

# Een succesvol geautomatiseerd medicatiebewakingssysteem om ontbrekende maagprotectie toe te voegen bij gebruik van NSAID's en salicylaten

Michiel P.J. Voet, Carolien M.J. van der Linden, Thomas Manten,  
Catharina H.M. Kerskes, Anne Jacobs

## Samenvatting

Richtlijnen adviseren het voorschrijven van een maagbeschermer naast een NSAID of salicylaat in geval van risicofactoren voor gastro-intestinale complicaties (GIC). In het Catharina Ziekenhuis Eindhoven maakt men gebruik van een geautomatiseerd medicatiebewakingssysteem ofwel “computerized clinical decision support system” (CCDSS). Dit systeem alarmeert wanneer een maagbeschermer ontbreekt bij klinische patiënten die hiervoor wel een indicatie hebben. In deze studie analyseerden we welke risicofactoren voor GIC het meest vóórkwamen in de door de CCDSS gegenereerde meldingen bij patiënten van 60 jaar en ouder die in 2019 opgenomen waren en welk deel van deze meldingen leidde tot toevoeging of dosisaanpassing van een maagbeschermer.

In totaal werden 762 meldingen geïncludeerd, waarvan 334 (44%) NSAID gebruikers betrof en 428 (56%) salicylaat gebruikers. In de NSAID-groep was een hoge dosering (van NSAID) de meest voorkomende additionele risicofactor (59%) en in de salicylaat groep leeftijd  $\geq 70$  in combinatie met duale trombocytenuitremming (38%). 81% van de meldingen leidde tot toevoeging of dosisophoging van een maagbeschermer, 18,5% werd verworpen met een gedocumenteerde reden en slechts 0,5% werd verworpen zonder gedocumenteerde reden.

Concluderend draagt een CCDSS bij aan het voorschrijven van aanbevolen maagbeschermer bij patiënten die een NSAID of salicylaat gebruiken.

**Kernwoorden:** NSAID, salicylaat, maagbeschermer, CCDSS

# A successful computerized clinical decision support system (CCDSS) to reduce omission of gastroprotective agents in patients using NSAIDs and salicylates

Michiel P.J. Voet, Carolien M.J. van der Linden, Thomas Manten, Catharina H.M. Kerskes, Anne Jacobs

## Summary

Several guidelines recommend gastroprotective agents (GA) for patients with a prescription of NSAIDs or salicylates who have additional risk factors for gastro-intestinal complications (GIC). In the Catharina Hospital Eindhoven, the Netherlands, a computerized clinical decision support system (CCDSS) generates a warning when hospitalised patients lack a recommended GA in their medication lists. This study provides a quantitative description of the notifications that were generated by the CCDSS for hospitalized patients aged > 60 years in 2019, and of which part of these notifications led to GA addition or dose change. In total 762 notifications have been included of which 334 (44%) concerned NSAID use and 428 (56%) salicylate use. In patients using NSAIDs, a high-dose (of NSAID) was the most common additional risk factor (59%). In patients using salicylates, age  $\geq 70$  years combined with dual antiplatelet therapy most often led to notifications (38%). 81% of all notifications led to GA addition, 18,5% of them had been disregarded with a documented reason and only 0,5% had been disregarded without a documented reason. We conclude that a CCDSS contributes to prescription of a recommended GA in patients using NSAIDs or salicylates.

**Keywords:** NSAID, salicylate, gastroprotective agent, CCDSS

## Inleiding

'Non-steroidal anti-inflammatory drugs' (NSAID's) zijn ontstekingsremmende geneesmiddelen die ook pijnstillend werken. Ze behoren tot de meest voorgeschreven geneesmiddelen.<sup>1,2</sup> In Nederland wordt jaarlijks aan 18,8% van de bevolking (ca. 3 miljoen personen) een NSAID afgeleverd. Deze personen gebruiken dit middel gemiddeld 6 tot 7 weken per jaar.<sup>1</sup> Frequent voorkomende bijwerkingen van zowel NSAID's als salicylaten zijn gastro-intestinale ulcera, al dan niet gepaard gaand met een bloeding.<sup>1-6</sup> Leeftijd is een onafhankelijke risicofactor voor toename van de ernst en frequentie van deze bijwerkingen.<sup>1,4,5,8</sup> De grens om leeftijd als een risicofactor te beschouwen, varieert in de literatuur van 60 tot 75 jaar.<sup>1</sup> Eerdere onderzoeksresultaten beschrijven een hazard ratio van 1,54 (95% CI = 0,99-2,36) voor het krijgen van een gastro-intestinale bloeding door NSAID gebruik bij ouderen.<sup>9</sup> Oorzakelijke factoren zijn mogelijk toegenomen reflux, comorbiditeit, polyfarmacie en farmacokinetische veranderingen die het effect van NSAIDs bij mensen op hoge leeftijd versterken, zoals afname van nier- en leverfunctie, afname van eiwitbindingen en verandering van lichaamssamenstelling.<sup>8,10,11</sup> Naast leeftijd verhogen andere factoren tevens het risico op gastro-intestinale ulcera en bloedingen, zoals een doorgemaakt maagulcus (odds ratio 1,59-2,52), een onbehandelde infectie met de H. Pylori bacterie (odds ratio 2,12), reumatoïde artritis, hartfalen, diabetes en gelijktijdig gebruik van andere risicovolle medicijnen zoals corticosteroiden, serotonineheropname-remmers (SSRI's/SNRI's), spironolacton, anticoagulantia, en trombocytenuitstroomremmers.<sup>1,4,5,7</sup> De kans op bijwerkingen hangt ook af van het type NSAID dat wordt gebruikt en de hoogte van de dosering.<sup>12</sup> Een hoge dosering NSAID (ibuprofen  $\geq 1800$  mg/24u, naproxen  $\geq 1000$  mg/24u en diclofenac  $\geq 150$  mg/24u) wordt ook op zichzelf als risicofactor beschouwd.<sup>1,4,5</sup>

Het risico op gastro-intestinale bijwerkingen kan worden verlaagd door te kiezen voor een selectieve COX-2 remmer<sup>8,13,14</sup> of door het toevoegen van een maagbeschermer, zowel bij NSAIDs als salicylaten.<sup>1,4,8,13-16</sup> Hiervoor worden, van de verschillende categorieën maagbeschermers, de protonpompremmers (PPI's) het meest voorgeschreven.<sup>17</sup> Hoewel het risico op gastro-intestinale bloedingen met een maagbeschermer gehalveerd kan worden,<sup>18</sup> worden ze in de praktijk lang niet altijd voorgeschreven. In een analyse uit 2013 bleek bij slechts 24% (uiteenlopend van 10% tot 69%) van de NSAID gebruikers van 65 jaar en ouder een maagbeschermer te zijn voorgeschreven.<sup>16</sup> In geval van risicofactoren, met name bij een voorgeschiedenis van ulcuslijden, wordt vaker een maagbeschermer toegevoegd. Zo worden prescriptieprevalenties beschreven van 67% bij patiënten met gelijktijdig gebruik van andere medicatie die gastro-intestinale complicaties kan geven, 87% bij patiënten met een ongecompliceerde maagzweer in de voorgeschiedenis en 100% bij patiënten met een gecompliceerde maagzweer in de voorgeschiedenis.<sup>13,14,18</sup>

Om additie van een maagbeschermer te bevorderen in geval van een verhoogd risico op gastro-intestinale complicaties van NSAIDs en salicylaten, werd door de klinische apotheek van het Catharina Ziekenhuis te Eindhoven een “Clinical Rule Maagprotectie” geformuleerd. Dit is een algoritme of medisch-farmaceutische beslisregel (MFB) in de medicatiebewakingssoftware van Gaston Pharma® dat gekoppeld is aan het elektronisch patiënten dossier (EPD) en het medicatie voorschrijfsysteem.<sup>19</sup> De “Clinical Rule Maagprotectie” genereert een melding wanneer maagprotectie is geïndiceerd bij gebruik van een NSAID en/of salicylaat en maagprotectie niet of in een onvoldoende dosering is voorgeschreven. Het algoritme is o.a. gebaseerd op de richtlijn “NSAID-gebruik en preventie van maagschade” van het Centraal Beleids Orgaan (CBO) uit 2003 en het Harm-Wrestling rapport uit 2008.<sup>1,4</sup>

Een dergelijke MFB als de “Clinical Rule Maagprotectie” wordt in de literatuur ook wel een “computerized clinical decision support system” genoemd (CCDSS of CDSS). Een CCDSS leidt tot minder fouten en tot minder bijwerkingen.<sup>20</sup> Doordat het gekoppeld is aan het EPD en relevante patiëntkenmerken en labuitslagen kan verwerken, zorgt een MFB ervoor dat bij het voorschrijven niet alle potentiële bijwerkingen van het medicament worden getoond, maar alleen de bijwerkingen die voor de betreffende patiënt relevant zijn. Dit voorkomt signaalmoetheid.<sup>21</sup>

Het doel van onze studie was om te beschrijven welke risicofactoren voor gastro-intestinale complicaties bij gebruik van NSAID's en/of salicylaten leidden tot meldingen van de “Clinical Rule Maagprotectie” van het Catharina ziekenhuis in 2019. Voorts beschreven we welk percentage van de meldingen van dit systeem daadwerkelijk leidde tot toevoeging of dosisverhoging van een maagbeschermer. We kozen hierbij voor de populatie van 60 jaar of ouder omdat zij, zoals hierboven uiteengezet, het meest at risk zijn voor gastro-intestinale complicaties bij gebruik van NSAID's en/of salicylaten.<sup>1,8</sup>

## Methode

Wanneer in het Catharina Ziekenhuis een NSAID of salicylaat wordt voorgeschreven, wordt de voorschrijver geattendeerd op het starten van een protonpompinhibitor (PPI) door middel van de klassieke door de G-standaard ondersteunde medicatiebewaking in het EPD. Daarnaast controleert de “Clinical Rule Maagprotectie” van het Catharina Ziekenhuis dagelijks de medicatie van alle opgenomen patiënten op voorschriften van NSAID's en/of salicylaten. Vervolgens controleert de “Clinical Rule Maagprotectie” of de betreffende patiënten één of meerdere van de in de inleiding beschreven risicofactoren voor gastro-intestinale complicaties hebben. Indien een maagbeschermer is geïndiceerd en deze ontbreekt of de dosering niet adequaat

is, wordt automatisch een melding gegenereerd met het advies om een maagbeschermer te starten. De meldingen worden gecontroleerd en afgehandeld door een apothekersassistent en zo nodig wordt een PPI toegevoegd aan de medicatielijst of de dosering ervan opgehoogd. Bij specifieke risicogroepen zoals intensive care patiënten, zwangeren, kinderen of patiënten met een bijwerking/interactie of andere melding ten aanzien van protonpompremmers wordt de melding altijd in overleg met de dienstdoende ziekenhuisapotheker afgehandeld. In deze gevallen overlegt de apotheker met de voorschrijver of een PPI kan worden toegevoegd. Bij interacties of allergieën kan eventueel een alternatieve maagbeschermer zoals een H2-antagonist worden gestart. Een samenvatting van de “Clinical Rule Maagprotectie” is te vinden als bijlage 1.

Voor deze retrospectieve single-center cohort studie beschreven we alle meldingen die door de “Clinical Rule Maagprotectie” van het Catharina Ziekenhuis werden gegenereerd voor klinische patiënten van 60 jaar of ouder in de periode van 1 januari 2019 tot en met 31 december 2019. Meldingen met incomplete data (ontbreken van opname afdeling, opnamedata, opnameduur) werden geëxcludeerd. Meldingen op basis van een eenmalige dosis NSAID werden eveneens geëxcludeerd. Daarnaast werden herhaalmeldingen bij éénzelfde patiënt binnen één opname geëxcludeerd. Herhaalmeldingen worden gegenereerd indien 24 uur na een eerdere melding nog steeds geen (adequate dosering) maagbescherming is voorgeschreven, bijvoorbeeld door een weekend- of feestdag of omdat nog overleg plaats dient te vinden.

De studie werd gemeld bij de lokale Medische Ethische Toetsingscommissie en beoordeeld als niet vallend onder de Wet Medisch wetenschappelijk Onderzoek met mensen (WMO). We verzamelden data (demografische gegevens, opnameduur, hoofdbehandelaarschap, het starten van maagprotectie) uit zowel het EPD als uit Gaston Pharma®. Deze data werden gepseudonimiseerd opgeslagen in een versleuteld Excel bestand (Microsoft® Excel® Office 2013 One Microsoft Way, Redmond, WA). Voor de analyses werd gebruik gemaakt van SPSS (versie 26.0, IBM Corporation, ARMonk, NY, USA).

## Resultaten

In totaal zijn in 2019 1135 meldingen gegenereerd door de “Clinical Rule Maagprotectie” voor 899 patiënten. 974 meldingen (86%) betroffen 764 patiënten van 60 jaar of ouder. Het totaal aantal opnames van patiënten van 60 jaar of ouder in het Catharina Ziekenhuis in 2019 bedroeg 14437. Dit betekent dat bij 1 op de 19 patiënten van 60 jaar of ouder door de Clinical Rule een melding is gegenereerd (764/14437).

Na exclusie van herhaalmeldingen (179), meldingen met incomplete data (2) en meldingen op basis van een eenmalige dosis NSAID (31) bleven er 762 meldingen bij 731 patiënten over voor inclusie in onze studie (figuur 1). Het verschil in aantal meldingen en aantal patiënten wordt verklaard doordat een melding wel opnieuw werd meegenomen in de studie indien deze bij een heropname van een patiënt binnen hetzelfde jaar was gegenereerd.

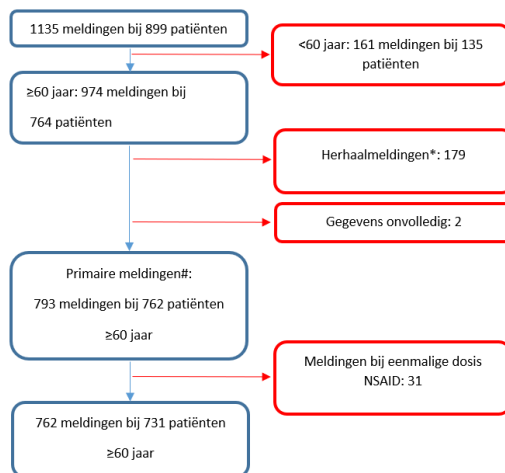


Fig. 1: Inclusie van data in studie.

\* Herhaalmeldingen worden gegenereerd indien 24 uur na een eerdere melding nog steeds geen (adequate dosering) maagbescherming is voorgeschreven. Dit betreft dezelfde melding bij dezelfde patiënt binnen één opname.

# Indien er een heropname van een patiënt in hetzelfde jaar (2019) plaatsvond en er opnieuw een melding werd gegenereerd door de CCDS, werd deze melding wel meegenomen in de studie. Hierdoor zijn er meer meldingen dan patiënten.

Er werden 334 meldingen (44%) gegenereerd bij voorschriften van NSAID's en 428 meldingen (56%) bij voorschriften van een lage dosering salicylaat. Bij de meldingen op basis van NSAID gebruik werd leeftijd 60 jaar of ouder niet als aparte risicofactor beschouwd aangezien de gehele studiebevolking patiënten van 60 jaar of ouder betreft. De risicofactoren hoge dosering NSAID, gebruik van SSRI, gebruik van antistolling, gebruik van een trombocytenaggregatieremmer (TAR), gebruik van orale corticosteroïden, gebruik van spironolacton > 25 mg/dag, hartfalen, diabetes en reuma die normaal enkel in combinatie met een leeftijd 60 jaar of ouder een indicatie vormen voor een maagbeschermer bij NSAID gebruik, hebben we beschouwd als afzonderlijke risicofactoren. Immers, voor onze studiebevolking vormt ieder van deze risicofactoren afzonderlijk een indicatie voor het toepassen van maagprotectie bij NSAID gebruik.

In 64% van de meldingen op basis van NSAID gebruik werd één risicofactor voor gastro-intestinale complicaties beschreven. In 21% van de meldingen op basis van NSAID gebruik werden twee risicofactoren genoemd en in slechts 15% van de meldingen drie tot maximaal vijf risicofactoren. Binnen de NSAID groep was een hoge dosering (van de NSAID) de meest voorkomende risicofactor (59%), gevolgd door leeftijd 70 jaar of ouder (12%), gelijktijdig gebruik van een TAR (9%) of van therapeutische antistolling (7%) en een diagnose diabetes mellitus (6%) (figuur 2).

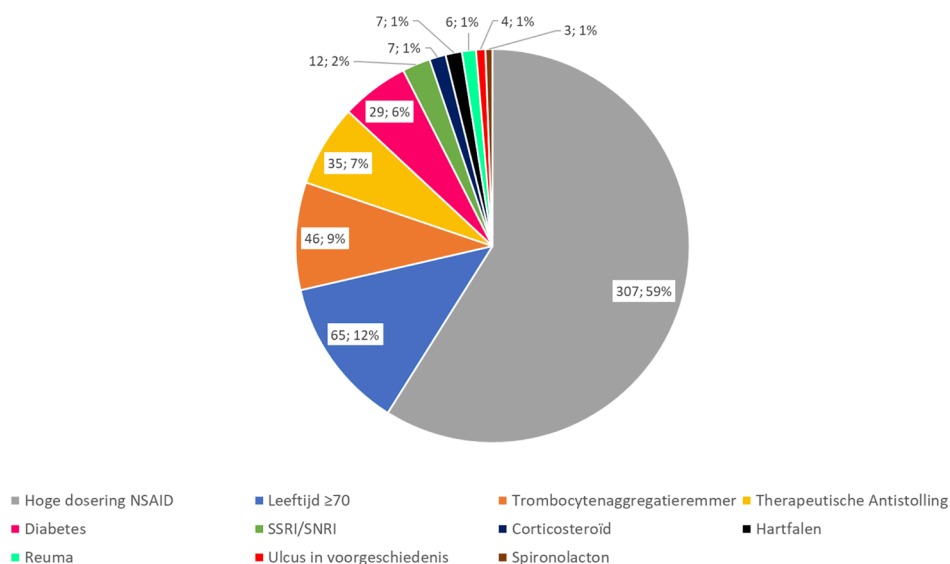
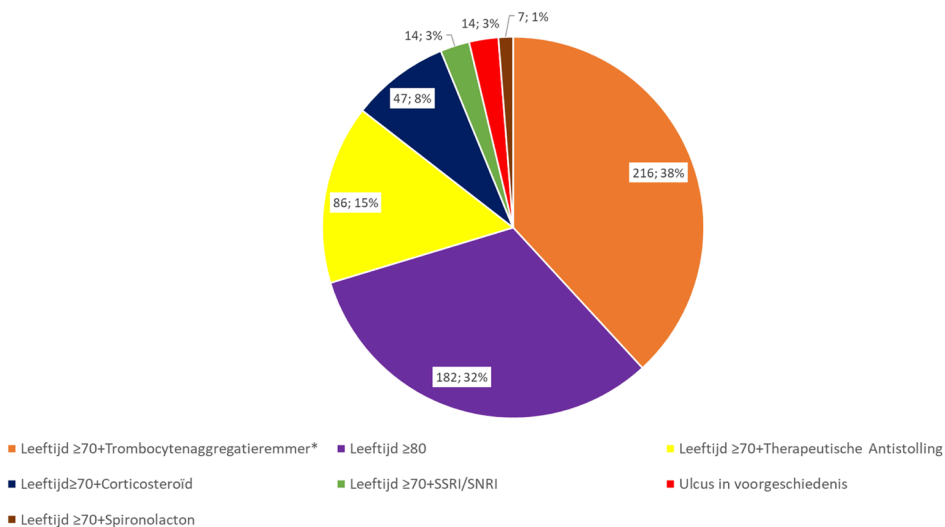


Fig. 2: Additionele risicofactoren voor GI complicaties bij NSAID gebruik

Aantal meldingen (van de 334) waarin de betreffende risicofactor werd genoemd. In één melding kunnen verschillende risicofactoren worden genoemd.

Bij de meldingen op basis van gebruik van een lage dosering salicylaat (acetylsalicylzuur 1d80mg of carbasalaatcalcium 1d100mg) was er in de meeste gevallen sprake van twee risicofactoren (71%). Binnen de salicylaat groep waren de meldingen meestal getriggerd door het gezamenlijk voorkomen van de risicofactoren leeftijd van 70 jaar of ouder en het gebruik van een tweede trombocytenaggregatieremmer anders dan het salicylaat (38%). Daarnaast waren de meldingen in de salicylaat groep respectievelijk getriggerd door leeftijd 80 jaar of ouder (32%), leeftijd 70 jaar of ouder in combinatie met therapeutische antistolling (15%) en leeftijd 70 jaar of ouder in combinatie met corticosteroiden (11%) (figuur 3). Er waren in de salicylaat

groep slechts vijf meldingen waarin maar één risicofactor werd genoemd. In al deze vijf meldingen betrof het patiënten tussen de 60 en 70 jaar met een ulcus in de voor-geschiedenis.



**Fig. 3: Additionele risicofactoren voor GI complicaties bij gebruik van lage dosering salicylaat**

Aantal meldingen (van de 428) waarin de betreffende risicofactor werd genoemd. In één melding kunnen verschillende risicofactoren worden genoemd.

\* Trombocytenaggregatieremmer anders dan acetylsalicylzuur of carbasalaatcalcium

De meldingen op basis van NSAID gebruik betroffen hoofdzakelijk patiënten van snijdende specialismen (80%): urologie (23%), orthopedie (23%), chirurgie (15%), gynaecologie (9%), cardiothoracale chirurgie (8%) en plastische chirurgie (2%). De risicofactor hoge dosering NSAID werd genoemd in alle meldingen van urologie, chirurgie, plastische chirurgie en gynaecologie patiënten en in 99% van de meldingen van de orthopedie patiënten (tabel 1).



Tabel 1: Aantal meldingen op basis van NSAID gebruik waarin risicofactor voor GI complicaties wordt genoemd per specialisme

	Hoge dosering NSAID	Leef-tijd $\geq 70$	Trombo-cyten-aggregatie-remmer	Therapeu-tische anti-stolling	Diabetes	SSRI	Cortico-steroid	Hartf-alen	Reuma	Ulcus	Spirono-lacton
Urologie 77 (23%)	77	13	7	1	8	3	0	0	1	3	0
Orthopedie 76 (23%)	75	17	3	12	6	5	1	2	3	0	0
Chirurgie 50 (15%)	50	6	5	1	1	1	0	1	0	0	1
Gynaecologie 30 (9%)	30	4	0	1	0	0	0	0	0	0	0
Neurologie 28 (8%)	22	7	3	2	7	2	0	2	0	1	0
Cardiothoracale Chirurgie 25 (8%)	18	7	10	9	2	0	1	1	0	0	0
Cardiologie 13 (4%)	6	2	8	4	0	1	0	0	0	0	1
Interne geneeskunde 10 (3%)	8	5	2	1	4	0	3	1	1	0	0
Plastische chirurgie 8 (2%)	8	2	3	0	0	0	0	0	0	0	0
Longgeneeskunde 6 (2%)	4	2	2	4	0	0	2	0	0	0	1
Intensive Care 5 (2%)	3	0	3	0	0	0	0	0	0	0	1
Overige 7 (2%)	6	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0

**Tabel 2: Aantal meldingen op basis van salicylaat gebruik waarin risicofactor GI complicaties wordt genoemd per specialisme**

	Leeftijd ≥70 + Trombocyten-aggregatiere-mmer	Leeftijd ≥80	Leeftijd ≥70 + Therapeutische antistolling	Leeftijd ≥70 + Corticosteroid	Leeftijd ≥70 + SSRI / SNRI	Ulcus in voor-geschiedenis	Leeftijd ≥70 + Sprirone-lacton
Cardiologie 191 (45%)	155	71	25	14	4	2	3
Cardiothoracale Chirurgie 70 (16%)	11	18	25	6	3	0	2
Chirurgie 31 (7%)	8	13	7	5	1	5	0
Interne geneeskunde 26 (6%)	2	16	1	7	2	2	1
Neurologie 26 (6%)	20	13	0	1	1	0	0
Intensive Care 18 (4%)	10	7	6	5	0	0	0
Longgeneeskunde 16 (4%)	2	7	4	7	0	1	0
Geriatricie 14 (3%)	4	14	0	0	0	0	0
MDL 14 (3%)	1	7	4	1	2	1	1
Urologie 14 (3%)	2	10	0	1	2	2	0
Orthopedie 7 (2%)	0	5	2	0	0	1	0
Gynaecologie 1 (0%)	1	1	0	0	0	0	0

\* Trombocytenaggregatiere-mmer anders dan acetylsalicylzuur of carbasalaatcalcium

De meldingen op basis van gebruik van een lage dosering salicylaat betroffen hoofdzakelijk patiënten opgenomen voor het specialisme cardiologie (45%) van 70 jaar of ouder met een tweede trombocytenaggregatieremmer naast het salicylaat (tabel 2).

Wanneer het aantal primaire meldingen (zonder herhaalmeldingen dus maximaal één melding per opname) wordt afgezet tegen het aantal opnames in 2019, dan zijn er binnen de specialismen maag- darm- en leverziekten (MDL), longgeneeskunde en interne geneeskunde verhoudingsgewijs de minste meldingen (1-2%). Binnen de specialismen gynaecologie, radiotherapie en cardiologie relatief de meeste (10%) (tabel 3).

**Tabel 3: Verhouding tussen aantal primaire meldingen en aantal opnames bij patiënten ≥60 jaar in het Catharina Ziekenhuis Eindhoven in 2019, per specialisme**

Specialisme	Opnames ≥60 jaar	Primaire meldingen ≥60 jaar	Medlingen/ Opnames ≥60 jaar (%)
Gynaecologie	314	31	10
Radiotherapie	21	2	10
Cardiologie	2305	204	9
KNO	34	3	9
Orthopedie	1040	83	8
Cardiothoracale Chirurgie	1211	95	8
Urologie	1188	91	8
Plastische Chirurgie	118	8	7
Neurologie	1073	54	5
Intensive Care	469	23	5
Chirurgie	2003	81	4
Geriatric	625	14	2
Interne Geneeskunde	1872	36	2
Longgeneeskunde	1161	22	2
MDL	1003	15	1
Totaal	14437	762	5

Van alle meldingen leidde 81% tot toevoeging of dosisverhoging van een maagbeschermer. De belangrijkste reden om het advies van de melding niet op te volgen was dat de patiënt ten tijde van afhandeling van de melding al met ontslag was (38%), of dat de behandelend arts reeds zelf een maagbeschermer had gestart (35%) of de NSAID of het salicylaat had gestaakt (9%) (figuur 4). Slechts 0,5% van de meldingen werd niet opgevolgd zonder gedocumenteerde reden.

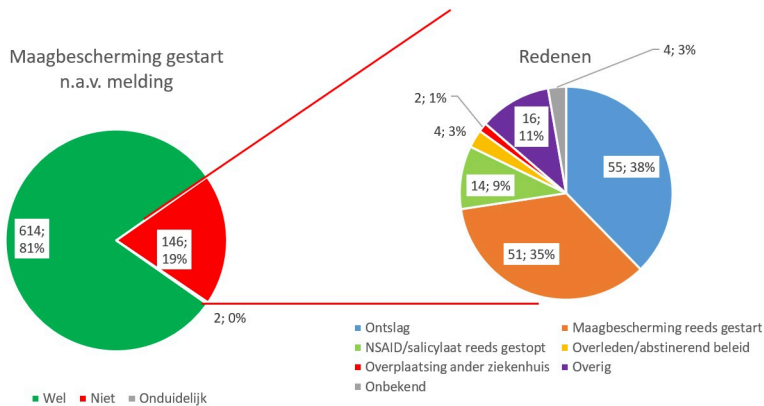


Fig. 4: Afhandeling van de meldingen

Aandeel van de meldingen gegenereerd door de "Clinical Rule Maagprotectie" dat leidt tot starten of dosisaanpassing van een maagbeschermer en het aandeel van de meldingen dat niet tot verandering leidt. Van de meldingen die niet tot verandering leiden worden de argumenten hiervoor genoemd.

## Discussie

Ouderen die NSAID's of salicylaten gebruiken, hebben een hoger risico op het ontstaan van gastro-intestinale ulcera en de complicaties daarvan.<sup>1,4,5,8,9</sup> Daarom is het van belang dat voorschrijvers juist bij deze patiëntengroep in geval van bijkomende risicofactoren preventief een maagbeschermer toevoegen. Op basis van onze onderzoeksresultaten concluderen we dat de "Clinical Rule Maagprotectie" van de apotheek van het Catharina Ziekenhuis Eindhoven helpt om additie van protonpompremmers volgens de geldende richtlijnen te verhogen. In 2019 werd bij ongeveer 1 op de 19 opgenomen patiënten van 60 jaar of ouder in het Catharina Ziekenhuis Eindhoven een melding gegenereerd door de "Clinical Rule Maagprotectie". In 81% van de gevallen leidde een melding tot toevoeging of dosisophoging van een maagbeschermer volgens de richtlijnen. Dit betekent dat er veel patiënten waren die zonder de "Clinical Rule Maagprotectie", ondanks het bestaan van een indicatie, geen adequate maagbescherming voorgeschreven hadden gekregen bij gebruik van een NSAID en/of salicylaat. Mogelijke oorzaken hiervan zijn een hoge werkdruk en

signaalmoetheid onder de voorschrijvende artsen. Het bespreken van de gastro-intestinale risico's van NSAID's en/of salicylaten in (na)scholing en inwerkprogramma's zou de aandacht hiervoor bij artsen kunnen verbeteren en onderhouden.

Van de meldingen die niet tot verandering van medicatie leidden (19%), bleek dit in de meeste gevallen omdat de patiënt al met ontslag was op het moment dat de melding werd afgehandeld. In onderzoek van Scheepers-Hoeks et al. wordt ontslag ook beschreven als de meest voorkomende reden waardoor een melding niet werd opgevolgd (4,4%).<sup>22</sup> Helaas ontbreekt in ons onderzoek data over de opvolging van de meldingen die doorgestuurd worden naar de eerstelijns apotheek wanneer de patiënt op het moment van afhandeling al met ontslag was.

Een hoge dosering van een NSAID bleek in deze studie de meest voorkomende risicofactor voor gastro-intestinale complicaties bij NSAID gebruik. Dit is overeenkomstig met Scheepers-Hoeks et al.<sup>22</sup> Het voorschrijven van een hoge dosering NSAID kwam het meest voor bij de snijdende specialisten. We denken dat dit te verklaren is door de richtlijn postoperatieve pijn waarin NSAID's als behandeladvies zijn opgenomen.<sup>23</sup> Overeenkomstig zagen we de meeste meldingen bij salicylaten bij patiënten die opgenomen waren voor de cardiologie, waarschijnlijk omdat duale trombocytenuitremming wordt geadviseerd na een coronaire stent plaatsing ter voorkoming van in-stent trombose.<sup>24</sup> Meldingen op basis van een ulcus in de voorgeschiedenis waren er relatief weinig, wat erop lijkt te duiden dat er voor deze risicofactor awareness is onder de voorschrijvers van NSAID's en/of salicylaten om een maagbeschermer toe te voegen, zoals ook in enkele artikelen werd beschreven.<sup>13,14,18</sup>

Een beperking van onze studie is dat we de data niet hebben kunnen vergelijken met data van patiënten bij wie door de voorschrijver van een NSAID en/of salicylaat adequaat maagprotectie werd voorgeschreven, aangezien de "Clinical Rule Maagprotectie" bij deze patiënten geen melding heeft gegenereerd. Hierdoor weten we niet welk aandeel van de correct voorgeschreven maagprotectie bij gebruik van NSAID's of salicylaten is toe te schrijven aan het CCDSS. Hiertoe kan een nieuwe studie worden opgezet. Verder is het mogelijk dat sommige patiënten door de "Clinical Rule Maagprotectie" worden gemist doordat deze CCDSS enkel door de medische voorgeschiedenis wordt getriggerd die gecodeerd is ingevoerd in het EPD. In de praktijk wordt de medische voorgeschiedenis echter vaak nog als vrije tekst ingevoerd in een decursus.

Hoewel deze studie zich focust op het starten van geïndiceerde maagbeschermers, verdient het staken van niet-geïndiceerde maagbeschermers minstens evenveel aandacht. In 2022 werd een Nederlandse studie gepubliceerd waarin data was verzameld tussen de jaren 2016 en 2019 van 529 huisartspraktijken met in totaal onge-

veer 2.000.000 patiënten. Hieruit bleek dat 88% van de patiënten onterecht een PPI gebruikte.<sup>25</sup> PPI gebruik is geassocieerd met een verhoogd risico op osteoporose (botontkalking), clostridium infectie, pneumonie (longonsteking), magnesium tekort en vitamine B12 tekort.<sup>26</sup> Een andere Nederlandse studie stelde vast dat 40% van de patiënten die een voorschrift hadden gekregen voor een maagbeschermer bij NSAID gebruik, nog steeds een voorschrift voor een maagbeschermer hadden na het beëindigen van de NSAID. Bij 34% van de patiënten betrof het zelfs een voorschrift voor nog meer dan 2 maanden maagbescherming.<sup>27</sup> Om het onnodig continueren van een maagbeschermer te voorkomen na het staken van de NSAID of het salicylaat, voegt de apotheker aan alle voorschriften voor een maagbeschermer naar aanleiding van de “Clinical Rule Maagprotectie” een opmerking toe. Deze opmerking maakt duidelijk dat de maagbeschermer is gestart in het kader van gelijktijdig gebruik van een NSAID en/of salicylaat en deze opmerking wordt ook meegestuurd naar de eerste lijns apotheek. Het onnodig gebruik van maagbeschermers zou ook middels een CCDSS kunnen worden terug gedrongen. Te denken valt aan een CCDSS dat bij een maagbeschermer in de medicatielijst het EPD screent op relevante voorgeschiedenis en het EVS op relevante comedatie. Indien een indicatie voor een maagbeschermer niet wordt gevonden, kan het CCDSS een melding genereren. Een CCDSS voor het verminderen van PPI gebruik is al eens beschreven in een Australische studie.<sup>28</sup>

## Conclusie

De “Clinical Rule Maagprotectie”, een algoritme in het geautomatiseerde medicatiebewakingssysteem van het Catharina Ziekenhuis in Eindhoven, draagt bij aan het naleven van de richtlijn maagprotectie bij gebruik van NSAID's en/of salicylaten,<sup>1,4,5</sup> wat juist van belang is in de oudere patiëntenpopulatie vanwege een hoger risico op gastro-intestinale ulcera en bloedingen. In 2019 werd bij ongeveer 1 op de 19 opgenomen patiënten van 60 jaar of ouder een melding gegenereerd door de “Clinical Rule Maagprotectie” waarbij 81% van deze meldingen leidde tot terechte toevoeging van een maagbeschermer.

## Referenties

1. Moens HJ, van Croonenborg JJ, Al MJ, van den Bemt PM, Lourens J, Numans ME; werkgroep, Kwaliteitsinstituut voor de Gezondheidszorg CBO Richtlijn 'NSAID-gebruik en preventie van maagschade'. Ned Tijdschr Geneeskd. 2004 Mar 27;148(13):604-8.
2. Ofman JJ, MacLean CH, Straus WL et al. A metaanalysis of severe upper gastrointestinal complications of nonsteroidal antiinflammatory drugs. J Rheumatol. 2002 Apr;29(4):804-12.

3. NSAID's, systemisch. Farmacotherapeutisch Kompas. Diemen: Zorginstituut Nederland. [geraadpleegd 25-08-2022]. [https://www.farmacotherapeutischkompas.nl/bladeren/groepsteksten/nsaid\\_s\\_\\_systemisch](https://www.farmacotherapeutischkompas.nl/bladeren/groepsteksten/nsaid_s__systemisch)
4. HARM-WRESTLING. Een voorstel van de Expertgroep Medicatieveiligheid m.b.t. concrete interventies die de extramurale medicatieveiligheid op korte termijn kunnen verbeteren. Den Haag: Ministerie van Volksgezondheid, Welzijn en Sport. 2008 Feb [geraadpleegd 25-08-2022]
5. De Jongh E, De Wit NJ, Numans ME, Smeink P, Van der Weele GM, Wesseler GH. NHG Behandelrichtlijn Preventie van maagcomplicaties door geneesmiddelgebruik. Utrecht: Nederlands Huisartsen Genootschap. 2021 Mar [geraadpleegd 25-08-2022] <https://richtlijnen.nhg.org/behandelrichtlijnen/preventie-van-maagcomplicaties-door-geneesmiddelgebruik>.
6. Tamura I, Fujita T, Tsumura H et al. Low-dose aspirin-induced gastroduodenal mucosal injury in Japanese patients with arteriosclerotic disease. *Intern Med.* 2010;49(23):2537-45.
7. Huang JQ, Sridhar S, Hunt RH. Role of Helicobacter pylori infection and non-steroidal anti-inflammatory drugs in peptic-ulcer disease: a meta-analysis. *Lancet.* 2002 Jan 5;359(9300):14-22. Doi: 10.1016/S0140-6736(02)07273-2.
8. Wongrakpanich S, Wongrakpanich A, Melhado K, Rangaswami J. A Comprehensive Review of Non-Steroidal Anti-Inflammatory Drug Use in The Elderly. *Aging Dis.* 2018 Feb 1;9(1):143-150. Doi: 10.14336/AD.2017.0306. PMID: 29392089; PMCID: PMC5772852.
9. Kaplan RC, Heckbert SR, Koepsell TD, Furberg CD, Polak JF, Schoen RE, Psaty BM. Risk factors for hospitalized gastrointestinal bleeding among older persons. Cardiovascular Health Study Investigators. *J Am Geriatr Soc.* 2001 Feb;49(2):126-33. Doi: 10.1046/j.1532-5415.2001.49032.x. PMID: 11207865.
10. Yachimski PS, Friedman LS. Gastrointestinal bleeding in the elderly. *Nat Clin Pract Gastroenterol Hepatol.* 2008 Feb;5(2):80-93. Doi: 10.1038/ncpgasthep1034. PMID: 18253137.
11. Alkhatib AA, Elkhatib FA, Alkhatib AA, Maldonado A, Abubakr SM, Adler DG. Acute upper gastrointestinal bleeding in elderly people: presentations, endoscopic findings, and outcomes. *J Am Geriatr Soc.* 2010 Jan;58(1):182-5. Doi: 10.1111/j.1532-5415.2009.02633.x. PMID: 20122055.
12. Castellsague J, Riera-Guardia N, Calingaert B, Varas-Lorenzo C, Fourrier-Reglat A, Nicotra F, Sturkenboom M, Perez-Gutthann S; Safety of Non-Steroidal Anti-Inflammatory Drugs (SOS) Project. Individual NSAIDs and upper gastrointestinal complications: a systematic review and meta-analysis of observational studies (the SOS project). *Drug Saf.* 2012 Dec 1;35(12):1127-46. Doi: 10.2165/11633470-000000000-00000. PMID: 23137151; PMCID: PMC3714137.
13. Hartnell NR, Flanagan PS, MacKinnon NJ, Bakowsky VS. Use of gastrointestinal preventive therapy among elderly persons receiving antiarthritic agents in Nova Scotia, Canada. *Am J Geriatr Pharmacother.* 2004 Sep;2(3):171-80. doi: 10.1016/j.amjopharm.2004.09.001. PMID: 15561649.
14. Smalley W, Stein CM, Arbogast PG, Eisen G, Ray WA, Griffin M. Underutilization of gastro-protective measures in patients receiving nonsteroidal anti-inflammatory drugs. *Arthritis Rheum.* 2002 Aug;46(8):2195-200. Doi: 10.1002/art.10425. PMID: 12209525.
15. Diener HC. Preventing major gastrointestinal bleeding in elderly patients. *Lancet.* 2017 Jul 29;390(10093):435-437. Doi: 10.1016/S0140-6736(17)31507-6. Epub 2017 Jun 13. PMID: 28622952.

16. Medlock S, Eslami S, Askari M et al. Co-prescription of gastroprotective agents and their efficacy in elderly patients taking nonsteroidal anti-inflammatory drugs: a systematic review of observational studies. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2013 Oct;11(10):1259-1269. e10.
17. Thiéfin G, Schwalm MS. Underutilization of gastroprotective drugs in patients receiving non-steroidal anti-inflammatory drugs. *Dig Liver Dis*. 2011 Mar;43(3):209-14. doi: 10.1016/j.dld.2010.09.009. Epub 2010 Nov 3. PMID: 21051300.
18. Ho CW, Tse YK, Wu B, Mulder CJ, Chan FK. The use of prophylactic gastroprotective therapy in patients with nonsteroidal anti-inflammatory drug- and aspirin-associated ulcer bleeding: a cross-sectional study. *Aliment Pharmacol Ther*. 2013 Apr;37(8):819-24. Doi: 10.1111/apt.12259. Epub 2013 Feb 21. PMID: 23432193.
19. Medicatiebewaking op zijn slimst. Gaston Pharma®. Eindhoven: Gaston Medical. [geraadpleegd 25-08-2022] <https://www.gastonmedical.nl/pharma/>.
20. Roumeliotis N, Sniderman J, Adams-Webber T. et al. Effect of Electronic Prescribing Strategies on Medication Error and Harm in Hospital: a Systematic Review and Meta-analysis. *J Gen Intern Med*. 2019 Oct;34(10):2210-2223. Epub 2019 Aug 8. Doi: 10.1007/s11606-019-05236-8.
21. Scheepers-Hoeks AMJW, Grouls RJE, Neef C, Ten broeke R, Ackerman EW, Korsten HHM. Compliance to alerts generated by clinical rules, applying three active alert presentation methods in clinical practice. *PW Wetenschappelijk Platform*. 2014;8:199–202
22. Scheepers-Hoeks, A. M. J. W. Alert methods as success factors : influencing effectiveness of a clinical decision support system in clinical practice. [Phd Thesis 1 (Research TU/e / Graduation TU/e), Electrical Engineering]. Technische Universiteit Eindhoven. 2014. Chapter 3.1; p. 77-90 <https://doi.org/10.6100/IR781514>.
23. Richtlijn Postoperatieve Pijn. Utrecht: Nederlandse Vereniging voor Anesthesiologie. 2012 [geraadpleegd 25-08-2022] <https://www.nvog.nl/wp-content/uploads/2018/02/Postoperatieve-pijn-1.0-01-01-2012-1.pdf>.
24. Valgimigli M, Bueno H, Byrne RA et al. 2017 ESC focused update on dual antiplatelet therapy in coronary artery disease developed in collaboration with EACTS: The Task Force for dual antiplatelet therapy in coronary artery disease of the European Society of Cardiology (ESC) and of the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS). *Eur Heart J*. 2018 Jan 14;39(3):213-260.
25. Müskens JL, van Dulmen SA, Wiersma T, Burgers JS, Hek K, Westert GP, Kool RB. Low-value pharmaceutical care among Dutch GPs: a retrospective cohort study. *Br J Gen Pract*. 2022 Apr 28;72(718):e369-e377. doi: 10.3399/BJGP.2021.0625. PMID: 35314429; PMCID: PMC8966784.
26. Aleraj S, Alhowti S, Ferwana M, Abdulmajeed I. Effect of proton pump inhibitors on bone mineral density: A systematic review and meta-analysis of observational studies. *Bone Rep*. 2020 Nov 10;13:100732. doi: 10.1016/j.bonr.2020.100732. PMID: 33299906; PMCID: PMC7701953.
27. Sturkenboom MC, Burke TA, Tangelder MJ, Dieleman JP, Walton S, Goldstein JL. Adherence to proton pump inhibitors or H2-receptor antagonists during the use of non-steroidal anti-inflammatory drugs. *Aliment Pharmacol Ther*. 2003 Dec;18(11-12):1137-47. doi: 10.1046/j.1365-2036.2003.01795.x. PMID: 14653834.
28. Curtain C, Peterson GM, Tenni P, Bindoff IK, Williams M. Outcomes of a decision support prompt in community pharmacy-dispensing software to promote step-down of proton pump inhibitor therapy. *Br J Clin Pharmacol*. 2011 May;71(5):780-4. doi: 10.1111/j.1365-2125.2010.03890.x. PMID: 21480953; PMCID: PMC3093084.



# Bijlage 1: Afhandelingsprotocol Clinical Rule Maagprotectie

De Clinical Rule Maagprotectie bestaat uit twee delen:

## NSAID

Deze clinical rule selecteert patiënten die een NSAID of hoge dosering ASA (>300mg) gebruiken die

- een directe reden hebben waardoor ze in aanmerking komen voor maagprotectie:
  - een ulcus ventriculi of ulcus pepticum in de voorgeschiedenis hebben
  - ouder dan 70 jaar
- of 2 of meer risicofactoren hebben waardoor ze in aanmerking komen voor maagprotectie;
  - ouder dan 60 jaar
  - hoge dosering NSAID (ibuprofen  $\geq 1800$  mg, naproxen  $\geq 1000$  mg en diclofenac  $\geq 150$  mg)
  - gebruik van SSRI
  - gebruik van antistolling (vitamine K antagonisten, heparine, therapeutisch LMWH's, NOAC's)
  - gebruik van een TAR (ASA, carbasalaatcalcium, clopidogrel, prasugrel, dipy-dolor etc.)
  - gebruik van orale corticosteroiden
  - gebruik van spironolacton > 25 mg/dag
  - bekend met hartfalen
  - bekend met diabetes
  - bekend met reuma

## Salicylaten

Deze clinical rule selecteert patiënten die een salicylaat ( $\leq 300$ mg) gebruiken die

- een directe reden hebben waardoor ze in aanmerking komen voor maagprotectie:
  - ouder dan 80 jaar
- of ouder zijn dan 70 jaar en een of meer risicofactoren hebben waardoor ze in aanmerking komen voor maagprotectie;
  - een ulcus ventriculi of ulcus pepticum in de voorgeschiedenis hebben
  - gebruik van SSRI
  - gebruik van antistolling (vitamine K antagonisten, heparine, therapeutisch LMWH's, NOAC's)

- gebruik van een TAR (ASA, carbasalaatcalcium, clopidogrel, prasugrel, dipydolor etc.)
- gebruik van orale corticosteroiden
- gebruik van spironolacton > 25 mg/dag
- of ouder zijn dan 60 jaar en een ulcus ventriculi of ulcus pepticum in de voorgeschiedenis hebben

Daarnaast controleren beide clinical rules of er met PPI interacterende middelen gebruikt worden.

- Azolen (itraconazol, ketoconazol of posaconazol)
- Vir's (atazanavir, indinavir, nelfinavir, rilpivirine of tipranavir)
- Nibben (dasatinib, erlotinib, gefitinib, lapatinib of pazopanib)

Of dat de patiënt een sonde heeft.

In deze gevallen wordt het advies hierop aangepast.

Daarnaast controleert de rule of bij de patiënten die reeds maagbescherming gebruiken, de dosering adequaat is.

Deze clinical rule draait dagelijks om 14.30 uur.

- Als de NSAID/salicylaat de volgende dag om 00:00 uur gestopt wordt, zal er dus geen gift meer worden gegeven en mag de melding direct als irrelevant worden afgehandeld.