door instructie van de behandelaar) voor tenminste drie dagen; C) Drager van deficiënties van antitrombine, proteïne C, of factor Leiden G20210A protrombine mutatie, antifosfolipiden syndroom.	
Hierbij beschouwt men: <ul style="list-style-type: none"> • Laag trombose risico < 4 punten • Hoog trombose risico ≥ 4 punten 	

- Overweeg tromboseproylaxe met LMWH bij niet-chirurgische patiënten met een **hoog tromboserisico**, zoals patiënten met een Padua prediction score ≥ 4 (tabel 1.1)
- Overweeg géén tromboseproylaxe te geven aan patiënten met een contra-indicatie voor medicamenteuze trombosproylaxe, zoals bij een bloeding of de aanwezigheid van meerdere risicofactoren voor bloeding (tabel 1.2)

Figuur 4. Padua score

	Condition	Points
C	Congestive heart failure	1
H	Hypertension > 140/90 mmHg or treated	1
A ₂	Age ≥ 75 years	2
D	Diabetes Mellitus	1
S ₂	Prior stroke or TIA	2
V	Vascular disease	1
A	Age 65 – 74 years	1
Sc	Sex category (female)	1

- Score 0 (of 1 door vrouwelijk geslacht): Geen NOAC
- Score 1: Overweeg NOAC (stroke-risk 1,3%/jr)
- Score ≥ 2: Start NOAC/VKA (contra-indicaties en dosering via RTA)

Figuur 5. CHADS-VASC score.

Keuze binnen een geneesmiddelgroep

Per groep geneesmiddelen zijn er nog overwegingen die meegenomen dienen te worden in het voorschrijven.

Vitamine K antagonistien (coumarine, Orale Anticoagulantie OAC)	<p>Fenprocoumon (lange $t_{1/2}$ → werkt langer door)</p> <p>Acenocoumarol (meest gebruikt)</p> <p>-> trombosedienst doet follow up</p> <p>-> oplaaddosis nodig (zie protocol)</p> <p>-> afhankelijk van ziektebeeld, ook overbruggen (bridgen) nodig met LMWH (oa bij LE en DVT)</p> <p>-> belangrijke interacties op CYP-enzymen bijv. cotrimoxazol</p>
Trombocytenaggregatieremmers (TAR)	<p>ASA:</p> <p>-> Denk aan starten PPI indien risicopatiënt</p> <p>Combinaties:</p> <p>-> bij dubbel of trippeltherapie: overweeg dat dit ook niet geïndiceerd kan zijn bv door per abuis niet gestaakt. Overleg zn. met huisarts en/of voorschrijver, zeker als TARs en (D)OAC gecombineerd worden en je begrijpt de indicatie niet</p>
Directe Orale Anticoagulantia (DOAC)	<p>Het voorschrijven heeft grote voordelen voor de patiënt, er is dan geen INR controle nodig d.m.v. trombosedienst, maar er zijn veel zaken om over na te denken, zie ook onderstaande tabel.</p> <p>-> Geen bridgen nodig met LMWH</p> <p>-> INR wordt niet beïnvloed door DOAC</p>

Tabel 1: Farmacokinetische en farmacodynamische eigenschappen en praktische zaken van belang in de keuze uit de verschillende DOAC's

	Dabigatran	Rivaroxaban	Apixaban	Edoxaban
P-gp remmers*	Bij verapamil (en amiodaron) dosis verlagen			Onvoldoende onderzocht
Krachtige CYP3A4 remmers ¹ /inductoren ¹		Overleg met apotheek, evt. spiegelbepaling bij tijdelijk gebruik CYP3A4 remmer/inductor		
eGFR 30-50	Dosis verlagen			
eGFR 10-30		Niet starten met DOAC, bij al gebruik DOAC dosis verlagen		
eGFR < 10				
Levercirrose Child Pugh B	Niet voldoende onderzocht		Niet voldoende onderzocht	Niet voldoende onderzocht
Levercirrose Child Pugh C				
Combinatie met PPI/H2 remmers				
Inname met voeding		Vanaf 15mg tablet juist benodigd		
Laag lichaamsgewicht <60kg	Niet voldoende onderzocht, dosis verlagen		Dosis verlagen	Dosis verlagen
Kan in Baxter?	Wordt t.z.t beschikbaar			
GI-klachten	10% dyspepsie			
Therapie-ontrouw	Overweeg of een vitamine K antagonist een meer betrouwbare optie is voor de patiënt			
Hoog bloedingsrisico	Overweeg dosering te verlagen.	Overweeg dosering te verlagen.	Overweeg dosering te verlagen. NB: Komen bij ouderen het beste uit de studie in lage dosering	
Triple Antistolling	Overweeg of bloedingsrisico opweegt tegenover de indicatie voor triple antistolling, voorzichtigheid geboden met alle orale anticoagulans.			
Slik probleem	Capsules niet vermalen/ niet over sonde	Mag vermalen/ over sonde	Mag vermalen/ over sonde	Mag vermalen/ over sonde
Overdosering / acute bloeding	PT ↑ en aPTT ↑↑(↑)	PT ↑↑(↑) aPTT ↑	PT (↑) aPTT (↑)	PT ↑ (↑) aPTT ↑
Antidotum beschikbaar:	Idarucizumab	Geen specifieke antidotum beschikbaar, volg protocol massaal bloedverlies (overweeg 4 factoren concentraat)		

Legenda:

Niet voldoende onderzocht en/of voorzichtigheid geboden	Negatief advies, contra-indicatie, evt. overleg apotheker	Geen contra-indicatie, evt. dosis aanpassen indien genoteerd
---	---	--

* **P-gp remmers (verhogen de spiegels van sommige DOACs):** verapamil, amiodaron, atazanavir, ciclosporine, cobicistat, HCV-middelen, itraconazol, ketoconazol, kinidine, tacrolimus.

¥ **Krachtige CYP3A4 remmers (verhogen de spiegels van sommige DOACs):** Claritromycine, Cobicistat (inclusief combinatiepreparaten), Erytromycine, Itraconazol, Ketoconazol, Ritonavir (inclusief combinatiepreparaten), Voriconazol

‡ **Krachtige CYP3A4 inductoren (verlagen de spiegels van sommige DOACs):** Carbamazepine, Efavirenz, Enzalutamide, Fenobarbital, Fenytoïne, Hypericum, Mitotaan, Nevirapine, Primidon, Rifabutine, Rifampicine

Tabel 2: Veiligheid en effectiviteit van DOAC's in vergelijking met VKA's voor atriumfibrilleren o.b.v. Fase III studies

	Dabigatran 150mg 2dd1	Dabigatran 110mg 2dd1	Rivaroxaban 20mg 1dd1	Apixaban 5mg 2dd1	Edoxaban 60mg 1dd1
Effectiviteit	■			■	
Intracranieële bloeding	■	■	■	■	■
GI-bloedingen	■		■		■
Major Bleeding		■		■	■

Legenda:

Geen verschil

Inferior

Superior

Referenties:

1. Jan Steffel, Peter Verhamme, Tatjana S. Potpara, Pierre Albaladejo, Matthias Antz et al. *The 2018 European Heart Rhythm Association Practical Guide on the use of non-vitamin K antagonist oral anticoagulants in patients with atrial fibrillation*. European Heart Journal (2018) 39, 1330–1393
2. KNMP Kennisbank: Informatarium Medicamentorum > ANTITROMBOTICA > ANTICOAGULANTIA > DIRECT WERKENDE ORALE ANTICOAGULANTIA > Dabigatran, Rivaroxaban, Apixaban en Edoxaban
3. Stuart J. Connolly, M.D., Michael D. Ezekowitz, M.B., Ch.B., D.Phil., Salim Yusuf, F.R.C.P.C., D.Phil. et al. *Dabigatran versus Warfarin in Patients with Atrial Fibrillation*. N Engl J Med 2009; 361:1139-1151
4. Manesh R. Patel, M.D., Kenneth W. Mahaffey, M.D., Jyotsna Garg, M.S., Guohua Pan, Ph.D., Daniel E. Singer, M.D., *Rivaroxaban versus Warfarin in Nonvalvular Atrial Fibrillation*, N Engl J Med 2011; 365:883-891
5. Christopher B. Granger, M.D., John H. Alexander, M.D., M.H.S., John J.V. McMurray, M.D., Renato D. Lopes, M.D., Ph.D., Elaine M. Hylek, M.D., M.P.H. et al. *Apixaban versus Warfarin in Patients with Atrial Fibrillation*, N Engl J Med 2011; 365:981-992
6. Robert P. Giugliano, M.D., Christian T. Ruff, M.D., M.P.H., Eugene Braunwald, M.D., Sabina A. Murphy, M.P.H., Stephen D. Wiviott, M.D. et al, *Edoxaban versus Warfarin in Patients with Atrial Fibrillation*. N Engl J Med 2013; 369:2093-2104
7. Brandon K. Martinez, PharmD; Nitesh A. Sood, MD; Thomas J. Bunz, PharmD, PhD; Craig I. Coleman, PharmD, *Effectiveness and Safety of Apixaban, Dabigatran, and Rivaroxaban Versus Warfarin in Frail Patients With Nonvalvular Atrial Fibrillation*, J Am Heart Assoc. 2018;7:e008643. DOI: 10.1161
8. Jennie Korenstra, E. Petra J. Wijtvliet, Nic J.G.M. Veeger, Christiane A. Geluk, G. Louis Bartels et al, *Effectiveness and safety of dabigatran versus acenocoumarol in 'real-world' patients with atrial fibrillation*. Europace (2016) 18, 1319–1327 doi:10.1093/europace/euv397
9. Martinez BK , Bunz TJ, Eriksson D, Meinecke AK, Sood NA, Coleman CI. *Effectiveness and safety of rivaroxaban vs. warfarin in patients with non-valvular atrial fibrillation and heart failure*. ESC Heart Fail. 2019 Feb;6(1):10-15. doi: 10.1002/ehf2.12365. Epub 2018 Oct 9.

6. Leesadvies en studieadvies

De volgende informatiebronnen kunnen worden geraadpleegd voor extra informatie om een nog betere voorschrijver te worden.

- 1) JCI normen op I portal, MMU 4 en MMU 7
- 2) JBZ-protocollen op iportal
- 3) Farmacologie; de basiskennis, via <https://www.farmacotherapeutischkompas.nl/bladeren-volgens-boek/inleidingen/inl-farmacokinetiek>
En farmacotherapeutisch kompas, werkingsmechanisme per medicatiegroep
Via www.farmacotherapeutischkompas.nl, bladeren volgens boek.
Reader farmacotherapie UMCN, Kramers et al:
http://www.battleofthemeds.com/uploads/2/7/5/3/27535821/reader_ft_eindtoets_versie_1-11-2014.pdf
- 4) HARM – wrestling rapport via <https://www.knmp.nl/downloads/harmwrestlingrapportdefnov2009.pdf/view>
- 5) WHO 6 step methode via <https://apps.who.int/medicinedocs/en/d/Jwhozip23e/3.1.2.html>
- 6) START STOPPcriteria, Nederlandse editie via https://www.nhg.org/sites/default/files/content/nhg_org/uploads/2015-07-07_start-en_stopp-criteria_zakboekje_2015.pdf

Nog meer oefenen?

Via de Google Play Store en de App store is de app **'Battle of the Meds'** beschikbaar. In dit spel komen alle eindtermen per oefening terug, daarnaast zijn er een aantal vragen die gaan over kennis die niet in de eindtermen beschreven wordt, maar wel essentieel zijn om een goed farmacologisch behandelplan op te kunnen stellen.

De website en app van [TRC Leiden](http://www.trc-leiden.nl) geeft een leerboek farmacologie met veel plaatjes en uitleg over werkingsmechanismen van medicatie.

Wat als u het even niet weet/hulp bij problemen?

Wanneer u een farmacotherapieplan opstellen bij een specifieke patiënt lastig vindt, kunt u altijd met de apotheker en/of klinisch geriater overleggen.