

Rapport

Relevantie van door apothekers uitgevoerde farmacotherapeutische receptwijzigingen



Institute for
Pharmacy Practice
and Policy

Mei 2019

In opdracht van de KNMP, de beroepsorganisatie van de Nederlandse apothekers

Onderzoeksgroep

1. Ellen van Loon, MSc, apotheker-onderzoeker, SIR Institute for Pharmacy Practice and Policy, Leiden, openbaar apotheker, Apotheek de Drie Stellingen, Oosterwolde
2. Dr. Mette Heringa, apotheker-onderzoeker, SIR Institute for Pharmacy Practice and Policy, Leiden
3. Dr. Annemieke Floor-Schreudering, apotheker-onderzoeker, directeur, SIR Institute for Pharmacy Practice and Policy, Leiden
4. Prof. dr. Marcel L. Bouvy, hoogleraar farmaceutische patiëntenzorg, departement Farmaceutische Wetenschappen UU; SIR Institute for Pharmacy Practice and Policy, Leiden
5. Dr. Henk Buurma, onafhankelijk wetenschappelijk adviseur
6. Prof. dr. Toine C.G. Egberts, hoogleraar klinische farmacie UMC Utrecht & departement Farmaceutische Wetenschappen UU
7. Prof. dr. Peter A.G.M. De Smet, KNMP, hoogleraar kwaliteit farmaceutische patiëntenzorg Radboud Universiteit Nijmegen

Colofon

SIR Institute for Pharmacy Practice and Policy

✉ Theda Mansholtstraat 5b, 2331 JE Leiden

@ secretariaat@sirstevenshof.nl

☎ 071 5766157

www.sirstevenshof.nl

©2019 SIR Institute for Pharmacy Practice and Policy, Theda Mansholtstraat 5b, 2331 JE Leiden

Niets uit deze uitgave mag worden verveelvoudigd en/of openbaar gemaakt worden door middel van druk, fotokopie, microfilm of op welke andere wijze dan ook zonder voorafgaande schriftelijke toestemming van het SIR Institute for Pharmacy Practice and Policy te Leiden. Het gebruik van cijfers en/of tekst als toelichting of ondersteuning in artikelen, boeken en scripties is toegestaan, mits de bron duidelijk wordt vermeld.

Inhoud

Samenvatting	4
1. Inleiding.....	5
2. Methode.....	6
2.1 Onderzoeksopzet	6
2.2 Deskundigenpanel.....	6
2.3 Casus receptwijzigingen	6
2.4 Ontwikkeling vragenlijst.....	7
2.5 Dataverzameling en analyse	8
3. Resultaten	10
3.1 Beschikbare informatie	10
3.2 Relevantie receptwijzigingen.....	11
3.3 Ernst en kans FTP	14
3.4 Overeenstemming tussen beoordelaars en sensitiviteitsanalyse	15
4. Discussie.....	16
5. Conclusie.....	18
6. Literatuur	19
Bijlage 1: Voorbeeld casuspresentatie	21
Bijlage 2: Vragenlijst.....	22
Bijlage 3: Sensitiviteitsanalyse	23

Samenvatting

Achtergrond

Recent landelijk onderzoek liet zien dat openbaar apothekers gemiddeld 6,5 farmacotherapeutische receptwijzigingen per dag doorvoeren. De relevantie van deze wijzigingen geeft een indicatie van de bijdrage van de openbaar apotheker aan de kwaliteit van de farmacotherapie van de dagelijks te verwerken voorschriften.

Doel

Het vaststellen van de mate van relevantie (met de aspecten veiligheid, effectiviteit, doelmatigheid en gebruiksgemak) van door de openbaar apotheker uitgevoerde receptwijzigingen.

Methode

Een panel van 5 openbaar apothekers, 5 ziekenhuisapothekers, 5 huisartsen, 5 internisten/geriaters en 5 niet-praktiserend deskundigen schatte de relevantie in van 160 praktijkcasus betreffende farmacotherapeutische receptwijzigingen. De 25 panelleden beoordeelden ieder 32 casus in een online vragenlijst. Elke casus werd door één panellid van elke discipline beoordeeld. Per casus werd eerst de algemene relevantie uitgevraagd, en vervolgens het effect op de deelaspecten effectiviteit, veiligheid, doelmatigheid en gebruiksgemak. Ook werd een inschatting gevraagd van de ernst en kans van het onderliggende farmacotherapiegerelateerde probleem.

Resultaten

Er werden 16 casus geëxcludeerd waarbij drie of meer beoordelaars de beschikbare casusinformatie onvoldoende vonden voor de relevantiebepaling. Bij 56,3% van de casus werd de farmacotherapiewijziging beoordeeld als relevant en bij 4,2% als uiterst relevant. De overige casus werden als matig relevant (31,9%) beoordeeld, of de beoordeling was niet eenduidig (7,6%).

Bij 25,0% van de casus was er sprake van een grote verbetering op minimaal 1 van de aspecten veiligheid, effectiviteit, gebruiksgemak of doelmatigheid. Daarnaast was bij 71,5% van de casus sprake van een kleine verbetering op minimaal 1 van deze aspecten.

Bij 7,6% van de beoordeelde casus werd zonder receptwijziging de kans op een negatief gezondheidseffect als redelijk waarschijnlijk (60-90%) ingeschat. Bij 2,8% van de casus was er kans op langdurige of blijvende restverschijnselen tot overlijden. Bij 38 casus (26,4%) waren de beoordelaars van mening dat de kans op kort- tot langdurend ongemak zonder restverschijnselen groter was dan 40%.

Conclusie

In een steekproef van praktijkcasus werd ruim 60% van de casus van door de openbaar apotheker doorgevoerde farmacotherapeutische receptwijzigingen als relevant tot uiterst relevant beoordeeld. Geëxtrapoleerd betekent dit dat in een Nederlandse openbare apotheek gemiddeld 3,9 relevante of uiterst relevante farmacotherapiewijzigingen per dag doorgevoerd worden. Naast verbeteringen op het gebied van veiligheid en effectiviteit, leidden de wijzigingen ook tot verbeteringen op het gebied van gebruiksgemak en doelmatigheid.

1. Inleiding

Tijdens controle en voordat de apotheker overgaat tot ter hand stellen van een voorschrift, kunnen interventies door de apotheker leiden tot een wijziging van het voorschrift. In het rapport 'Receptwijzigingen tijdens het ter hand stellen in de openbare apotheek' is verslag gedaan van de frequentie en aard van receptwijzigingen in Nederlandse openbare apotheken in 2016 [1]. Uit dat onderzoek blijkt dat apothekers in totaal 5,5% van alle voorschriften wijzigden. Bij een derde van alle voorschriften werd een wijziging gedaan vanwege een farmacotherapeutische aanleiding. De andere wijzigingen waren van logistieke of administratieve aard. Ten opzichte van eerder onderzoek van Buurma e.a. uit 1999 was er sprake van een relatieve toename van de incidentie van receptwijzigingen van 27,9% [2]. De incidentie van farmacotherapeutische wijzigingen was meer dan verdubbeld (van 0,8 naar 1,8%). Deze toename kan mogelijk toegeschreven worden aan de toegenomen complexiteit van de farmaceutische zorg en de meer klinische rol die de openbaar apotheker vervult.

Door de relevantie van receptwijzigingen te bepalen, kan in kaart gebracht worden wat apothekers met deze controlerende taak bijdragen aan de gezondheidszorg [3,4]. Het vaststellen van de relevantie van receptwijzigingen is niet eenvoudig. Een gerandomiseerd onderzoek met controlegroep is ethisch niet acceptabel en inschatten van risico's is lastig door beperkte literatuur en door variatie van patiëntrisico's, comorbiditeiten en andere factoren. Een opzet met een multidisciplinair expertpanel is een veelgebruikt alternatief [4,5]. Deze methode is toegepast door Buurma e.a. op de in 1999 verkregen gegevens [6]. Dit onderzoek liet zien dat bij 57,6% van door openbare apothekers verzamelde farmacotherapeutische wijzigingen de farmacotherapie verbeterde door ofwel een verbetering van de effectiviteit ofwel het voorkomen van schade. Dit kwam overeen met gemiddeld 1,6 relevante wijziging per apotheek per dag.

Bij de relevantiebepaling van interventies door de apotheker wordt meestal de focus gelegd op klinische aspecten. De belangrijkste klinische aspecten zijn veiligheid en effectiviteit. Deze klinische aspecten zijn ten eerste gerelateerd aan de ernst van het potentiële farmacotherapiegerelateerde probleem (FTP) en de kans op dat probleem. Ten tweede is de mate waarin de receptwijziging bijdraagt aan het voorkomen van het FTP van belang, in samenhang met eventuele nadelen van de wijziging. Een farmacotherapiewijziging kan daarnaast relevant zijn op humanistische en economische aspecten, zoals beschreven in het ECHO-model van Kozma e.a. [7]. Bijvoorbeeld voor patiënten is het aspect gebruiksgemak van belang; een eenvoudiger doseerschema draagt bij aan een hogere mate van therapietrouw. Vanuit maatschappelijk perspectief zijn wijzigingen die de doelmatigheid verbeteren relevant. Het is belangrijk om al deze aspecten mee te nemen bij de bepaling van de relevantie van receptwijzigingen.

Het doel van dit onderzoek is het vaststellen van de mate van relevantie (met de aspecten veiligheid, effectiviteit, doelmatigheid en gebruiksgemak) van door de openbaar apotheker uitgevoerde receptwijzigingen door een panel van deskundigen.

2. Methode

2.1 Onderzoeksopzet

Een set van 160 receptwijzigingen is voorgelegd aan een multidisciplinair panel van deskundigen ter beoordeling op relevantie. Dit gebeurde middels een online vragenlijst waarin voor iedere casus werd gevraagd naar diverse aspecten van relevantie. De casus waren afkomstig uit een eerder onderzoek naar receptwijzigingen [1]. Iedere casus werd voorgelegd aan vijf deskundigen.

2.2 Deskundigenpanel

In het deskundigenpanel waren vijf disciplines vertegenwoordigd: openbaar apotheker, ziekenhuisapotheker, huisarts, internist of geriater en niet-praktiserend deskundige op het gebied van farmacotherapie (deskundigen werkzaam bij universiteiten en kennisinstituten). Van iedere discipline werden vijf deelnemers gerekruteerd uit het professionele netwerk van de onderzoekers, zodat het panel in totaal uit 25 deelnemers bestond. Deelnemers werden op de hoogte gebracht van de geschatte tijdsinvestering van 1,5 – 2 uur en kregen een vergoeding van € 200.

2.3 Casus receptwijzigingen

In dit onderzoek is gebruik gemaakt van casus afkomstig uit eerder onderzoek naar receptwijzigingen tijdens ter hand stellen in de openbare apotheek [1]. In dit onderzoek uit 2016 verzamelden 275 apothekers gedurende één dag alle receptwijzigingen. Een receptwijziging werd daarbij gedefinieerd als een wijziging in een recept door de apotheker tijdens het ter hand stellen van een farmaceutisch product naar aanleiding van een administratieve onjuistheid, een logistieke onvolkomenheid of een FTP. Deze laatste werden onderverdeeld in 11 verschillende FTP's: onjuiste sterkte of dosis, (pseudo) dubbelmedicatie, onjuiste gebruiksduur of -frequentie, onjuiste toedieningsvorm, bevordering gebruiksgemak/therapietrouw, ontbreken preventieve medicatie, onjuist geneesmiddel, onnodig voorgeschreven geneesmiddel, geneesmiddelinteractie, contra-indicatie en overgevoeligheid. Voor iedere receptwijziging werden de volgende gegevens geregistreerd: datum, voorschrift (product, aantal, dosering), geslacht, leeftijd, type voorschrijver, type voorschrift (eerste uitgifte, vervolguitgifte, ontslagrecept), korte omschrijving en categorie-indeling van de aanleiding van de wijziging, of er overleg met voorschrijver is geweest en een geanonimiseerde kopie van het voorschrift. Van receptwijzigingen ingevoerd door apothekers die met het apotheekinformatiesysteem Pharmacom werkten en die toestemming hadden gegeven voor gegevensextractie (123 apotheken; 44,7%) waren bovendien contra-indicaties, interacties, intoleranties en in het apotheekinformatiesysteem ingegeven diagnostische waarden beschikbaar voor onderzoek, evenals de medicatiehistorie van de 6 maanden voorafgaand aan de receptwijziging. Alle gegevens werden geanonimiseerd aangeleverd aan de onderzoekers en waren niet herleidbaar tot een individuele patiënt.

Van de 5.385 in het onderzoek geregistreerde receptwijzigingen was bij 1.774 receptwijzigingen de aanleiding van farmacotherapeutische aard. Voor 722 van deze wijzigingen (40,7%) was de gegevensextractie uit het apotheekinformatiesysteem Pharmacom beschikbaar. Voor dit onderzoek naar de relevantie werd hieruit een aselechte steekproef van 160 casus geselecteerd, gewogen naar

de frequentie van voorkomen van de FTP's in de totale set van 1.774 wijzigingen (met een minimum van 5 casus per FTP; zie tabel 1 voor de verdeling in de steekproef).

Van iedere geselecteerde casus werd de beschikbare informatie uit het geanonimiseerde voorschrift, geregistreeerde informatie over de receptwijziging en gegevensextractie uit het apothekinformatiesysteem gebundeld en opgenomen in een vast format voor opname in de vragenlijst; een voorbeeld van de casuspresentatie is weergegeven in bijlage 1. Indien tijdens het uitwerken bleek dat de informatie in de casus onvolledig of onjuist was, werd een nieuwe casus aselekt getrokken.

Tabel 1: Casus in steekproef per farmacotherapiegerelateerd probleem (FTP)

FTP	Aantal casus (%)
Onjuiste sterkte of dosis	49 (30,6%)
(Pseudo)dubbelmedicatie	21 (13,1%)
Onjuiste gebruiksduur of -frequentie	20 (12,5%)
Onjuiste toedieningsvorm	19 (11,9%)
Bevordering gebruiksgemak/therapietrouw	11 (6,9%)
Ontbreken preventieve medicatie	8 (5,0%)
Onjuist geneesmiddel	8 (5,0%)
Onnodig voorgeschreven geneesmiddel	8 (5,0%)
Geneesmiddelinteractie	6 (3,8%)
Contra-indicatie	5 (3,1%)
Overgevoeligheid	5 (3,1%)
Totaal	160 (100,0%)

2.4 Ontwikkeling vragenlijst

In de vragenlijst werd per casus gevraagd of de casus voldoende informatie bevatte voor de relevantiebepaling. Per casus werd aandacht besteed aan de algemene relevantie van de wijziging, waarna de relevantie werd gespecificeerd op de aspecten veiligheid, effectiviteit, gebruiksgemak en doelmatigheid. Daarnaast werd gevraagd een inschatting te maken van de ernst en kans op het FTP zonder receptwijziging. De algemene relevantie werd gescoord op een 4-punts Likertschaal. De relevantie van de receptwijziging op de aspecten effectiviteit, veiligheid, doelmatigheid en gebruiksgemak werd uitgevraagd door middel van een 5-punts schaal. De kans op een negatief gezondheidseffect door het FTP zonder receptwijziging werd uitgevraagd met een 5-punts frequentieschaal. Voor de ernst van het betreffende potentiële negatieve gezondheidseffect door het FTP zonder receptwijziging werd gebruik gemaakt van de 6-puntsschaal voor de bepaling van klinische relevantie van geneesmiddelinteracties zoals beschreven door Van Roon e.a.[8].

Op basis van een haalbaarheidsonderzoek is vastgesteld dat de beschikbare informatie uit het eerder uitgevoerde onderzoek geschikt is voor de bepaling van de relevantie van de receptwijzigingen. Ook is aan de hand hiervan vastgesteld dat beoordelaars 15 tot 20 casus per uur kunnen beoordelen. Het eerste concept van de vragenlijst werd opgesteld door de onderzoeksgroep. Vervolgens zijn de opgestelde vragen en het format voor de casuspresentatie als pilot voorgelegd aan twee apothekers

(4 casus per persoon). Op grond van de verkregen reactie is de vragenlijst bijgesteld tot de uiteindelijke versie, zie tabel 2 en bijlage 2.

2.5 Dataverzameling en analyse

Panelleden kregen via een direct persoonlijke link toegang tot de vragenlijst in Survalyzer (onlinetoepassing voor vragenlijsten) in de periode augustus – oktober 2018. Iedere deskundige kreeg een selectie van 32 casus gepresenteerd. Elke casus werd door vijf deskundigen beoordeeld: één van elke discipline. De casus waren in een random volgorde in de vragenlijst opgenomen. De casus werden via een orthogonaal design verdeeld over de deskundigen. Elke deskundige kreeg daarmee een variatie aan FTP's, en de combinatie van verschillende beoordelaars per casus werd optimaal gevarieerd.

De gegevens kwamen vanuit Survalyzer beschikbaar in een Excel-bestand. Voor de analyse is gebruik gemaakt van Microsoft Excel en Microsoft Access 2010 en van SPSS versie 25.

Casus waarbij 3 of meer van de 5 beoordelaars vonden dat de beschikbare informatie onvoldoende was om de relevantie te beoordelen werden geëxcludeerd.

De vrije tekst waarin deskundigen aangaven welke informatie ontbrak werd geclassificeerd.

Voor de inschatting van algemene relevantie, de relevantie betreffende de aspecten veiligheid, effectiviteit, doelmatigheid en gebruiksgemak en voor de kans op een negatief gezondheidseffect zonder receptwijziging werd per casus de gemiddelde score berekend. Dit werd gedaan door aan de antwoordopties de score 0 - 3 resp. 0 - 4 toe te kennen. De gemiddelde score werd vervolgens afgerond naar de bestaande categorie-indeling zoals weergegeven in tabel 2. Casus werden gedefinieerd als niet eenduidig wanneer beide uitersten (0 en 3 of 0 en 4) in de antwoordopties gegeven werden. Voor deze casus werd geen gemiddelde score vastgesteld.

De antwoordopties voor het inschatten van de ernst van de mogelijke negatieve gezondheidseffecten zonder receptwijziging zijn ongeschikt voor het berekenen van gemiddelden. Voor deze vraag werden de beoordelingen per casus omgezet naar categorieën op basis van de criteria zoals beschreven in tabel 2.

Er is een sensitiviteitsanalyse uitgevoerd om de robuustheid van de resultaten vast te stellen. Hiervoor zijn drie varianten uitgewerkt voor het resultaat van vraag 1 van de vragenlijst (algemene relevantie). De criteria voor deze varianten zijn weergegeven in tabel 1 in bijlage 3. Met een Chi-kwadraat toets werd vastgesteld of de verdeling van de aantal casus over de antwoordcategorieën significant ($p < 0,05$) veranderde voor de verschillende varianten met alternatieve exclusiecriteria.

De overeenkomst van de beoordeling door de verschillende disciplines werd onderzocht door berekening van de inter-rater agreement met de two-way mixed intraclass-correlation coefficient (ICC). Dit werd uitgevoerd voor het resultaat van vraag 1 van de vragenlijst (algemene relevantie).

Tabel 2: Vragenlijst met categorie-indeling voor de analyse

Vraag	Antwoorden <i>per beoordelaar per casus</i>		Rapportage <i>per casus</i>	
	Antwoordopties	Score	Resultaatcategorie per casus	Gemiddelde score
1: Hoe relevant vindt u de doorgevoerde wijziging?	Niet relevant	0	Niet relevant	< 0,5
	Matig relevant	1	Matig relevant	≥ 0,5 en < 1,5
	Relevant	2	Relevant	≥ 1,5 en < 2,5
	Uiterst relevant	3	Uiterst relevant	< 2,5
			Niet eenduidig	0 – 3; hoogste en laagste score komen beide voor
2: Welk effect heeft de wijziging van het voorschrift op de farmacotherapie op het gebied van effectiviteit, veiligheid, doelmatigheid en gebruiksgemak? (separaat uitgevraagd per aspect)	Grote verslechtering	0	Grote verslechtering	< 0,5
	Kleine verslechtering	1	Kleine verslechtering	≥ 0,5 en < 1,5
	Geen effect	2	Geen effect	≥ 1,5 en < 2,5
	Kleine verbetering	3	Kleine verbetering	≥ 2,5 en < 3,5
	Grote verbetering	4	Grote verbetering	≥ 3,5
			Niet eenduidig	0 – 4; hoogste en laagste score komen beide voor
3: Hoe groot acht u zonder receptwijziging de kans op een negatief gezondheidseffect (bijv. optreden bijwerkingen of aandoening minder goed behandeld)?	Onwaarschijnlijk (< 10%)	0	Onwaarschijnlijk	< 0,5
	Redelijk onwaarschijnlijk (10 - 40%)	1	Redelijk onwaarschijnlijk	≥ 0,5 en < 1,5
	Mogelijk (40-60%)	2	Mogelijk	≥ 1,5 en < 2,5
	Redelijk waarschijnlijk (60 - 90%)	3	Redelijk waarschijnlijk	≥ 2,5 en < 3,5
	Erg waarschijnlijk (> 90%)	4	Erg waarschijnlijk	≥ 3,5
			Niet eenduidig	0 - 4; hoogste en laagste score komen beide voor
4: Hoe ernstig vindt u dat potentiële negatieve gezondheidseffect?	Klinisch onbeduidend of klinisch geen effect		Onbeduidend	Min. 3 beoordelaars scores 'klinisch onbeduidend of klinisch geen effect' en niemand scoort 'Langdurige/blijvende restverschijnselen of invaliditeit' of hoger
	Kortdurend ongemak (<24-48u) zonder restverschijnselen		Kortdurend tot langdurig ongemak zonder restverschijnselen	Min. 3 beoordelaars scores 'kortdurend ongemak zonder restverschijnselen' of 'Langdurig ongemak zonder restverschijnselen'
	Langdurig ongemak (48-168u) zonder restverschijnselen			
	Langdurige (>168u) / blijvende restverschijnselen of invaliditeit		Langdurige of blijvende restverschijnselen tot ernstige, onherstelbare beperking of overlijden	Min. 3 beoordelaars scores 'Langdurige / blijvende restverschijnselen of invaliditeit' of hoger en niemand scoort 'klinisch onbeduidend of klinisch geen effect'
	Falen van (op korte of lange termijn) levensreddende therapie			
	Ernstige, onherstelbare beperking of overlijden			
				Niet eenduidig

3. Resultaten

3.1 Beschikbare informatie

De 25 leden van het deskundigenpanel beoordeelden ieder 32 casus. Elk van de 160 cases werd door één deskundige van elke discipline beoordeeld, wat een totaal van 800 beoordelingen gaf.

De data waren compleet, met uitzondering van de data omtrent de ernst van het FTP (38 van 800 beoordelingen ontbraken).

Bij 148 (18,5%) beoordelingen waren de panelleden van mening dat de beschikbare informatie van de casus onvoldoende was om de relevantie goed te beoordelen. Van de 25 panelleden waren er 24 die bij één of meer casus aangaven dat de beschikbare informatie onvoldoende was. In tabel 3 staat vermeld welke informatie de panelleden aangaven aanvullend nodig te hebben om een goede beoordeling van de relevantie te kunnen uitvoeren. Er waren 91 casus (56,9%) waarbij minimaal één panellid de beschikbare informatie onvoldoende vond voor de relevantiebepaling. Er waren 16 casus (10,0%) waarbij drie of meer panelleden vonden dat er te weinig informatie beschikbaar was voor een relevantiebepaling. Deze 16 casus (verdeeld over 9 van de 11 FTP's) zijn geëxcludeerd. De verdere analyses hebben plaatsgevonden op basis van de 144 resterende casus.

Tabel 3: Type ontbrekende informatie in casus volgens deskundigenpanelleden

Soort informatie	Aantal keer ontbrekend volgens*					Totaal
	Openbaar apotheker	Huisarts	Ziekenhuis-apotheker	Internist / geriater	Niet-klinisch werkzame deskundige	
Indicatie	11	10	5	18	6	50
Behandel- en controlebeleid	6	4	10	5	7	32
Ernst klachten/aandoeningen	11	7	7	1	5	31
Details beoogd gebruik (wijze, duur)	3	3	4	3	2	15
Lab/meetwaarde	5	2	3	2	3	15
Inzicht patiënt in geneesmiddelgebruik	2	0	3	0	7	12
Werkelijk gebruik door patiënt	1	1	1	0	3	6
Overig	2	2	3	1	3	11
TOTAAL	41	29	36	30	36	172

*148 beoordelingen over 91 casus – per beoordeling konden meer soorten informatie ontbreken

3.2 Relevantie receptwijzigingen

De panelleden beoordeelden de algemene relevantie van de receptwijziging per casus. Van de 144 casus werden er 6 (4,2%) beoordeeld als uiterst relevant, 81 (56,3%) als relevant en 46 (31,9%) als matig relevant. Er werden geen casus beoordeeld als niet relevant. Bij 11 casus (7,6%) waren de antwoorden niet eenduidig (heterogene beoordeling door beoordelaars). Een voorbeeld van de verschillende relevantiebeoordelingen zijn gepresenteerd in box 1 (voorbeeld 1 t/m 4).

Voor de relevantie uitgesplitst naar type FTP, zie tabel 4.

Tabel 4 : Relevantie per farmacotherapie gerelateerd probleem (FTP)

Casus type (FTP)	Aantal casus (%); n=144					Totaal
	Niet relevant	Matig relevant	Relevant	Uiterst relevant	Niet eenduidig	
Onjuiste sterkte of dosis	0 (0,0%)	14 (31,1%)	28 (62,2%)	1 (2,2%)	2 (4,4%)	45
(Pseudo) dubbelmedicatie	0 (0,0%)	8 (40,0%)	9 (45,0%)	2 (10,0%)	1 (5,0%)	20
Onjuiste gebruiksduur of -frequentie	0 (0,0%)	7 (36,8%)	8 (42,1%)	1 (5,3%)	3 (15,8%)	19
Onjuiste toedieningsvorm	0 (0,0%)	5 (27,8%)	11 (61,1%)	1 (5,6%)	1 (5,6%)	18
Bevordering gebruiksgemak / therapietrouw	0 (0,0%)	5 (45,5%)	4 (36,4%)	0 (0,0%)	2 (18,1%)	11
Ontbreken preventieve medicatie	0 (0,0%)	1 (14,3%)	5 (71,4%)	0 (0,0%)	1 (14,3%)	7
Onnodig voorgeschreven geneesmiddel	0 (0,0%)	2 (28,6%)	5 (71,4%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	7
Onjuist geneesmiddel	0 (0,0%)	2 (40,0%)	2 (40,0%)	0 (0,0%)	1 (20,0%)	5
Contra-indicatie	0 (0,0%)	2 (40,0%)	2 (40,0%)	1 (20,0%)	0 (0,0%)	5
Geneesmiddelinteractie	0 (0,0%)	0 (0,0%)	4 (100,0%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	4
Overgevoeligheid	0 (0,0%)	0 (0,0%)	3 (100,0%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	3
TOTAAL	0 (0,0%)	46 (31,9%)	81 (56,3%)	6 (4,2%)	11 (7,6%)	144

De effecten van de wijziging op de aspecten veiligheid, effectiviteit, gebruiksgemak en doelmatigheid zijn weergegeven in tabel 5. Op het aspect veiligheid werd de receptwijziging het vaakst als een grote verbetering beoordeeld (n=17; 11,8%).

Bij 36 casus (25,0%) waren de beoordelaars van mening dat er bij minimaal één van de vier aspecten een grote verbetering optrad. Bij 3 casus werd op 2 aspecten een grote verbetering gezien, bij 1 casus op 3 aspecten (ter illustratie voorbeelden 4 t/m 9 in box 1).

Bij al deze 36 casus werd de relevantie ook gescoord als relevant of uiterst relevant en werd naast de grote verbetering(en) slechts eenmaal een kleine verslechtering gescoord op een ander aspect, namelijk gebruiksgemak.

Bij 103 casus (71,5%) was er op geen van de aspecten een grote verbetering opgetreden, maar was wel bij minimaal één van de vier aspecten sprake van een kleine verbetering.

Bij 29 casus (20,1%) was er zowel op veiligheid als op effectiviteit geen effect en was er sprake van verbetering op de aspecten gebruiksgemak en/of doelmatigheid. Van deze casus waren er 8 casus relevant of uiterst relevant beoordeeld (voorbeeld 10, box 1).

Tabel 5: Effect receptwijziging op verschillende aspecten (n=144 casus)

Aspect	Grote verslechtering Aantal (%)	Kleine verslechtering Aantal (%)	Geen effect Aantal (%)	Kleine verbetering Aantal (%)	Grote verbetering Aantal (%)	Niet eenduidig Aantal (%)
Veiligheid	0 (0,0%)	1 (0,7%)	72 (50,0%)	51 (35,4%)	17 (11,8%)	3 (2,1%)
Effectiviteit	0 (0,0%)	1 (0,7%)	75 (52,1%)	55 (38,2%)	10 (6,9%)	3 (2,1%)
Gebruiksgemak	0 (0,0%)	6 (4,2%)	80 (55,6%)	51 (35,4%)	7 (4,9%)	0 (0,0%)
Doelmatigheid	0 (0,0%)	0 (0,0%)	55 (38,3%)	77 (53,5%)	7 (4,9%)	5 (3,5%)

Zes casus scoorden op 1 aspect een kleine verslechtering en 1 casus op 2 aspecten (box 1, voorbeeld 11). Bij vijf van deze casus ging het om een kleine verslechtering van het gebruiksgemak, maar kwam de wijziging ten goede aan de andere aspecten.

Het aantal casus waarbij de beoordelingen bij een of meer van de aspecten niet eenduidig waren was klein (n=7; 4,9%, voorbeeld 12 in box 1).

Bij 5 casus (3,5%) werd op alle vier de aspecten geen effect verwacht door de beoordelaars (voorbeeld 13 in box 1). Deze vijf casus scoorden op relevantie 3x matig, 1x niet eenduidig en 1x relevant.

Box 1: Casusvoorbeelden

Voorbeeld	Geslacht, Leeftijd (jr)	Casusomschrijving	Relevantie	Veiligheid	Effectiviteit	Gebruiksgemak	Doelmatigheid
1	♂,63	Voorschrift foliumzuur 5mg, 3st, 1x per week 1 tablet i.c.m. voorschrift voor methotrexaat 10mg voor 3 maanden. Omdat ze in combinatie gebruikt dienen te worden is het voorschrift voor foliumzuur ook aangepast naar 3 maanden.	Uiterst relevant	++	+	+	+
2	♂,13	Voorschrift levetiracetam 2x per dag 5ml. Bij de vorige aflevering was de dosering verhoogd naar 2x per dag 6ml. Na overleg voorschrijver aangepast naar 2x per dag 6ml.	Relevant	/	+	/	/
3	♀,6	Voorschrift Bacicoline-B® oordruppels aangepast van 3x per dag 2 druppels in het linker oor naar 3x per dag 5 druppels i.v.m. voldoende volume benodigd om in het oor te lopen.	Matig relevant	/	+	/	/
4	♀,9	Voorschrift amoxicilline/clavulaanzuur 100/12,5/1ml, 3x per dag 4ml. Meisje kan tabletten slikken. Aangepast naar richtlijndosering 500/125mg 3x per dag 1 tablet.	Niet eenduidig	/	+	/	+
5	♀,54	Voorschrift amoxicilline/clavulaanzuur van tandarts voor ontstoken kies. Bekende intolerantie op amoxicilline (jeuk). In overleg met voorschrijver doxycycline afgeleverd.	Relevant	++	/	+	/
6	♂,70	Voorschrift ciprofloxacin 2x per dag 500mg, 10 dagen. I.v.m. indicatie urineweginfectie is in overleg met voorschrijver kuurduur aangepast naar 14 dagen conform richtlijn.	Relevant	+	++	/	+
7	♂,78	Voorschrift levothyroxine 25mcg, 1x per dag 2,5 tablet. Dit betrof een gedateerde dosering, de dosering was intussen 1x per dag 3 tabletten. I.v.m. gebruiksgemak is dit in overleg met de patiënt aangepast naar 1x per dag 1 tablet van 75mcg.	Relevant	+	+	++	+
8	♀,87	Voorschrift omeprazol 20mg, 30st, 1x per dag 1 capsule in combinatie met een voorschrift naproxen 250mg. Mevrouw heeft nog twee maanden omeprazol op voorraad, omeprazol wordt geleverd vanuit de herhaalservice. Omeprazol niet verstrekt.	Relevant	/	/	/	++
9	♂,60	Voorschrift povidonjood oogdruppels 5%, 6x per dag in beide ogen 1 ml. Verkeerd product gekozen, bedoeld zijn kunsttranen polyvidon. Na overleg met voorschrijver is verstrekt Vidisic® carbogel ooggel 2mg/g minims, 3x per dag in beide ogen.	Relevant	++	++	+	++
10	♂,52	Voorschrift escitalopram 10mg, 45st, 1x per dag ½ tablet. I.v.m. gebruiksgemak aangepast naar 1x per dag 1 tablet van 5mg.	Relevant	/	/	++	+
11	♀,67	Voorschrift fusidinezuurcrème 20mg/g, 15g, 1x per dag aanbrengen. Na overleg met voorschrijver is de dosering aangepast naar 3x per dag aanbrengen.	Relevant	/	++	-	+
12	♂,41	Voorschrift ethinylestradiol/levonorgestrel 0,02/0,1mg, 63st, 1x per dag 1 tablet. Mevrouw heeft een stollingsafwijking. Mw wil geen spiraal of Nuvaring®. Na overleg met voorschrijver is desogestrel 0,75mg, 1x per dag 1 tablet afgeleverd.	Uiterst relevant	Niet eenduidig	-	-	Niet eenduidig
13	♀,31	Voorschrift Menopur® injectiepoeder 75IE, 2st, 1x per dag 1 st, start 19/10, stop 21/10. Onjuist gebruik, het gebruik is 1,5 ampul per dag conform historie. Ze heeft nog 2,5 ampul thuis, 2 stuks afgeleverd met gebruik 1x per dag 1,5 ampul.	Relevant	/	/	/	/

++ = grote verbetering, + = kleine verbetering, / = geen effect, - = kleine verslechtering

3.3 Ernst en kans FTP

Behalve naar de wijziging, zijn ook vragen gesteld over het FTP dat aanleiding was voor de wijziging. Daarbij werd gevraagd naar de kans op een negatief gezondheidseffect (schade of gebrek aan effectiviteit) als er geen receptwijziging zou zijn uitgevoerd, en naar de ernst van dit potentiële negatieve gezondheidseffect.

Zoals uit tabel 6 blijkt oordeelden de deskundigen dat zonder receptwijziging de kans op een negatief gezondheidseffect in ruim de helft van de gevallen onwaarschijnlijk tot redelijk onwaarschijnlijk was (n=88, 61,1%). Bij bijna een kwart werd de kans op een negatief gezondheidseffect als mogelijk ingeschat (n=34, 23,6%) en bij 7,6% van de casus (n=11) als redelijk waarschijnlijk. Bij 11 casus (7,6%) werd de kans niet eenduidig ingeschat

Wat betreft ernst werd het mogelijke negatieve gezondheidseffect van het FTP zonder receptwijziging bij bijna de helft van de casus ingeschat als kortdurend tot langdurend ongemak zonder restverschijnselen. Bij 50 casus (34,7%) was de inschatting dat de ernst klinisch onbeduidend zou zijn. Bij 4 casus (2,8%) was er kans op langdurige of blijvende restverschijnselen of overlijden.

Tabel 6: Ernst maal kans potentieel negatief gezondheidseffect zonder receptwijziging (n=144 casus)

		Ernst				TOTAAL
		Onbeduidend	Kort- tot langdurend ongemak zonder restverschijnselen	Langdurige/ blijvende restverschijnselen tot overlijden	Niet eenduidig	
Kans	Onwaarschijnlijk (< 10%)	30	1	0	3	34 (23,6%)
	Redelijk onwaarschijnlijk (10 - 40%)	18	24	1	11	54 (37,5%)
	Mogelijk (40 - 60%)	0	29	1	4	34 (23,6%)
	Redelijk waarschijnlijk (60 - 90%)	0	9	1	1	11 (7,6%)
	Erg waarschijnlijk (> 90%)	0	0	0	0	0 (0,0%)
	Niet eenduidig	2	7	1	1	11 (7,6%)
TOTAAL		50 (34,7%)	70 (48,6%)	4 (2,8%)	20 (13,9%)	144

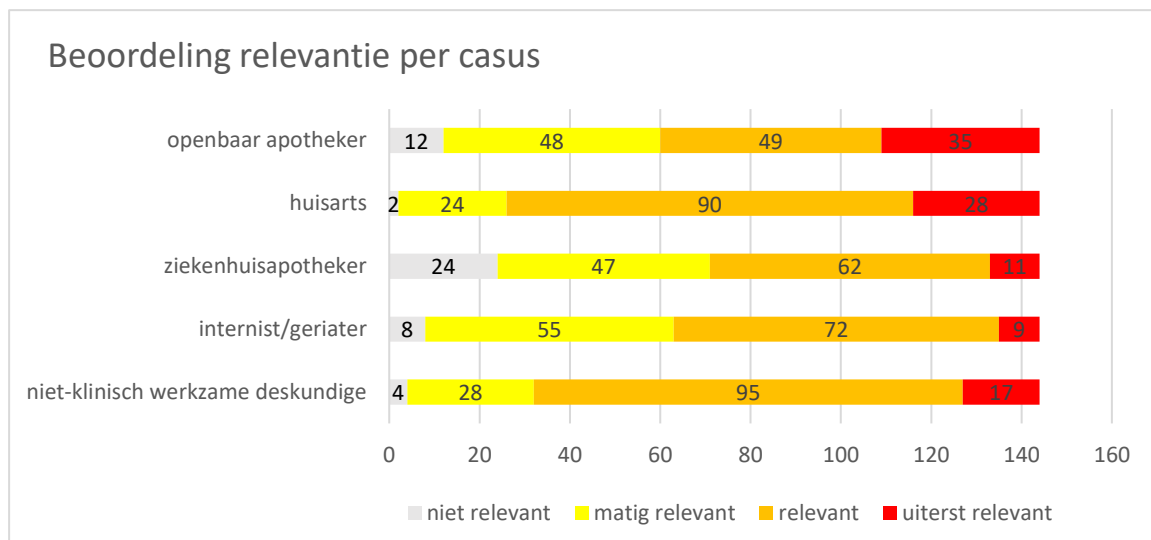
Wanneer gekeken werd naar de combinatie van de ernst en de kans van het mogelijke negatieve gezondheidseffect, gold voor drie casus dat er een kans van meer dan 10% was op optreden van langdurige of blijvende restverschijnselen tot overlijden. Op relevantie werden deze casus tweemaal relevant en eenmaal uiterst relevant (bij de grootste kans) ingeschat.

Bij 38 casus (26,4%) waren de beoordelaars van mening dat de kans op kort- tot langdurend ongemak zonder restverschijnselen groter was dan 40%. Van deze casus werd de algemene relevantie beoordeeld als 32x relevant, 3x uiterst relevant, 1x matig relevant en 2x niet eenduidig .

3.4 Overeenstemming tussen beoordelaars en sensitiviteitsanalyse

Er is een analyse uitgevoerd van de consistentie van de beoordelingen door de verschillende beoordelaars op basis van vraag 1 uit de vragenlijst (inschatting van de relevantie). De intra-class correlatie coëfficiënt over 144 cases was 0,63 (0 is geen overeenkomst, 1 is volledige overeenkomst). Dit wordt beschouwd als een redelijke tot goede correlatie [9,10].

Figuur 1 toont de spreiding van de relevantiebeoordeling over de beoordelaartypen. De verschillende disciplines beoordelen in grote lijnen evenveel casus als relevant en uiterst relevant.



Figuur 1: Relevantiebeoordeling uitgesplitst naar type beoordelaar (n=144 casus)

In tabel 2 in bijlage 3 zijn de verschillen weergegeven tussen de gebruikte methode en een drietal varianten met aangepaste criteria voor het resultaat van vraag 1 uit de vragenlijst (inschatting van de relevantie). De percentuele verdeling over de categorieën was echter niet significant anders voor de alternatieven in vergelijking met de toegepaste in- en exclusiecriteria (p-waarde niet < 0,05).

4. Discussie

Uit beoordeling van 160 praktijkcasus van farmacotherapeutische receptwijzigingen bleek voor 16 casus de beschikbare informatie onvoldoende voor een relevantiebepaling. Van de resterende 144 casus bleek dat 60,5% van door apothekers uitgevoerde receptwijzigingen relevant tot uiterst relevant was. De overige casus werden als matig relevant beoordeeld en bij een klein aantal casus was de beoordeling niet eenduidig. Dit betekent dat van de 6,5 farmacotherapiewijzigingen die een openbare apotheek gemiddeld per dag gemiddeld uitvoert [1], er 3,9 relevant tot uiterst relevant zijn, een incidentie van 1,1% van alle voorschriften.

Bij een kwart van alle casus was de kans op kort- tot langdurend ongemak zonder restverschijnselen volgens het expertpanel aanzienlijk (> 40%) wanneer geen receptwijziging zou zijn uitgevoerd. Voorschriften met risico op potentieel langdurige of blijvende restverschijnselen of overlijden zijn ongeacht de kans belangrijk op te intervenseren. Dergelijke situaties kwamen in een minderheid van de gevallen voor (n=4, 2,8%), vergelijkbaar met andere onderzoeken [11,12]. Echter, wanneer dit geëxtrapoleerd wordt naar alle apotheken in Nederland (n=1989 [13]), gaat het om dagelijks 359 voorschriften met kans op potentieel langdurige of blijvende restverschijnselen of overlijden tot gevolg wanneer niet geïnterveneerd zou worden. Hoewel uit literatuur bekend is dat de kans op een specifiek FTP over het algemeen klein is, zijn medicatiegerelateerde problemen toch verantwoordelijk voor een substantieel deel van de acute ziekenhuisopnames in Nederland [14-16].

Bij bijna alle casus resulteerde de wijziging in een kleine verbetering op minimaal één van de aspecten veiligheid, effectiviteit, doelmatigheid of gebruiksgemak en bij een kwart van de casus was er op minimaal één aspect een grote verbetering door de wijziging.

In de literatuur wordt de relevantie veelal bepaald door naar klinische aspecten te kijken [4]. In dit onderzoek hebben we de relevantie nader gespecificeerd door de farmacotherapeutische wijziging naast de klinische aspecten veiligheid en effectiviteit ook op gebruiksgemak en doelmatigheid te laten beoordelen. Therapieontrouw is één van de belangrijkste belemmerende factoren voor een succesvolle farmacotherapie [17]. Door het gebruiksgemak voor de patiënt te verbeteren, is de patiënt beter in staat het voorschrift te volgen en neemt de effectiviteit van de therapie toe.

Doelmatigheid is vanuit maatschappelijk perspectief belangrijk. Bij een vijfde van de casus werden geen verbeteringen van de effectiviteit of veiligheid gezien. Wanneer de casus buiten beschouwing gelaten zouden worden die relevant of uiterst relevant bevonden werden en uitsluitend een verbetering lieten zien op de aspecten gebruiksgemak en/of doelmatigheid, neemt het percentage relevante tot uiterst relevante receptwijzigingen af van 60,5% naar 54,9%, een incidentie van 1,0%.

Het percentage klinisch relevante receptwijzigingen in ons onderzoek is in lijn met de percentages van 42,6 tot 85% gevonden in andere onderzoeken onder openbaar apothekers [18-20]. Ook benadert het het percentage van 59,1% van het onderzoek van Buurma in 2004 in de Nederlandse setting [6]. Alhoewel definities en beoordelingsinstrumenten verschilden, werd in alle onderzoeken gezien dat de farmacotherapiewijzigingen die openbaar apothekers doorvoeren veelal relevant zijn.

Buurma concludeerde in 2004 dat Nederlandse openbaar apothekers gemiddeld 1,6 positieve farmacotherapiewijzigingen per dag verrichten. De absolute toename in het aantal relevante wijzigingen per dag van 1,6 naar 3,9 in ons onderzoek wordt voor een belangrijk deel verklaard door de eerder gevonden toename van het aantal farmacotherapiewijzigingen (incidentie van 0,8% naar 1,8%) [1]. De incidentie van de relevante receptwijzigingen nam toe van 0,49% naar 1,1%. Het toegenomen aantal relevante farmacotherapiewijzigingen kan verklaard worden door de

toegenomen klinische rol van de apotheker. Apothekers hebben de focus verlegd naar de farmacotherapie en patiëntveiligheid. Ze zijn meer in gesprek met de voorschrijver en met de patiënt in begeleidingsgesprekken, gesprekken over therapietrouw en medicatiebeoordelingen [5,21]. Ook is er meer informatie over de patiënt en het voorschrift beschikbaar, zoals bijvoorbeeld de voorschrijfreden. Daarnaast zijn richtlijnen beschikbaar gekomen die apothekers ondersteunen in het verlenen van goede farmaceutische zorg.

Implicaties voor de praktijk en verder onderzoek

De beoordelaars gaven bij 148 van de 800 (18,5%) van de casusbeoordelingen aan dat ze niet over voldoende informatie beschikten om de relevantie te kunnen beoordelen. Met name informatie over de indicatie, behandel- en controlebeleid en ernst van de klachten en aandoeningen werd gemist door alle vijf disciplines. Dit is informatie die de apotheker niet standaard heeft. Voor een beperkt deel van deze informatie is het delen van informatie wettelijk geregeld. Voor 23 geneesmiddelen met meerdere indicaties én met een smalle therapeutische breedte of risico op ernstige bijwerkingen is het vermelden van de voorschrijfreden op het recept verplicht [22]. De mate waarin dit wordt nageleefd is niet onderzocht. Voor andere geneesmiddelen is het delen van voorschrijfreden niet verplicht. Dit terwijl patiënten over het algemeen achter het delen van de indicatie met de apotheker staan [23].

De apotheker levert op alle soorten FTP's een relevante bijdrage. Binnen de FTP's is er veel diversiteit. Alle FTP's kunnen in meer of mindere relevant zijn, afhankelijk van de individuele patiënt. Dit maakt dat de blik van de apotheker belangrijk is om elke situatie in te schatten. De apotheker heeft echter daarbij wel voldoende informatie nodig om de juiste afwegingen te kunnen maken. Immers, de beste inschatting wordt gemaakt op basis van multifactoriële risicoschatting waarbij alle risicofactoren in samenhang worden beoordeeld [24]. Risicofactoren kunnen helpen in het identificeren van voorschriften waarbij de kans van optreden van een negatief gezondheidseffect aanzienlijk is dan wel de gevolgen ernstig zijn. Dit zou kunnen resulteren in het definiëren van hoog-risico recepten of hoog-risico patiënten. De apotheker kan daarmee focus leggen in de receptcontrole en andere inspanningen die hij los van het voorschrift verricht om een optimale farmacotherapie voor de patiënt na te streven.

Om na te gaan op welke wijze onduidelijke, onjuiste en suboptimale voorschriften voorkómen kunnen worden, is verder onderzoek naar de oorzaken van de farmacotherapiewijzigingen interessant.

Sterke punten en beperkingen van het onderzoek

In het onderzoek is een grote aselecte steekproef van echte praktijkcasus gebruikt. Hiermee vormen de casus een representatieve weergave van de praktijk. Anders dan in veel andere onderzoeken, zijn naast de beoordeling van de receptwijzigingen op de klinische relevantie (bijdrage aan effectiviteit en veiligheid), ook de bijdrage aan gebruiksgemak en doelmatigheid meegenomen.

De casus zijn door een multidisciplinair panel beoordeeld. Hoewel verschillende disciplines vanuit hun professie en ervaring relevantie verschillend kunnen beoordelen [15,25], was in ons onderzoek de mate van overeenkomst tussen beoordelingen van de verschillende beoordelaars redelijk tot goed (ICC 0,63). Dit blijkt ook uit het beperkte aantal casus waarbij de beoordeling niet eenduidig was. Verder blijkt uit de sensitiviteitsanalyse dat andere keuzes in de definiëring van in- en exclusiecriteria

geen significant afwijkende resultaten hadden gegeven. Hiermee kan gesteld worden dat de verkregen resultaten robuust zijn.

Een beperking van de studie is dat het belang van de receptwijziging voor de betreffende patiënt in de casus niet in kaart is gebracht vanuit diens perspectief. Op basis van de klinische casus zonder achtergrondinformatie, zoals gebruikt in dit onderzoek, is dit niet haalbaar. Aanvullend onderzoek met een andere onderzoeksvorm (bijvoorbeeld vignetten) zou gebruikt kunnen worden om de relevantie van receptwijzigingen op alle aspecten vanuit het perspectief van de patiënt vast te stellen. Eerder onderzoek heeft laten zien dat patiënten met passende informatievoorziening dergelijke inschattingen kunnen uitvoeren [26].

Een andere beperking is de beperkte beschikbare informatie per casus. Mogelijkerwijs had de apotheker die de wijziging in de praktijk uitvoerde meer informatie beschikbaar dan geregistreerd, bijvoorbeeld uit het patiëntgesprek of elders in het apotheekinformatiesysteem vastgelegde informatie, waardoor de werkelijke relevantie anders was dan nu door het panel is ingeschat. Ten opzichte van vergelijkbare onderzoeken was er echter veel informatie beschikbaar voor de relevantiebeoordeling. De panelleden waren ook van mening dat ze in de meeste gevallen voldoende informatie hadden voor een relevantiebepaling.

5. Conclusie

In een steekproef uit praktijkcasus werd de meerderheid van door de openbaar apotheker doorgevoerde farmacotherapiewijzigingen als relevant tot uiterst relevant beoordeeld. De overige wijzigingen waren matig relevant en een klein aantal casus was niet eenduidig.

Na extrapolatie betekent dit dat een Nederlandse openbare apotheek gemiddeld 3,9 relevante tot uiterst relevante farmacotherapiewijzigingen per dag doorvoert. Naast verbeteringen op het gebied van veiligheid en effectiviteit, leidden de wijzigingen ook tot verbeteringen op het gebied van gebruiksgemak en doelmatigheid. In circa de helft van de casus was er kans op kort- of langdurend ongemak zonder restverschijnselen wanneer het voorschrift ongewijzigd afgeleverd zou worden. In een aantal gevallen (2,8%) was er kans op langdurige of blijvende restverschijnselen of overlijden.

6. Literatuur

1. Van Loon WE, Kruijtbosch M, Baas G, et al. Landelijk onderzoek naar receptwijzigingen tijdens ter hand stellen in de openbare apotheek, feb 2017. SIR Institute for Pharmacy Practice and Policy.
2. Buurma H, de Smet PA, van den Hoff OP, et al. Nature, frequency and determinants of prescription modifications in Dutch community pharmacies. *R J Clin Pharmacol* 2001;52:85-91.
3. Cipolle RJ, Strand L, Morley P. Pharmaceutical care practice, the patient centered approach to medication management. Mc Graw Hill Medical, 2012³.
4. Vo TH, Charpiat B, Catoire C, et al. Tools for Assessing Potential Significance of Pharmacist Interventions: A Systematic Review. *Drug Safety* 2016; 39:131-146.
5. Stafford AV, Bindoff IK, Tenni PC, et al. A methodological framework for estimating the clinical and economic value of community pharmacists' clinical interventions using expert opinion. *J Clin Pharmacy and Therapeutics*, 2012, 37, 378-385.
6. Buurma H, De Smet PA, Leufkens HG, Egberts AC. Evaluation of the clinical value of pharmacists' modifications of prescription errors. *Br J Clin Pharmacol* 2004; 58(5):503-11.
7. Kozma CM, Reeder CE, Schulz RM. Economic, clinical, and humanistic outcomes: a planning model for pharmaco-economic research. *Clin Ther* 1993;15(6):1121-32.
8. Roon van R, Flikweert S, le Comte M, et al. Clinical Relevance of Drug-Drug Interactions: A Structured Assessment Procedure. *Drug Safety* 2005;28(12):1131-1139.
9. Hallgren KA. Computing Inter-Rater Reliability for Observational Data: An Overview and Tutorial. *Tutor Quant Methods Psychol.* 2012;8(1):23-34.
10. Koo TK, Li MY. A Guideline of Selecting and Reporting Intraclass Correlation Coefficients for Reliability Research. *J Chiropr Med.* 2016 Jun;15(2):155-63. doi: 10.1016/j.jcm.2016.02.012. Epub 2016 Mar 31.
11. Bosma BE, Bemt van den PMLA, Melief PHGJ, et al. Pharmacist interventions during patient rounds in two intensive care units: Clinical and financial impact. *The Netherlands Journal of Medicine* 2018;76,no.3.
12. Bosma L, Jansman FGA, Franken AM, et al. Evaluation of pharmacist clinical interventions in a Dutch hospital setting. *Pharm World Sci* 2009; 20-31-38.
13. SFK Data en feiten 2018, het jaar 2017 in cijfers. Stichting Farmaceutische Kengetallen. <https://www.sfk.nl/publicaties/data-en-feiten>. Geraadpleegd 02-04-2019.
14. van der Hooft CS, Dieleman JP, Siemes C, et al. Adverse drug reaction-related hospitalisations: a population-based cohort study. *Pharmacoepidemiol Drug Saf.* 2008;17(4):365-71.
15. Leendertse AJ, Egberts AC, Stoker LJ, et al. Frequency of and risk factors for preventable medication-related hospital admissions in the Netherlands. *Arch Intern Med.* 2008;168(17):18906.
16. Eindrapport: Vervolgonderzoek Medicatieveiligheid. Januari 2017. https://nivel.nl/sites/default/files/bestanden/Vervolgonderzoek_Medicatieveiligheid_Eindrapport.pdf. Geraadpleegd 07-05-2019.
17. Adherence to long-term therapies – Evidence for action. World Health Organization 2003. WHO Library Cataloguing-in-Publication Data, ISBN 92 4 154599.

18. Haavik S, Soeviknes S, Erdal H, et al. Prescriptions from general practitioners and in hospital physicians requiring pharmacists' interventions. *Pharmacoepidemiology and drug safety* 2011;20:50-56.
19. Hawksworth GM, Corlett AJ, Wright DJ, Chrystyn H. Clinical pharmacy interventions by community pharmacists during the dispensing process. *Br J Clin Pharmacol* 1999, 47, 695-700.
20. Williams M, Peterson GM, Tenni PC, et al. DOCUMENT: a system for classifying drug-related problems in community pharmacy. *Int J Clin Pharm* 2012; 34(1): 43-52.
21. Mossialos E, Courtin E, Naci H, et al. From "retailers" to health care providers: Transforming the role of community pharmacists in chronic disease management. *Health Policy*. 2015;119:628-39
22. Regeling Geneesmiddelenwet. <https://wetten.overheid.nl/BWBR0022160/2019-02-09>. Geraadpleegd 06-05-2019.
23. Holsappel IGA, Koster ES, Winters NA, Bouvy ML. Prescribing with indication: uptake of regulations in current practice and patients' opinions in the Netherlands. *Int J Clin Pharm* 2014; 36: 282-286.
24. De Smet PAGM. Nieuwe generatie medicatiebewaking. *Pharmaceutisch Weekblad* 2005;14:483-485.
25. Bech CF, Frederiksen T, Villesen CT, et al. Healthcare professionals' agreement on clinical relevance of drug-related problems among elderly patients. *Int J Clin Pharm* 2018; 40: 119-125.
26. Britten N, Denford S, Harris-Golesworthy F, et al. Patient involvement in drug licensing: A case study. *Social Science & Medicine* 131 (2015) 289-296.

Bijlage 1: Voorbeeld casuspresentatie

Receptgegevens		Casus 24-12				
AMOXICILLINE 500 MG caps Aantal stuks 21 Doserings 3x daags 1 capsule gedurende 7 dagen		Geslacht: Vrouw				
		Leeftijd: 66				
		Voorschrijver: Tandarts				
		Type uitgifte: Eerste uitgifte				
Uitgevoerde receptwijziging						
Amoxicilline omgezet naar clindamycine 300 mg 3 dd 2 gedurende 6 dagen vanwege intolerantie		Type probleem: overgevoeligheid				
		Overlegd met voorschrijver: ja				
		Datum wijziging: 2016-10-15				
Patiëntendossier						
Contra-indicaties:		Hypertensie, nierfunctiestoornis, diabetes mellitus				
Interacties:		-				
Intoleranties:		Betalactamantibiotica (hartkloppingen), nitrofurane (jeuk lichaam, hoofdpijn)				
Diagnostische waarden:		onbekend				
Medicatie (per middel de recentste aflevering door de apotheek)						
hvh	etiketnaam	afleverdatum	gebruik	actueel	afgeleverd tot	uitgifte
36	CLINDAMYCINE CAPS 300MG	20161015	3 dd 2	ja	20161021	eerste
20	IBUPROFEN TABL 600MG	20161015	Max 3 dd 1	ja	20161022	eerste
120	SIMVASTATINE TABL OMH 40MG	20160621	1 dd 1	ja	20161019	Vervolg
120	ENALAPRIL TABL 5MG	20160621	1 dd 1	ja	20161019	Vervolg

Bijlage 2: Vragenlijst

1. Hoe relevant vindt u de doorgevoerde wijziging?

- Niet relevant
- Matig relevant
- Relevant
- Uiterst relevant

2. Welke effect heeft de wijziging van het voorschrift op de farmacotherapie op het gebied van effectiviteit, veiligheid, doelmatigheid en gebruiksgemak?

	Grote verslechtering	Kleine verslechtering	Geen effect	Kleine verbetering	Grote verbetering
Effectiviteit	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Veiligheid	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Doelmatigheid	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Gebruiksgemak	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>

3. Hoe groot acht u zonder receptwijziging de kans op een negatief gezondheidseffect (bijv. optreden bijwerkingen of aandoening minder goed behandeld)?

Onwaarschijnlijk (< 10% kans)	Redelijk onwaarschijnlijk (10-40% kans)	Mogelijk (40 – 60% kans)	Redelijk waarschijnlijk (60 – 90% kans)	Erg waarschijnlijk (> 90% kans)
<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>

4. Hoe ernstig vindt u dat potentiële negatieve gezondheidseffect?

- Klinisch onbeduidend of klinisch geen effect
- Kortdurend ongemak (<24-48 uur) zonder restverschijnselen
- Langdurend ongemak (48-168u) zonder restverschijnselen
- Langdurige (>168 uur) / blijvende restverschijnselen of invaliditeit
- Falen van (op korte of lange termijn) levensreddende therapie
- Ernstige, onherstelbare beperking of overlijden

5. Bevat de casusbeschrijving voor u voldoende informatie om de relevantie ervan te bepalen?

- Ja
- Nee, de volgende informatie ontbreekt: _____

6. Eventuele toelichting / opmerkingen: _____

Bijlage 3: Sensitiviteitsanalyse

Tabel 1: Criteria variantanalyses

	Criteria m.b.t. onvoldoende beschikbare informatie voor relevantiebepaling	Criteria m.b.t. eenduidigheid in scores
Primaire analyse	Exclusie van de casus als 3 of meer van de beoordelaars vonden dat er onvoldoende informatie beschikbaar was voor relevantiebepaling	Niet eenduidig wanneer zowel de hoogste als de laagste score voorkomt
Variant 1: geen exclusie op casusniveau waarbij onvoldoende informatie	Geen exclusie	Niet eenduidig wanneer zowel de hoogste als de laagste score voorkomt
Variant 2: geen exclusie niet-eenduidig beantwoorde casus	Exclusie van de casus als 3 of meer van de beoordelaars vonden dat er onvoldoende informatie beschikbaar was voor relevantiebepaling	Geen exclusie
Variant 3: exclusie individuele beoordelingen waarbij onvoldoende informatie	Geen exclusie op casusniveau. Exclusie van individuele beoordeling als beoordelaar vond dat er onvoldoende informatie beschikbaar was voor relevantiebepaling (hiermee was aantal beoordelingen waarover casusgemiddelde werd berekend variabel)	Niet eenduidig wanneer zowel de hoogste als de laagste score voorkomt

Tabel 2: Sensitiviteitsanalyse

	Niet relevant	Matig relevant	Relevant	Uiterst relevant	Sub totaal	Niet-eenduidige casus	Totaal	X²	X² trend
	Aantal (%)	Aantal (%)	Aantal (%)	Aantal (%)	Aantal	Aantal	Aantal	p-waarde	p-waarde
Primaire analyse	0 (0,0%)	46 (34,6%)	81 (60,9%)	6 (4,5%)	133	11	144		
Variant 1	0 (0,0%)	53 (35,6%)	89 (59,7%)	7 (4,7%)	149	11	160	0,04 p=0,98	0,02 p=0,90
Variant 2	0 (0,0%)	47 (32,6%)	91 (63,2%)	6 (4,2%)	144	0	144	0,16 p=0,93	0,06 p=0,81
Variant 3	0 (0,0%)	43 (27,7%)	96 (61,9%)	16 (10,3%)	155	5	160	4,26 p=0,12	3,45 P=0,06