

# Instructies voor monitoren van klinische parameters in de registratieteksten van psychofarmaca: overzicht en toepasbaarheid voor de klinische praktijk<sup>1</sup>

M. NEDERLOF, L.J. STOKER, A.C.G. EGBERTS, E.R. HEERDINK

**ACHTERGROND** De registratieteksten van psychofarmaca bevatten instructies voor monitoren van klinische parameters met als doel de baten-risicobalans voor de behandeling van de individuele patiënt te optimaliseren.

**DOEL** Evalueren welke monitorinstructies worden gegeven in registratieteksten en beoordelen in hoeverre deze toepasbaar zijn in de klinische praktijk.

**METHODE** Wij beoordeelden de reden voor en de verplichting tot monitoren in de instructies in registratieteksten van psychofarmaca. Instructies werden geclassificeerd als somatische of niet-somatische klinische parameters en werden beoordeeld op klinische toepasbaarheid.

**RESULTATEN** Gemiddeld bevatte een registratietekst 3,3 (uitersten 0-13) instructies voor monitoren. Monitoren was voornamelijk vanwege veiligheid (78%) en meestal verplicht (71%). Somatische parameters werden het meest genoemd (80%). Slechts 34% van de instructies was voldoende toepasbaar in de praktijk. Instructies bestonden uit observationeel monitoren, lichamelijke metingen en laboratoriummetingen.

**CONCLUSIE** Monitorinstructies voor psychofarmaca zijn bedoeld voor patiëntveiligheid. De meeste instructies bevatten echter onvoldoende informatie om toepasbaar te zijn in de klinische praktijk.

**TREFWOORDEN** geneesmiddelveiligheid, monitoren, psychiatrie, psychofarmaca

TIJDSCHRIFT VOOR PSYCHIATRIE 58(2016)8, 593-598



ARTIKEL



Psychofarmaca worden voorgeschreven om psychiatrische aandoeningen effectief te behandelen met geen of acceptabele bijwerkingen. Voor elke patiënt wordt idealiter een baten-risicobalans ingeschat voorafgaand aan de start met het middel en vervolgens periodiek geëvalueerd tijdens het gebruik (Mitchell 2009). Om veilig en doelmatig voorschrijven te bevorderen wordt een registratietekst, *Summary of Product Characteristics*, opgesteld en gepubliceerd door de registratieautoriteiten. Deze registratietekst bevat onder andere instructies over monitoren en kan

gezien worden als een gebruikershandleiding. Monitoren kan bestaan uit observationeel monitoren, lichamelijke metingen of laboratoriummetingen.

Het *Hospital Admissions Related to Medication*(HARM)-onderzoek heeft aangetoond dat 13% van alle mogelijk te voorkomen geneesmiddelgerelateerde ziekenhuisopnames samenhang met inadequaet monitoren (Leendertse e.a. 2008). Om adequaat te monitoren is het van belang dat instructies informatie bevatten over wat, wanneer en hoe vaak gemonitord moet worden, wat eventuele drempel-

waardes zijn en hoe er op gereageerd dient te worden (Floor-Schreuderling e.a. 2014).

Psychofarmaca hebben een breed farmacologisch effect op aangrijpingspunten, waaronder neurotransmittersystemen, binnen en buiten het centrale zenuwstelsel. Mede daardoor kunnen ze zowel psychiatrische als somatische bijwerkingen veroorzaken. Vaak is er een substantiële tijdsperiode tussen de start met het geneesmiddel en de therapeutische respons (bijvoorbeeld bij antidepressiva), terwijl bijwerkingen al eerder kunnen optreden. Gurwitz e.a. (2000) toonden aan dat psychofarmaca (samen met anticoagulantia) de geneesmiddelgroep is met de meeste vermijdbare bijwerkingen in verpleeghuizen. Vermijdbare laboratoriumfouten die veel werden gezien waren inadequaat laboratoriummonitoren of een verlate respons – of geen respons – op signalen of symptomen van geneesmiddel-toxiciteit of laboratoriumbewijs van toxiciteit. Adequaat monitoren is daarom van groot belang voor psychofarmaca.

Meer dan de helft van de artsen gebruikte de registratieteksten als een belangrijke informatiebron (Vromans e.a. 2013). Echter, de informatie over monitoren in registratieteksten blijkt zeer beperkt te zijn. Eerder onderzoek vond een gemiddelde van 2,8 instructies voor laboratoriummonitoren per geneesmiddel voor de 200 meest voorgeschreven geneesmiddelen in Nederland. Slechts 17% van deze instructies bevatte voldoende informatie om toepasbaar te zijn in de klinische praktijk (Geerts e.a. 2012).

Wij verrichtten een studie met als doel te identificeren welke monitorinstructies worden gegeven in de registratieteksten voor psychofarmaca, te bepalen wat de reden voor monitoren is en te evalueren of de instructies toepasbaar zijn voor de klinische praktijk.

## METHODE

We includeerden alle in april 2014 in Nederland geregistreerde en beschikbare psychofarmaca. De registratieteksten werden verkregen van de website van het College ter Beoordeling van Geneesmiddelen of het European Medicines Agency.

Monitorinstructies werden verzameld door de complete registratieteksten te bestuderen. Een instructie voor monitoren was gedefinieerd als een melding in de registratietekst om iets te observeren of te meten bij de patiënt vóór of tijdens het geneesmiddelgebruik. Dit kon bestaan uit zowel metingen van (mogelijke) bijwerkingen als verschillende vormen van comorbiditeit. Monitorinstructies enkel voor effectiviteit werden niet meegenomen, omdat effectiviteit altijd beoordeeld moet worden. Monitorinstructies die uitsluitend bedoeld waren voor een combinatie van geneesmiddelen, mogelijke intoxicaties of speciaal gericht op neonaten of zwangere vrouwen werden niet meegenomen.

## AUTEURS

**MARIËTTE NEDERLOF**, apotheker en promovenda, Universiteit Utrecht, divisie Farmaco-epidemiologie en Klinische Farmacologie, Utrecht, en Brocacef Ziekenhuisfarmacie, Maarssen.

**LENNART STOKER**, ziekenhuisapotheker, Brocacef Ziekenhuisfarmacie, Maarssen, en Saltro, Utrecht.

**TOINE EGBERTS**, hoogleraar Klinische farmacie, en ziekenhuisapotheker, Universiteit Utrecht, divisie Farmaco-epidemiologie en Klinische Farmacologie, en afd. Klinische Farmacie, UMC Utrecht.

**ROB HEERDINK**, farmaco-epidemioloog en universitair hoofddocent, Universiteit Utrecht, divisie Farmaco-epidemiologie en Klinische Farmacologie, en afd. Klinische Farmacie, UMC Utrecht.

## CORRESPONDENTIEADRES

Dr. E.R. Heerdink, Universiteit Utrecht, divisie Farmaco-epidemiologie en Klinische Farmacologie, Postbus 80.082, 3584 CG Utrecht.  
E-mail: e.r.heerdink@uu.nl

Geen strijdige belangen meegedeeld.

Het artikel werd voor publicatie geaccepteerd op 24-2-2016.

We classificeerden alle monitorinstructies op vijf manieren.

Ten eerste werd beoordeeld of de instructies betrekking hadden op geobserveerde parameters of metingen bestaande uit lichamelijke metingen of laboratoriummetingen. Observationale parameters bestonden bijvoorbeeld uit zichtbare symptomen of signalen, zoals bij tardieve dyskinesie of convulsies. Lichamelijke metingen bestonden bijvoorbeeld uit een oogheelkundig onderzoek of bepaling van het hartritme en laboratoriumbepalingen waren bijvoorbeeld metingen van de kaliumconcentratie of genotypering.

Ten tweede werd onderscheid gemaakt tussen monitoren van somatische en niet-somatische parameters.

Ten derde werden de redenen voor monitoren geclassificeerd als geneesmiddelselectie, dosisaanpassing, veiligheid, een combinatie van deze redenen of niet gespecificeerd.

Ten vierde, gebaseerd op de bewoording van de instructies, werd het monitoren gecategoriseerd als verplicht, aanbevolen of anders.

Ten slotte werd de toepasbaarheid van de instructies beoordeeld. Omdat er geen gouden standaard bestaat voor de beoordeling van monitorinstructies, gebruikten wij de

*Systematic Information for Monitoring* (SIM)-score. Deze schaal is eerder gebruikt voor beoordeling van de kwaliteit van monitorinstructies (Ferner e.a. 2005). Om de toepasbaarheid te beoordelen werd de volgende informatie verzameld uit de registratieteksten: 'wat te monitoren', 'wanneer te starten met monitoren', 'wanneer te stoppen met monitoren', 'de frequentie van monitoren', 'kritische waarde/wat te beoordelen' en 'hoe te reageren'. Elk item kreeg een score van 1 (informatie is duidelijk beschreven) of 0 (informatie is niet of niet duidelijk beschreven). Voor elke monitorinstructie werd de totale SIM-score berekend, met mogelijk waarden van 0 tot 6. Een monitorinstructie werd toepasbaar genoemd bij een SIM-score  $\geq 3$ . Alle items werden gelijk gewogen voor de toepasbaarheid.

De eerste auteur (MN) beoordeelde alle registratieteksten en verzamelde data over de instructies. De andere drie auteurs (AE, LS en EH) beoordeelden elk een steekproef van 10% van de registratieteksten. De beoordelingen van de auteurs kwamen overeen in > 95% van de steekproef. Verschillen werden besproken tot consensus was bereikt.

## RESULTATEN

We includeerden 70 registratieteksten voor orale psychofarmaca, waarbij op zijn minst één monitorinstructie werd gevonden in 50 (71%) registratieteksten. In totaal werd een gemiddelde van 3,3 (uitersten: 0-13) instructies voor klinisch monitoren gevonden. De registratieteksten voor psychostimulantia bevatten de meeste instructies voor monitoren (8,7) per geneesmiddel, gevolgd door stemmingsstabilisatoren (7,3), antipsychotica (4,5) en antide-

pressiva (4,1). Anxiolytica en hypnotica en sedativa (0,3) bevatten slechts 6 monitorinstructies in 23 registratieteksten (TABEL 1).

In totaal bestond 36% van de instructies uit observationeel monitoren, 38% uit lichamelijke parameters en 26% uit laboratoriumparameters. Somatische parameters waren de voornaamste categorie voor monitoring (80%). In tegenstelling tot de instructies bij andere psychofarmaca bestond het voornaamste deel van de instructies bij antidepressiva uit niet-somatische parameters die betrekking hadden op observationeel monitoren. De primaire reden voor monitoren was veiligheid (78%). Andere redenen voor monitoren waren geneesmiddelkeuze (9%) en dosis-aanpassing (5%). Voor de overige 19% van de instructies werd de reden voor monitoren niet gespecificeerd. Monitoren was voornamelijk verplicht (71%), een klein deel (19%) werd aangeraden en in 10% was monitoren aangeraden of verplicht na het optreden van gedefinieerde symptomen.

Voor antipsychotica moesten het QT-interval, gewicht en symptomen of signalen van hyperglykemie gemonitord worden. Bij patiënten met diabetes en patiënten met risicofactoren voor diabetes was het ook verplicht om het bloedglucose te monitoren. Het werd geadviseerd om elektrolyten en ontwikkeling van tardieve dyskinesie te monitoren. Bloeddrukcontrole werd vaak aangeraden, maar was verplicht voor ouderen. Een oogheelkundig onderzoek werd geadviseerd voor patiënten die fenothiazines gebruikten, maar ook voor een aantal andere antipsychotica.

**TABEL 1** Kenmerken van monitorinstructies in registratieteksten van psychofarmaca

Kenmerken	Aantal geneesmiddelen	Gem. aantal instructies (uitersten)	Instructies bestaande uit			Monitoring van somatische parameters (%)	Monitoring van niet-somatische parameters (%)
			Observationeel monitoren (%)	Lichamelijke metingen (%)	Laboratoriummetingen (%)		
Alle psychofarmaca	70	3,3 (0-13)	36	38	26	80	20
Antipsychotica	19	4,5 (1-13)	26	48	26	98	2
Anxiolytica, hypnotica en sedativa	23	0,3 (0-3)	17	17	67	83	17
Antidepressiva	21	4,1 (1-9)	44	33	23	30	70
Psychostimulantia	3	8,7 (6-13)	58	42	0	50	50
Stemmingsstabilisatoren	4	7,3 (5-11)	28	24	48	86	14

Klinisch monitoren van suïcidaal gedrag, convulsies en bloeddruk was verplicht voor antidepressiva. Hematologisch onderzoek werd geadviseerd na het optreden van symptomen van keelpijn, griep of andere signalen van een infectie. Controle van het QT-interval was verplicht bij patiënten met een hartziekte of na presentatie van tekenen van hartaritmieën.

Voor psychostimulantia was het monitoren van agressief of vijandig gedrag, bloeddruk, cardiovasculaire status, hartslag, neurologische tekenen en symptomen, suïcidaal gedrag en symptomen van angst en tics verplicht.

De registratieteksten voor stemmingsstabilisatoren beschreven het monitoren van suïcidaal gedrag, hematologisch onderzoek, leverfunctie en schildklierfunctie als verplicht. Daarbij werd monitoren van geneesmiddelpasmaconcentratie en nierfunctie genoemd.

Een gemiddelde SIM-score van 2,0 (SD 1,7) werd gevonden voor alle instructies voor het monitoren van klinische parameters. Twee derde van de instructies was niet toepasbaar in de klinische praktijk (66%) op basis van de SIM-score. Informatie over een kritische waarde (84%) of wanneer te stoppen met monitoren (74%) ontbrak vaak in de instructies. De meest genoemde informatie was wanneer te beginnen met monitoren (51%), gevolgd door wat te monitoren (37%) en hoe frequent te monitoren (34%). Van de meest genoemde instructies gaf monitoren van het QT-interval de meest informatieve instructies met een gemiddelde SIM-score van 3,5.

Monitoren van suïcidale gedachten en symptomen werd het meest genoemd in registratieteksten. Monitoren diende gestart te worden bij initiatie van de medicatie (wanneer te starten: 85%) en na dosisaanpassingen (hoe frequent: 85%). In het merendeel van de instructies ontbrak informatie over wanneer te stoppen met monitoren, wanneer te reageren (een kritische waarde miste), hoe te reageren en op welke specifieke symptomen gelet diende te worden.

In verschillende registratieteksten werd genoemd dat 'gepast monitoren' verplicht was bij specifieke patiëntpopulaties, bijvoorbeeld bij patiënten met een hartaandoening. 'Wat te monitoren' was niet duidelijk in deze instructies.

## DISCUSSIE

In registratieteksten van psychofarmaca werden gemiddeld 3,3 instructies voor monitoren gevonden. Hoewel psychofarmaca geregistreerd zijn voor een psychiatrische indicatie, is monitoren voornamelijk gericht op somatische parameters. In de registratieteksten van anxiolytica, hypnotica en sedativa werden vrij weinig instructies gevonden; het tegenovergestelde geldt voor psychostimu-

lantia, stemmingsstabilisatoren, antipsychotica en antidepressiva. Antidepressiva zijn de enige groep psychofarmaca waar de meeste monitorinstructies uit niet-somatische parameters bestonden. Meestal zijn de instructies in de registratieteksten verwoord als zijnde verplicht. Twee derde van de instructies is echter niet toepasbaar in de klinische praktijk.

Een groot probleem bij de instructies is het gebrek aan essentiële informatie. In recent onderzoek concludeerden Warnier e.a. (2014) dat een duidelijke boodschap voor QT-verlenging mist in de registratieteksten. De omschrijving van andere instructies is slechter. Een voorbeeld van de onduidelijkheid is de instructie voor 'gepast monitoren' bij patiënten met een hartaandoening. In geen van de instructies werd beschreven wat er precies gemonitord moest worden.

Als er van een arts wordt verwacht om monitorinstructies na te leven, dan zou er duidelijkheid moeten zijn over wat te monitoren, wanneer te starten en te stoppen, hoe frequent te monitoren, welke kritische waarden aan te houden en hoe te reageren. Bewijs voor de noodzaak tot monitoren, methodes en uitkomsten zou idealiter geleverd moeten worden om de rationale voor monitoren te verklaren. In de klinische praktijk zijn er richtlijnen ontwikkeld voor enkele psychofarmaca (bijvoorbeeld voor lithium en clozapine) met meer informatieve instructies. Deze richtlijnen kunnen aanvullend zijn aan de registratieteksten. Professionele organisaties en registratieautoriteiten zouden gezamenlijk dit informatiegat moeten proberen te dichten.

De geringe specificiteit van de instructies kan ontstaan zijn door onduidelijkheid over de gedeelde verantwoordelijkheid van de geneesmiddelfabrikant/registratieautoriteiten en voorschrijvers (Nutt 2006). Een geneesmiddelfabrikant kan mogelijk aansprakelijk worden gesteld als een bijwerking of onverwachte reactie optreedt buiten de in de registratietekst beschreven monitorinstructies. Als een instructie te specifiek is daarentegen, kan de voorschrijver theoretisch gezien aansprakelijk worden gesteld als hij/zij niet elke monitorinstructie opvolgt. Daarnaast is het geen makkelijke taak om heldere en informatieve instructies te formuleren indien de literatuur met betrekking tot het omgaan met de risico's schaars is.

## CONCLUSIE

Er werd een gemiddelde van 3,3 monitorinstructies per geneesmiddel gevonden in de registratieteksten voor psychofarmaca. De meeste monitorinstructies zijn gericht op somatische parameters. Monitoren is verplicht voor 71% van de instructies. De voornaamste reden voor monitoren is patiëntveiligheid. Er is een urgente noodzaak voor hel-

dere instructies om de klinische toepasbaarheid te verbeteren en daarmee schade te voorkomen. Ondanks de noodzaak voor begeleiding bij monitoren, vonden we dat essentiële informatie miste in de meerderheid van de instructies (66%). Voor de klinische praktijk is het van belangrijk dat meer informatieve instructies geleverd worden door professionele organisaties en de registratie-autoriteiten.

## LITERATUUR

- Ferner RE, Coleman J, Pirmohamed M, Constable SA, Rouse A. The quality of information on monitoring for haematological adverse drug reactions. *Br J Clin Pharmacol* 2005; 60: 448-51.
- Floor-Schreuderling A, Geerts AF, Aronson JK, Bouvy ML, Ferner RE, De Smet PA. Checklist for standardized reporting of drug–drug interaction management guidelines. *Eur J Clin Pharmacol* 2014; 70: 313-8.
- Geerts AF, De Koning FH, Van Solinge WW, De Smet PA, Egberts TC. Instructions on laboratory monitoring in 200 drug labels. *Clin Chem Lab Med* 2012; 50: 1351-8.
- Gurwitz JH, Field TS, Avorn J, McCormick D, Jain S, Eckler M, e.a. Incidence and preventability of adverse drug events in nursing homes. *Amer J Med* 2000; 109: 87-94.
- Leendertse AJ, Egberts AC, Stoker LJ, van den Bemt PM; HARM Study Group. Frequency of and risk factors for preventable medication-related hospital admissions in the Netherlands. *Arch Int Med* 2008; 168: 1890-6.
- Mitchell AJ. Do antipsychotics cost lives or save lives? Risks versus benefits from large epidemiological studies. *J Clin Psychopharmacol* 2009; 29: 517-9.
- Nederlof M, Stoker LJ, Egberts TC, Heerdink ER. Instructions for clinical and biomarker monitoring in the Summary of Product Characteristics (SmPC) for psychotropic drugs: Overview and applicability in clinical practice. *J Psychopharmacol* 2015; 29: 1248-54.
- Nutt DJ. Informed consent – a new approach to drug regulation? *J Psychopharmacol* 2006; 20: 3-4.
- Vromans L, Doyle G, Petak-Opel S, Rödiger A, Röttgermann M, Schlüssel E, e.a. Shaping medicinal product information: a before and after study exploring physicians' perspectives on the summary of product characteristics. *BMJ Open* 2013; 3: e003033.
- Warnier MJ, Holtkamp FA, Rutten FH, Hoes AW, de Boer A, Mol PG, e.a. Quality of drug label information on QT interval prolongation. *Int J Risk Safety Med* 2014; 26: 89-98.

## NOOT

1 Dit artikel werd eerder gepubliceerd in *Journal of Psychopharmacology* (2015; 29: 1248-54), met als titel 'Instructions for clinical and biomarker monitoring in the Summary of Product Characteristics (SmPC) for psychotropic drugs: overview and applicability in clinical practice'. Gepubliceerd met toestemming.

## SUMMARY

# Instructions for monitoring clinical parameters in the Summary of Product Characteristics (SmPC) for psychotropic drugs: overview and applicability for clinical practice

M. NEDERLOF, L.J. STOKER, A.C.G. EGBERTS, E.R. HEERDINK

- BACKGROUND** The Summary of Product Characteristics (SmPC) for psychotropic drugs includes instructions for clinical and biomarker monitoring intended to optimise effectiveness and minimise harm.
- AIM** To evaluate which monitoring instructions are given in the SmPC and to assess the applicability in clinical practice.
- METHOD** The reasons and requirements for monitoring in SmPCs for psychotropic drugs were assessed and somatic parameters were distinguished from non-somatic parameters, thereby the applicability was assessed.
- RESULTS** An average of 3.3 instructions per drug label was found. Monitoring was primarily for safety reasons (78%). Requirement was predominantly mandatory (71%). Somatic parameters were most often mentioned (80%). Only 34% of the instructions were determined applicable.
- CONCLUSION** Monitoring instructions for psychotropic drugs are aimed at improving safe use. However, most instructions on monitoring do not provide sufficient information to be applicable in clinical practice.

TIJDSCHRIFT VOOR PSYCHIATRIE 58(2016)8, 593-598

**KEY WORDS** drug safety monitoring, psychiatry, psychotropic drugs