



Een sterk restrictief
formularium nodigt uit
tot 'overtreding'.

Farmaco-epidemiologisch model levert indicatoren voor non-conform voorschrijfgedrag

Naleving ziekenhuisformularia strandt niet op personen

Rationele gezondheidszorg in praktijk brengen blijft een internationaal probleem. Formularia kunnen worden ingezet om prescriptie te sturen. Maar houdt men zich er ook aan? Dit hangt niet samen met kenmerken van voorschrijver of patiënt, maar wel met kenmerken van geneesmiddel en formularium.

Ziekenhuizen staan onder druk doordat de maatschappij dwingende eisen stelt aan enerzijds optimale zorg en korte opnameduur en anderzijds kostenbesparingen. Als sturingsinstrumenten voor kwaliteit van zorg worden farmaco-therapeutische behandelingsrichtlijnen en ziekenhuisformularia als effectief beschouwd [1-5]. Hoewel behandelingsrichtlijnen vanwege hun indicatie-georiënteerde insteek tegenwoordig worden verkozen boven productgeoriënteerde formularia, worden deze

R. Fijn, Apotheek Medisch Centrum Alkmaar

A.W. Lenderink, Ziekenhuisapothek Midden-Brabant, TweeSteden Ziekenhuis en Sint Elisabeth Ziekenhuis, Tilburg
A.C.G. Egberts, Utrecht Institute for Pharmaceutical Sciences, Sectie Farmacotherapie en Farmaco-epidemiologie, Universiteit Utrecht; Ziekenhuisapothek Midden-Brabant, TweeSteden Ziekenhuis en Sint Elisabeth Ziekenhuis, Tilburg
J.R.B.J. Brouwers, Groningen University Institute for Drug Exploration, Afdeling Sociale Farmacie, Farmaco-epidemiologie en Farmacotherapie, Rijksuniversiteit Groningen; Afdeling Ziekenhuisfarmacie en Klinische Farmacologie, Medisch Centrum Leeuwarden; Ziekenhuisapothek Ziekenhuis de Tjongerschans, Heerenveen

L.T.W. de Jong-van den Berg, Groningen University Institute for Drug Exploration, Afdeling Sociale Farmacie, Farmaco-epidemiologie en Farmacotherapie, Rijksuniversiteit Groningen

laatste nog steeds in 90% van de Nederlandse ziekenhuizen gebruikt. In 60% hiervan worden productgeoriënteerde formularia niet slechts als assortimentslijst maar als restrictief beheersinstrument beschouwd [6].

Steeds meer ziekenhuisapotheken documenteren (systematisch en/of elektronisch) non-conform voorschrijfgedrag ten aanzien van een vigerend ziekenhuisformularium. De gedocumenteerde informatie kan worden teruggekoppeld naar

voorschrijvers of een geneesmiddelencommissie. Kwalitatieve informatie over non-conform voorschrijfgedrag is echter nog weinig voorhanden zodat ziekenhuisapothekers goedgefundeerde, gerichte managementinterventies moeten ontberen [5-6].

Om aandachtsgebieden te identificeren in relatie tot non-conform voorschrijfgedrag wordt een farmaco-epidemiologisch model toegepast op voorschrijfgegevens van medisch specialisten. Via een kwantitatieve én kwalitatieve vergelijking van voorschriften conform en niet-conform het ziekenhuisformularium worden indicatoren verkregen voor non-conform voorschrijfgedrag. Als mogelijke indicatoren worden patiëntvariabelen, voorschrijfvariabelen, geneesmiddelvariabelen en formulariumvariabelen in het model geïntegreerd. Als definitie van 'non-conform' geldt: een geneesmiddel (ATC-code, niveau 7) dat niet is opgenomen in het ziekenhuisformularium.

Methoden

Het onderzoek werd uitgevoerd in drie naburige opleidingsziekenhuizen met een gezamenlijke opnamecapaciteit van circa 1200 bedden. De farmaceutische zorgverlening hiervan ligt in de handen van één ziekenhuisapotheek. Tweejaarlijks wordt een

Het bronbestand omvatte gecombineerde voorschrijfgegevens van alle medisch specialisten uit drie ziekenhuizen

gemeenschappelijk ziekenhuisformularium geactualiseerd door een regionale geneesmiddelencommissie. Het formularium is restrictief en representatief voor een 'willekeurig' Nederlands ziekenhuisformularium [6].

Een retrospectief, 1:1, *case-control*-onderzoek werd uitgevoerd. Het bronbestand bestond uit gecombineerde voorschrijfgegevens van alle medisch specialisten uit alle ziekenhuizen. De tijdsperiode besloeg een volledig kalenderjaar. Alleen klinische patiënten werden geïncludeerd. 350 willekeurige niet-conforme voorschriften werden vergeleken met 350 conforme voorschriften gematched op voorschrijfdatum en ziekenhuis. Er was geen overlap van patiënten tussen cases en controles. Van drie matchparen konden niet alle variabelen (valide) worden achterhaald. Uiteindelijk kwamen daarom 694 voorschriften voor analyse in aanmerking.

Als potentiële indicatoren werden onder andere de volgende variabelen in het model geïntegreerd: leeftijd en geslacht van de *patiënt*, leeftijd, geslacht, specialisme en aantal collega's binnen het specialisme van de *voorschrijver*, farmacotherapeutische groep (gebaseerd op ATC-code, niveau 7), productsoort (generiek of specialité), toedieningsvorm, marktintroductiejaar, transmurale status (al dan niet bestaande therapie uit de nulde, eerste en/of derde lijn) en aantal *me-too*-producten binnen de farmacotherapeutische groep van het *voorgeschreven geneesmiddel*, en restrictiegraad voor de geneesmiddelengroep van het *ziekenhuisformularium*.

Gegevens werden zowel univariabel (chi-kwadraat-test) als multivariabel (stapsgewijze, voorwaartse, logistische regressie) met behulp van SPSS 9.0 geanalyseerd. Odds-ratio's (OR) met 95%-betrouwbaarheidsintervallen (BI95) werden bepaald om de indicatoren te identificeren. De statistische significantie, ook voor inclusie in het multivariabele model, werd gesteld op $p < 0,05$.

Resultaten

In tabel 1 staat de top-15 van non-conform ziekenhuisformularium voorgeschreven geneesmiddelen zoals die zijn gegenereerd uit het elektronische documentatiesysteem. Uit de gegevens blijkt dat bij non-conform voorschrijfgedrag voor meer dan 33% sprake was van cardiovasculaire geneesmiddelen.

Uit de selectie van 694 voorschriften die in dit onderzoek werden geïncludeerd was een meerderheid afkomstig van de medische specialismen chirurgie (inclusief plastische, orthopedische en neurochirurgie) en interne geneeskunde (inclusief intensieve zorg en oncologie). Een meerderheid van de voorgeschreven geneesmiddelen werd daarbinnen gevormd door geneesmiddelen die werkzaam zijn op het cardiovasculaire en het gastro-intestinale systeem en op het centraal zenuwstelsel. Dezelfde verhouding werd geconstateerd binnen het totale aantal voorschriften in de onderzoeksperiode. De selectie werd daarom als representatief beschouwd.

Univariabele analyse suggereerde dat de leeftijd van de patiënt (< 20 en > 75 jaar; OR 0,76, BI95 0,60-0,81 en OR 0,62, BI95 0,58-0,77) een indicator voor non-conform voorschrijfgedrag zou zijn. Ook het medisch specialisme leek een indicator, waarbij interne geneeskunde geassocieerd zou zijn met non-conform voorschrijfgedrag (OR 1,5, BI95 1,1-2,1) terwijl kindergeneeskunde (significant bij $p < 0,1$) en klinische geriatrie (OR 0,5, BI95 0,2-0,9) juist geassocieerd zouden zijn met conform voorschrijfgedrag. Daarnaast kwamen bepaalde indicatiegebieden, de voortzetting van bestaande farmacotherapie uit de eerste lijn, het jaar van introductie op de farmaceutische markt en het aantal *me-too*-producten binnen bepaalde farmacotherapeutische groepen als indicatoren naar voren. Na wegfiltering van *confounding factors* door multivariabele analyse bleken geen van de patiëntvariabelen, noch →

Kernpunten

- *Interactie tussen farmaceutische industrie en specialisten blijft het voorschrijfgedrag aansturen.*
- *Gebrek aan transmurale afstemming veroorzaakt onnodig en tijdrovend overleg over omzetting van thuismedicatie.*
- *Iedere ziekenhuisapotheek zou afwijkend voorschrijfgedrag systematisch moeten documenteren. Evalueer niet-conforme voorschriften in relatie tot de conforme voorschriften.*
- *Er wordt nog te weinig gebruikgemaakt van de (farmaco)epidemiologie om managementinformatie van ziekenhuisapotheken te analyseren.*
- *Voer slechts gerichte interventies uit op grond van uw eigen geïdentificeerde indicatoren voor afwijkend voorschrijfgedrag.*

het medisch specialisme, noch de farmacotherapeutische groep nog indicatoren. In tabel 2 zijn de overgebleven indicatoren opgenomen, met hun voor elkaar gecorrigeerde OR.

Beschouwing en conclusies

In tegenstelling tot de algemene perceptie blijken kenmerken van de voorschrijver en de patiënt geen associatie te vertonen met non-conform voorschrijfgedrag. Slechts kenmerken van het geneesmiddel en het ziekenhuisformularium kunnen hiermee in verband gebracht worden. In deze ziekenhuizen betreffen niet-conforme voorschriften karakteriserend: a) 'recent' op de markt gebrachte, b) *me-too*-, c) specialités die d) de patiënt al in de eerste lijn gebruikte en e) behoren tot een farmacotherapeutische groep waarvoor het ziekenhuisformularium (zeer) restrictief is.

Onderzoek naar conformering aan behandelingsrichtlijnen en/of formularia in de dagelijkse klinische praktijk is methodologisch moeilijk en vaak niet ondubbelzinnig interpreteerbaar. Voor een aantal variabelen geldt dat de validiteit van zowel de verkrijging als de verwerking van gegevens nauwelijks kan worden gegarandeerd. Hieronder vallen bijvoorbeeld attitude van voorschrijvers, de kwaliteit van farmacotherapeutische keuzes en inefficiënties in het totaalsysteem van zorgverlening binnen een ziekenhuis [5, 7].

De identificatie van farmacotherapie uit de eerste lijn als indicator is belangrijk omdat het de algemene opvatting onderbouwt dat voorschrijven in de tweede lijn sterk gekoppeld is aan de eerste lijn. De omgekeerde relatie was al langer bekend en gedocumenteerd. Het levert bovendien concrete argumenten voor de stelling dat intensivering van transmurale afstemming noodzakelijk is.

Uniek aan dit onderzoek is het epidemiologische model waarbij niet-conforme voorschriften met conforme voorschriften zijn vergeleken. Tot nu toe is alleen onderzoek gepubliceerd waarbij gebruik is gemaakt van niet-conforme voorschriften. Kwanti-

Voor bepaalde variabelen kan de validiteit van zowel de verkrijging als de verwerking nauwelijks worden gegarandeerd

tatieve analyse van aantallen en/of percentages niet-conforme voorschriften zeggen echter weinig. Terugdringing van non-conform voorschrijfgedrag is niet verwonderlijk als een ziekenhuisformularium 'liberaler' gemaakt wordt door opname van (nieuwe) geneesmiddelen. Om vertekening hieromtrent te voorkomen is in dit onderzoek de formularium-restrictiegraad per geneesmiddelengroep daarom meegenomen als variabele.

Hoge percentages van conform voorschrijfgedrag kunnen overigens ook alarmerend zijn. Voorschrijvers die blindelings volgens richtlijnen voorschrijven nemen dan bijvoorbeeld geneesmiddelintoleranties, zorg-

Tabel 1

Top 15 niet-conforme voorschriften (1 kalenderjaar)	Percentage van alle niet-conforme voorschriften ^o
HMG-CoA-reductaseremmers (statines) (C10AA)	15,9
Anxiolytica/sedativa (benzodiazepinen) (N05B/C)	5,5
ACE-remmers/angiotensine-II-antagonisten (C09A/C)	4,9
Kortwerkende insulines/ antidiabetica (sulfonamiden) (A10A/B)	4,3
Diuretica (sulfonamiden) (C03BA)	4,0
Bètablokkers (C07A)	4,0
Ijzerpreparaten (B03A)	3,5
Antiandrogeen (L02BB)	3,5
Alfa-adrenoreceptorantagonisten (G04CA)	2,9
Bisfosfonaten (M05BA)	2,9
Protonpompremmers (A02BC)	2,6
Organische nitraten (C01DA)	2,3
Calciumantagonisten (C08C)	2,3
Inhalatiecorticosteroïden (R03B(A))	2,3
Calciumpreparaten (A12A)	2,0

^o het percentage niet-conforme voorschriften van alle voorschriften is 7,1

Tabel 2

OVERIGE INDICATOREN EN HUN VOOR ELKAAR GECORRIGEERDE OR

Indicatoren	Multivariabele analyse*		
	OR _{gecorrigeerd}	BI95	p
<i>Continuering farmacotherapie eerste lijn</i>			
Nee	1,0	–	
Ja	1,6	1,1-2,3	0,023
<i>Productsoort</i>			
Generiek	1,0	–	
Specialité	2,5	1,3-4,8	0,006
<i>Introductie op de farmaceutische markt</i>			
Overall			<0,001
>15 jaar geleden (referentie)	1,0	–	
5-15 jaar geleden	2,5	1,7-3,9	<0,001
<5 jaar geleden	17,3	8,2-36,4	<0,001
<i>Aantal me too-producten</i>			
Overall			<0,001
0-1 (referentie)	1,0	–	
2-5	3,8	1,2-11,7	0,019
6-10	6,6	2,1-20,7	0,001
>10	2,1	0,7-6,6	0,209 (ns)
<i>Restrictiegraad ziekenhuisformularium</i>			
Overall			<0,001
Laag (>66%) (referentie)	1,0	–	
Gemiddeld (33-66%)	1,3	0,8-2,3	0,291 (ns)
Hoog (<33%)	2,8	1,6-4,9	<0,001

* OR: odds-ratio; BI95: 95%-betrouwbaarheidsinterval; ns: niet significant

continuïteit, comorbiditeit en/of ernst van de aandoening niet in overweging. Er blijven altijd omstandigheden waarbij (nieuwe) geneesmiddelen die niet zijn opgenomen voorgeschreven zouden moeten worden vanwege specifiek patiëntgebonden factoren.

Een ander sterk punt van dit onderzoek is dat het de valkuil om percepties over patiënten, voorschrijvers en geneesmiddelgroepen als feiten aan te voeren illustreert. Zo leeft de opvatting dat bij het voorschrijven voor kinderen en ouderen een conservatieve houding wordt aangenomen in termen van de keuze voor veilige geneesmiddelen met bewezen (langetermijn)-effectiviteit. Ook grote (opleidings)-specialismen met een frequente *turn-over* van arts-assistenten zouden zich kenmerken door non-conform voorschrijfgedrag. Gezien het absolute aantal lijkt dit wellicht waar maar dit onderzoek toont aan dat een dergelijke associatie onjuist is. Ten eerste genereren grote specialismen per definitie meer voorschriften en dus ook meer niet-conforme voorschriften. Ten tweede snijdt het mes aan twee kanten. Nieuwe voorschrijvers kunnen enerzijds nog onzeker zijn, wat resulteert in zo veel mogelijk intentioneel conform voorschrijfgedrag. Anderszijds kunnen zij juist (onbewust) vasthouden aan voorschrijfgewoonten uit hun vorige ziekenhuis en daarmee veel non-conform voorschrijfgedrag vertonen [5, 8].

Een mogelijke zwakte van dit onderzoek zou kunnen zijn het ontbreken van redenen voor niet-conform voorschrijfgedrag. Het kan echter ook als een sterkte worden opgevat. De bedoeling was namelijk de toepassing van een duidelijk en zo eenvoudig mogelijk epidemiologisch model om ondubbelzinnige indicatoren te verkrijgen. Dit onderzoek was retrospectief met objectieve gegevens. Non-response, herinneringsbias en Hawthorne-effecten zijn daarmee voorkomen [4, 5, 9].

Aanbevelingen

In deze ziekenhuizen is overgegaan tot verruiming van het ziekenhuisformularium voor specifieke geneesmiddelengroepen en tot een versnelde procedure om nieuw op de markt gebrachte geneesmiddelen via de geneesmiddelencommissie toe te laten. Voor sommige specialismen is de controle op naleving van het ziekenhuisformularium gedeeltelijk aangescherpt. Transmuraal overleg is bovendien geïntensiveerd om farmacotherapie beter op elkaar af te stemmen.

Dit onderzoek illustreert de toepassing van een

farmaco-epidemiologisch model dat elke ziekenhuis-apotheek zou kunnen gebruiken om eigen, specifieke indicatoren per ziekenhuis te identificeren.

Ziekenhuisapothekers kunnen zodoende efficiënt overgaan tot gerichte managementinterventies,

Voor sommige specialismen is de controle op naleving van het ziekenhuisformularium gedeeltelijk aangescherpt

bijvoorbeeld binnen de geneesmiddelencommissie (specifieke geneesmiddelengroepen), in het ziekenhuis (specifieke specialismen), of daarbuiten (transmurale afstemming) ●

LITERATUUR

- 1 Freemantle N, Henry D, Maynard A, et al. Promoting cost-effective prescribing. *BMJ*. 1995;310:955-6.
- 2 Bochner F, Burgess NG, Dean Martin E. Approaches to rationing drugs in hospitals. *Pharmacoeconomics*. 1996;10:467-74.
- 3 Curtiss RR. Drug formularies provide a path to best care. *Am J Health Syst Pharm*. 1997;53:2201-3.
- 4 Hazlet TK, Hu TW. Association between formulary strategies and hospital drug expenditures. *Am J Hosp Pharm*. 1992;49:2207-10.
- 5 Jay GT, Quercia RA, Gousse G, et al. Procedure for evaluating nonformulary drug orders. *Am J Hosp Pharm*. 1993;50:2554-6.
- 6 Fijn R, Engels SAG, Brouwers JRB, et al. Dutch hospital drug formularies: pharmacotherapeutic variation and conservatism but concurrence with national guidelines. *Br J Clin Pharmacol*. 2000;49:254-64.
- 7 Levens-Lipton H, Byrns PJ, Soumerai SB, et al. Pharmacists as agents of change for rational drug therapy. *Int J Technol Ass Health Care*. 1995;11:484-508.
- 8 Rubin PH. Pharmaceutical promotion and physician requests to hospital formularies. *JAMA*. 1994;272:684-9.
- 9 Campagna KD. Pharmacists' level of performance in making drug therapy decisions. *Am J Health Syst Pharm*. 1995;52:640-5.

Dit is een extended abstract van de registratielezing van R. Fijn. De gegevens zijn ook gepubliceerd in het artikel 'Assessment of indicators for hospital drug formulary non-adherence' [Eur J Clin Pharmacol. 2001;57(9):677-84]. Het hier beschreven onderzoek is ondersteund door bijdragen van het Wetenschappelijk Instituut Nederlandse Apothekers, het ministerie van Welzijn, Volksgezondheid en Cultuur en de Prins Bernhard Stichting. Correspondentie kan worden gericht aan dr. R. Fijn, Apotheek Medisch Centrum Alkmaar, Wilhelminalaan 12, 1815 JD Alkmaar.

NIEUW GENEESMIDDEL: ANAGRELIDE (XAGRID®)

Het CHMP heeft een positief advies uitgebracht voor de registratie van anagrelide 0,5 mg capsules van fabrikant Shire Pharmaceutical Contracts. Anagrelide is een weesgeneesmiddel. De toepassing is de verlaging van de bloedplaatjesconcentratie bij patiënten met essentiële trombocytomie, wanneer zij geen baat hebben bij huidige therapie of er niet tegen kunnen. Het is in vier *open label*, niet-gecontroleerde onderzoeken getest op 4000 patiënten met myeloproliferatieve afwijkingen (waarbij het beenmerg te veel bloedcellen

maakt, een vorm van kanker). De patiënten bleken na 4-12 weken een complete respons te krijgen. Anagrelide vermindert de vorming van bloedplaatjes door cyclisch-AMP-fosfodiësterase te remmen. Bijwerkingen waren hoofdpijn, hartkloppingen, vasthouden van vocht, misselijkheid en diarree. Het middel kan cardiovasculaire bijwerkingen vertonen, zoals hartfalen en positief inotrope effecten, waarvoor moet worden opgepast voor en tijdens behandeling. [www.emea.eu.int, geraadpleegd 28 oktober 2004]