

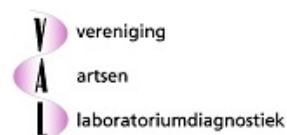
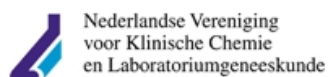
LEIDRAAD INTERACTIE KLINISCH-CHEMISCHE PARAMETERS EN GENEESMIDDELENGEBRUIK

INITIATIEF

Nederlandse Vereniging voor Klinische Chemie en Laboratoriumgeneeskunde
Vereniging Artsen Laboratoriumdiagnostiek (NVKC)

FINANCIERING

De leidraad werd gefinancierd uit de Kwaliteitsgelden Medisch Specialisten



Colofon

LEIDRAAD INTERACTIE KLINISCH-CHEMISCHE PARAMETERS EN GENEESMIDDELENGEBRUIK
©2016

Nederlandse Vereniging voor Klinische Chemie en Laboratoriumgeneeskunde
Catharijnesingel 49A
3511 GC Utrecht
E-mail: buro@nvkc.nl
Website: <http://www.nvkc.nl/>

Vereniging Artsen Laboratoriumdiagnostiek
Website: <http://www.labarts.nl>

Alle rechten voorbehouden. De tekst uit deze publicatie mag worden verveelvoudigd, opgeslagen in een geautomatiseerd gegevensbestand, of openbaar gemaakt in enige vorm of op enige wijze, hetzij elektronisch, mechanisch door fotokopieën of enige andere manier, echter uitsluitend na voorafgaande toestemming van de NVKC. Toestemming voor gebruik van tekst(gedeelten) kunt u schriftelijk of per e-mail en uitsluitend bij de NVKC aanvragen. Adres: zie boven.

Inhoudsopgave

Verantwoording	3	
Samenstelling werkgroep	3	
Belangenverklaringen	3	
Inleiding	4	
Gevaren van interacties laboratoriumparameters en geneesmiddelengebruik	4	
Knelpunten bij het identificeren en signaleren van interacties	4	
Bevordering consultverlening	5	
Doelstelling	5	
Werkwijze	6	
Zoekstrategieën	6	
Meest voorgeschreven geneesmiddelen	6	
Meest uitgevoerde laboratoriumtesten	6	
Bevragen medisch specialisten	6	
Gebruik van externe databases	6	
Literatuuronderzoek	8	
Evaluatie randvoorwaarden geautomatiseerde systemen	8	
Werkwijze m.b.t. omschrijving en vaststelling van de geneesmiddel-testinteractie	10	
Validatierapport	10	
Database	10	
Discussie en aanbevelingen	12	
Verankering binnen de NVKC	12	
Uitbreiding database	12	
Borging van de kwaliteit (revisie)	13	
Vervolgstappen	13	
Referenties	14	
Bijlage I	Top 10 meest voorgeschreven medicatie (per specialisme)	15
Bijlage II	Top 15 meest gemelde bijwerkingen/interacties	17
Bijlage IIIa	Voorbeeld validatierapport geneesmiddel-testinteractie	18
Bijlage IIIb	Voorbeeld database geneesmiddel-testinteractie	20
Bijlage IV	Database met beschreven geneesmiddel-testinteracties	21

Verantwoording

Het initiatief van deze leidraad ligt bij de Nederlandse Vereniging voor Klinische Chemie en Laboratoriumgeneeskunde (NVKC) en de Vereniging Artsen Laboratoriumdiagnostiek (VAL). Voor het opstellen van deze leidraad is medio 2014 een werkgroep ingesteld. De werkgroepleden zijn door de NVKC gemandateerd voor deelname. De leidraad is opgesteld onder verantwoordelijkheid van Cluster Kwaliteit van de NVKC en geautoriseerd door het bestuur van de NVKC.

Samenstelling werkgroep

J.A. van Balveren, MSc, klinisch chemicus in opleiding, Jeroen Bosch Ziekenhuis, Den Bosch

Dr. R.H.A. van der Doelen, klinisch chemicus in opleiding, VieCuri Medisch Centrum voor Noord-Limburg, Venlo

Dr. L. Erdem-Eraslan, MSc, klinisch chemicus in opleiding, ErasmusMC, Rotterdam

Dr. A.J. de Graaf, klinisch chemicus in opleiding, Medlon locatie ZGT, Almelo

Dr. R.M.J. Hoedemakers (voorzitter), klinisch chemicus, Jeroen Bosch Ziekenhuis, Den Bosch

Dr. A.E. Loot, klinisch chemicus in opleiding, Certe locatie Martini Ziekenhuis, Groningen

Dr. R.E.A. Musson, klinisch chemicus, Universitair Medisch Centrum Utrecht locatie AZU, Utrecht

Dr. drs. W.P. Oosterhuis, arts klinisch chemie, Zuyderland Medisch Centrum, Heerlen

Dr. M.P. Schuijt, klinisch chemicus, Slingeland Ziekenhuis, Doetinchem

Dr. W.P.H.G. Verboeket-van de Venne (secretaris), senior onderzoeker klinische chemie, Zuyderland Medisch Centrum, Heerlen

Dr. R.J. Verheul, klinisch chemicus, apotheker, LabWest locatie MCH Westeinde, Den Haag

Dr. H.K. de Wolf, klinisch chemicus, apotheker, SHO Centra voor medische diagnostiek, Velp

Belangenverklaringen

De werkgroepleden hebben schriftelijk verklaard of ze in de laatste vijf jaar een (financieel ondersteunde) betrekking onderhouden met commerciële bedrijven, organisaties of instellingen die in verband staan met het onderwerp van de leidraad (Code ter voorkoming van oneigenlijke beïnvloeding door belangenverstremgeling, opgesteld door KNAW, KNMG, GR, CBO, NHG en OMS, versie januari 2012). Tevens is navraag gedaan naar persoonlijke financiële belangen, belangen door persoonlijke relaties, belangen d.m.v. reputatiemanagement, belangen vanwege extern gefinancierd onderzoek, en belangen door kennisvalorisatie. Er zijn geen conflicterende belangen gerapporteerd.

Inleiding

Gevaren van interacties laboratoriumparameters en geneesmiddelengebruik

Inname van medicatie kan laboratoriumuitslagen op verschillende manieren beïnvloeden. Kennis en juiste interpretatie van deze geneesmiddel-testinteracties is van belang voor de voorschrijvend arts, de apotheker en de laboratoriums specialist klinische chemie. Enerzijds kunnen laboratoriumuitslagen een aanwijzing zijn voor bijwerkingen of toxiciteit van geneesmiddelen, anderzijds kan het gebruik van geneesmiddelen een aanleiding zijn voor een foutieve interpretatie van testuitslagen.

Van alle ziekenhuisopnames wordt 5-12% veroorzaakt door geneesmiddelgerelateerde bijwerkingen (Al Hamid et al., 2014, Kongkaew et al., 2008, Leendertse et al., 2008, Van den Bemt et al., 2006). Regelmatig worden in het klinisch chemisch laboratorium afwijkende testuitslagen van patiënten gezien zonder dat daarvoor een duidelijke verklaring vanuit het ziektebeeld kan worden gegeven. Er kunnen zich grote diagnostische en therapeutische problemen voordoen als de behandeling wordt gebaseerd op een uitslag van het laboratoriumonderzoek zonder rekening te houden met de eventuele invloed van het medicatiegebruik. Verkeerde diagnose, onterechte behandeling en onnodig vervolgonderzoek kunnen het gevolg zijn. Een extreem voorbeeld van het gevaar van geneesmiddel-testinteracties zijn de foutief verhoogde glucosewaarden die kunnen ontstaan bij CAPD patiënten doordat sommige teststrips glucose niet van andere suikers (bijvoorbeeld icodextrine, maltose) kunnen onderscheiden. Het onterecht toedienen van insuline heeft in een aantal gevallen een fatale afloop tot gevolg gehad (FDA, 2009).

Knelpunten bij het identificeren en signaleren van interacties

Naar schatting tot 65% van de geneesmiddelgerelateerde bijwerkingen is te detecteren met laboratoriumbepalingen uit het klinisch chemisch arsenaal (ten Berg et al., 2007). Onderkenning daarvan leidt aantoonbaar tot besparingen op behandelingskosten van de bijwerking met een kortere verblijfsduur in het ziekenhuis en een verbetering van de kwaliteit van leven voor de patiënt (Derijks et al., 2002). In de praktijk is het moeilijk om de interactie van medicatie op laboratoriumtesten te beoordelen, enerzijds door het ontbreken van relevante informatie over de geneesmiddel-testinteractie en anderzijds doordat er geen koppeling bestaat tussen de datasystemen van de apotheek en het laboratorium. In de bijsluiters van geneesmiddelen ontbreekt het regelmatig niet alleen aan specifieke informatie over invloed op laboratoriumbepalingen, maar ook de mate, richting en duur van het effect (Geerts et al., 2012). Gegevens over de invloed van geneesmiddelen op laboratoriumuitslagen zijn sterk verspreid in de wetenschappelijke literatuur. Tevens zijn bijwerkingen vaak niet het hoofdonderwerp van studies en daarmee moeilijker te vinden.

Er zijn een aantal internationale databases van geneesmiddel-testinteracties beschikbaar. Bekend is de serie "Effects of Drugs on Clinical Laboratory Tests" van Donald S. Young. Deze wordt echter niet meer in druk uitgegeven, maar is wel beschikbaar via de website van de American Association for Clinical Chemistry (AACC) (<http://clinfo.wiley.com/aaccweb/aacc/>). Daarnaast is er de "Drug Laboratory Effects (DLE) Knowledge Base" van het Finse bedrijf Multirec Oy opgericht naar aanleiding

van het onderzoek van Jari Forsström (Kailajärvi et al., 2000). In deze databases worden interacties systematisch benoemd maar er gelden enkele belangrijke beperkingen: de klinische relevantie van interacties ontbreekt, het betreft een opsomming en geen samenvatting van de literatuur zonder informatie over mate, duur en incidentie van het effect of van risicofactoren (zoals leeftijd of geslacht); tevens ontbreekt vaak de meest recente literatuur. De genoemde databases, naast naslagwerken als Meyler's Side Effects of Drugs (Aronson), zijn wel bruikbaar als onderdeel van een literatuur zoekactie.

Het aantal beschreven interacties is met ongeveer 50.000 aanzienlijk (Young et al., 2000). Toepassing van een kennissysteem lijkt daarmee noodzakelijk, bijvoorbeeld door automatische signalering van interacties op basis van de combinatie van gegevens uit datasystemen van apotheek en laboratorium. Apothekers maken bij medicatiebewaking reeds op grote schaal gebruik van een expertsysteem bij de medicatiebewaking. Hierbij wordt gebruik gemaakt van klinische beslisregels die de interacties c.q. bijwerkingen kunnen signaleren. Laboratoriumuitslagen worden routinematig gebruikt om dosering van medicatie aan te passen, onder andere bij patiënten met een verminderde nierfunctie.

Bevordering consultverlening

Met een verbeterde signalering van geneesmiddel-testinteracties zullen de laboratoriumspecialisten klinische chemie hun consultverlening kunnen optimaliseren, conform de NVKC Richtlijn "Consultverlening door specialisten laboratoriumgeneeskunde klinische chemie" (Oosterhuis et al., 2014) De aanvrager kan door een verbeterde signalering gericht worden geïnformeerd over interacties, zodat bij de interpretatie van de testuitslagen deze informatie bij de aanvrager onder de aandacht gebracht kan worden. Dit zal ertoe bijdragen te voorkomen dat onjuiste conclusies uit laboratoriumuitslagen worden getrokken. Dit project past binnen een breder initiatief van de KNMP, NVKC en NVZA ter bevordering van gegevensuitwisseling tussen laboratorium en apotheek met als doel een vroegtijdige opsporing van bijwerkingen, interacties en interferenties.

Doelstelling

Met dit project wordt een methode ontwikkeld om interacties van geneesmiddelen met laboratoriumtesten op basis van literatuurgegevens te evalueren, te valideren en te documenteren. Deze documentatie vindt zodanig plaats, dat de gegevens tevens eenvoudig toegepast kunnen worden in een (toekomstig) elektronisch signaleringssysteem. Een dergelijk systeem beoogt laboratoria te ondersteunen om actief relevante geneesmiddel-testinteracties te herkennen. Daarnaast doet de werkgroep aanbevelingen voor borging en toekomstige uitbreiding van het systeem en worden automatiseringsmogelijkheden geïnventariseerd.

Werkwijze

Zoekstrategieën

Er zijn verschillende zoekstrategieën gebruikt om (mogelijke) geneesmiddel-testinteracties in kaart te brengen. Een prioritering is toegepast, rekening houdend met de frequentie van gebruik van het geneesmiddel, de frequentie van aanvragen van de test, de ernst van de interactie (d.w.z. leidend tot schade, onjuiste diagnose en/of onder- c.q. overbehandeling) en interacties die algemeen bekend zijn in het werkveld als expert-opinion (Kailajärvi et al., 2000, Geerts et al., 2012).

Meest voorgeschreven geneesmiddelen

De ziekenhuisapotheken van het Zuyderland Medisch Centrum, Jeroen Bosch Ziekenhuis, Martini Ziekenhuis en Slingeland Ziekenhuis hebben de top 10 meest voorgeschreven medicamenten aangeleverd (o.b.v. aantal Daily Defined Doses, DDD) voor de specialismen cardiologie, gynaecologie/verloskunde, interne geneeskunde, kindergeneeskunde, longgeneeskunde, MDL-ziekten, neurologie, reumatologie en urologie (Bijlage I). Het betreft klinisch en poliklinisch voorgeschreven medicatie.

Meest uitgevoerde laboratoriumtesten

Bij het laboratorium van het Jeroen Bosch Ziekenhuis en de Stichting Huisartsenlaboratoria Oost-Nederland is geïnventariseerd wat de meest uitgevoerde laboratoriumbepalingen waren. Deze lijsten zijn gecombineerd tot een top 15 lijst: kreatinine, kalium, hemoglobine, natrium, MCV, leukocyten, glucose, cholesterol, ALAT, CRP, trombocyten, triglyceriden, BSE, LDL-cholesterol en GGT. Van enkele bepalingen is in de literatuur gezocht of er interacties van geneesmiddelen met de betreffende parameter bekend waren.

Bevragen medisch specialisten

Medisch specialisten werden benaderd met een vragenlijst, om de hen bekende geneesmiddel-testinteracties te inventariseren.

Gebruik van externe databases

Er zijn oriënterende gesprekken geweest met verschillende organisaties die gegevensbestanden onder hun beheer hebben.

a) Bijwerkingencentrum Lareb

Bijwerkingen van medicijnen worden landelijk geregistreerd en geëvalueerd door Bijwerkingencentrum Lareb. Dit centrum beschikt hiermee over een waardevolle database met uit de praktijk verkregen meldingen van geneesmiddel-testinteracties. Geneesmiddelgebruik is herleidbaar tot op ATC-niveau (voor uitleg, zie kader); afwijkingen in klinisch chemische parameters zijn beschreven middels gestandaardiseerde, gecodeerde termen.

ATC-code

Anatomisch Therapeutisch Chemisch (ATC) code is een universeel classificatiesysteem voor geneesmiddelen (de actieve substantie), ondersteund en beheerd door de WHO. Een ATC-code bestaat uit vijf niveaus, eerst naar het orgaan of systeem waarop ze werkzaam zijn en daarna op therapeutische en chemische eigenschappen. Iedere werkzame stof heeft daarmee een unieke code.

Voorbeeld:

A	: Spijsverteringskanaal en metabolisme
A10	: Geneesmiddelen voor diabetes mellitus
A10B	: Bloedglucoseverlagende middelen, exclusief insuline
A10BA	: Biguanides
A10BA02	: Metformine

Een zoekstrategie (zie voetnoot) heeft geresulteerd in een selectie van 101 meldingen over 44 geneesmiddelen (op ATC-5 niveau), waarbij als voorwaarde werd gesteld dat ten minste 10 maal een zelfde soort afwijking van een klinisch chemische test is gemeld. Dit overzicht heeft als signaallijst (Bijlage II) gediend voor opname in de database.

b) Z-index

De B.V. Z-index (onderdeel van de KNMP) beheert de G-standaard, het centrale gegevensbestand waarin onder andere interacties tussen geneesmiddelen worden bijgehouden. Geneesmiddel-testinteracties zijn niet eenvoudig in de G-standaard op te zoeken omdat deze niet gecodeerd geregistreerd worden.

c) het Farmacotherapeutisch Kompas

Het Farmacotherapeutisch Kompas (FK) is een belangrijk bronbestand voor voorschrijvers van geneesmiddelen in Nederland die moet leiden tot gepast gebruik van geneesmiddelen. In het FK staan alle in Nederland verkrijgbare geneesmiddelen en deze wordt elke maand geactualiseerd. Eventuele geneesmiddel-testinteracties zijn zichtbaar onder het veld Bijwerkingen. De informatie hierover is afkomstig uit bijsluiterteksten, Bijwerkingencentrum Lareb en de dagelijkse praktijkvoering.

Een database is aan de werkgroep ter beschikking gesteld voor de duur van het project. Het door FK gehanteerde format hiervan is ongeschikt gebleken om als signaallijst of als bronbestand te dienen voor de door de werkgroep beoogde database. Binnen FK bestaat de wens om bijwerkingen te coderen; daarna zal men deze opnieuw op bruikbaarheid kunnen beoordelen.

De Lareb-zoekstrategie is onderwerp geweest van een stage-opdracht van een student Farmacie aan de Universiteit Utrecht (M. Zuurhout) en is begeleid door Dr. F. van Hunsel, Coördinator Signaal Detectie Bijwerkingencentrum Lareb en de leden van de werkgroep. Op 26 juni 2015 is de stage-opdracht in een eindgesprek met Dr. F. van Hunsel en Dr. H. de Wolf besproken en afgerond.

d) Multirec

Het Finse bedrijf Multirec beheert de Drug-Laboratory Effect (DLE) database. Dit gegevensbestand bestaat al 20 jaar en is voor alle ziekenhuizen en instituten in Finland beschikbaar. Het omvat 58 laboratoriumtesten (voornamelijk endocrinologische) en 836 geneesmiddelen (in totaal 5912 interacties). Het is mogelijk om het gegevensbestand te vertalen in het Engels of een andere taal. Op korte termijn komt naar verwachting een vernieuwde Engelse versie beschikbaar. De database van Multirec heeft een iets andere opzet dan de werkgroep nastreeft; met name duidelijke adviesteksten en klinische relevantie ontbreken in deze database. De database is ter beschikking aan de werkgroep gesteld door Multirec voor de duur van het project.

e) AACC database (<http://eu.wiley.com/WileyCDA/WileyTitle/productCd-1118477979.html>).

Literatuuronderzoek

Op basis van een prioritering werd van geselecteerde geneesmiddel-testinteracties in de literatuur (o.a. PubMed) gezocht of er onderbouwende literatuur beschikbaar is. Hierbij werd gebruik gemaakt van zoektermen als “drug induced” AND “hyper...”/“hypo...” (bijvoorbeeld “hyperglycaemia”) of “increase of ...”/“decrease of...” (bijvoorbeeld “increase of platelet count”). Verwijzingen in geselecteerde publicaties werden gebruikt om aanvullende studies te identificeren.

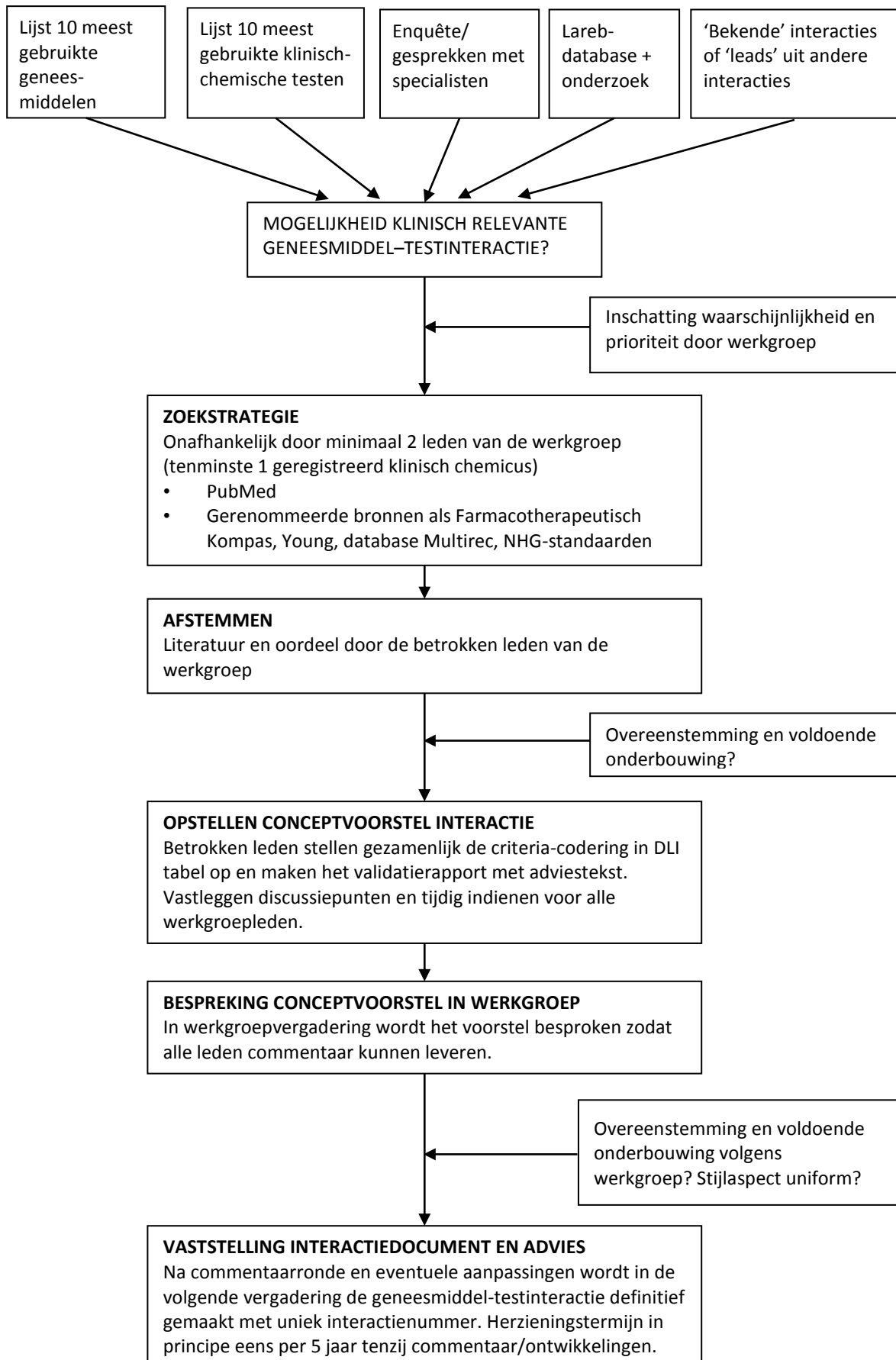
Evaluatie randvoorwaarden geautomatiseerde systemen

Om het mogelijk te maken dat de in de database beschreven interacties later gebruikt kunnen worden in een elektronisch signaleringssysteem zijn gesprekken gevoerd met firma's die reeds software op de markt brengen voor geneesmiddel-testinteracties voor medicatiebewaking van de apotheek. Noodzakelijke randvoorwaarden zoals eenheid van taal voor testen (Logical Observation Identifiers Names and Codes, LOINC) en geneesmiddelen (ATC) en beschrijving en codering van interacties zijn uit deze gesprekken naar voren gekomen.

Pharmaps is een medicatiebewakingssysteem dat in 4 ziekenhuizen in Nederland in productie is bij de apotheek. Het bedrijf heeft een eigen concept ontwikkeld op basis van de database van geneesmiddel-testinteracties, een geheel nieuwe applicatie is in ontwikkeling. Een aantal aspecten is hierbij nog nodig: versiehistorie, review proces, status, administrator/gebruiker.

Medecs BV levert het beslissingsondersteuningssysteem Gaston aan 13 ziekenhuisapotheken. Gaston is gestart als een pop-up alert systeem, maar is uitgebreid met meerdere functionaliteiten: het is te gebruiken bij voorschrijven (automatische orderplaatsing), daglijsten voor laboratoria en apotheken, patiëntenbrieven, commentaar bij testen. De gehele G-standaard is ontsloten binnen Gaston.

Figuur 1: Schematische weergave van de omschrijving en vaststelling van individuele interacties.



Werkwijze m.b.t. omschrijving en vaststelling van de geneesmiddel-testinteractie

De algemene werkwijze (Figuur 1) is afgeleid van de werkwijze van de Kennisbank KNMP (Z-index) voor interacties in de G-standaard en bestaat uit twee onderdelen: per interactie een validatierapport met de onderbouwing, adviesteksten en literatuurreferenties. Vervolgens wordt het validatierapport omgezet naar een gecodeerde database met de omschrijving van de interactie met een korte commentaartekst, die bijvoorbeeld door het laboratorium gebruikt kan worden op een uitslagrapport.

Validatierapport

Voor elke geneesmiddel-testinteractie is een validatierapport beschreven (zie voorbeeld in Bijlage IIIa). Het validatierapport is zo veel mogelijk gestandaardiseerd met de volgende onderdelen: type interactie, samenvatting van de literatuurgegevens, gebruikte studies met bevindingen, overige gegevens (zoals standaarden), aandachtspunten, differentiatie, adviestekst richting aanvrager en de beslissing van de werkgroep, datum akkoord en vervaldatum (+ 5 jaar).

Van de studies – bij voorkeur ten minste 5 originele artikelen – wordt onder het kopje ‘stof/methode’ het geneesmiddel en de studieopzet beschreven (o.a. case report(s), retrospectieve studie, prospectieve studie, review, systematisch review) en het aantal patiënten. De studies met de hoogste bewijskracht zijn als eerste genoteerd. Onder ‘effect’ wordt het effect van het geneesmiddel op de test beschreven zoals onderzocht in de genoemde studie. Bij een analytische interactie wordt omschreven welke testmethode het betreft. Additionele informatie staat onder ‘overig’ zoals richtlijnen, websites, NHG standaarden, Multirec database, Young, Farmacotherapeutisch Kompas en UpToDate. Onder ‘differentiatie’ wordt, indien mogelijk en relevant, een uiteenzetting gegeven van mogelijke risicofactoren, risicogroepen of andere stratificatie van het genoemde effect (testmethode, tijdsverloop zowel van het optreden van effect na starten als van het verdwijnen van het effect na stoppen van de medicatie). In de samenvatting wordt de conclusie uit de gezamenlijke literatuur geformuleerd met de kracht van de bewijslast, (indien bekend) het mechanisme van de interactie en de mogelijke klinische implicaties.

De beoordeling van een geneesmiddelgroep kan opgebouwd worden uit de bewijslast voor individuele geneesmiddelen indien het mechanisme van de interactie bewezen identiek is binnen deze geneesmiddelgroep. De adviestekst is bedoeld voor de laboratoriumspecialist klinische chemie en aanvragend arts en kan op indicatie toegevoegd worden aan het uitslagrapport.

Database

De database is opgebouwd met een codering zoals beschreven door Grönroos et al. (1995). Zie voorbeeld in Bijlage IIIb. De eerste kolommen bestaan uit de omschrijving van de test (eventueel methode), LOINC code, materiaal (bijvoorbeeld plasma, serum, urine) en geneesmiddel(groep), ATC-code. Daarna wordt de geneesmiddel-testinteractie omschreven, startend met de aard van het effect (fysiologisch, analytisch, beide, onbekend), mate van het effect, etc. Een nauwkeurige omschrijving van de database en parameters is weergegeven in Tabel 1.

Tabel 1: Opbouw database met programmeerbare codering voor geneesmiddel-testinteracties

parameter	subparameter	indeling [codering]
effect	soort	fysiologisch [A] analytisch [B] beide [C] onbekend [D] geen [E]
	mate	toename [1] afname [2] tegenstrijdige gegevens [3] geen [4]
	incidentie	altijd (> 80%) [1] soms [2] zeldzaam (< 10%) [3] onbekend [4] nooit [5]
bewijs	-	definitief [A] waarschijnlijk [B] mogelijk [C] onwaarschijnlijk [D]
tijd	start	direct [1] binnen 1 week [2] binnen 1 maand [3] na 1 maand [4] variabel [5] onbekend [6]
	duur	tot 1 dag [0] tot 1 week [1] tot 1 maand [2] tot 3 maanden [3] langer dan 3 maanden [4] onbekend [5]
risicofactoren		[tekst]
link naar validatierapport		[link]
adviestekst		[tekst]

Discussie en aanbevelingen

Het is klinisch van groot belang om (on)gewenste effecten van geneesmiddelen op laboratorium resultaten te signaleren. Een methode om dit gestructureerd en professioneel te ondersteunen ontbreekt tot op heden. Verschillende onderwerpen zijn hierbij van belang, en zijn onderdeel geweest van de opdracht van de werkgroep. Er zijn methodes ontwikkeld om interferenties van geneesmiddelen met laboratoriumtesten op basis van de literatuur te evalueren, te valideren en te documenteren. Hierbij is gekozen voor een werkwijze naar analogie van de G-standaard voor medicatiebewaking en is een in de literatuur beschreven opzet voor codering toegepast (Grönroos et al., 1995). Het uiteindelijke doel is een verbeterde signalering van mogelijke geneesmiddelinteracties op laboratoriumresultaten op het niveau van de individuele patiënt en een wijze van rapporteren en signaleren aan de aanvragend artsen.

Daarnaast heeft de werkgroep zich ten doel gesteld aanbevelingen te doen met betrekking tot de inrichting van een database met geneesmiddel-testinteracties, het verrichten van een inventarisatie van automatiseringsmogelijkheden en borging en toekomstige uitbreiding van het systeem. De documentatie zoals door de werkgroep ontwikkeld is zodanig ingericht dat de gegevens tevens gebruikt kunnen worden in een (toekomstig) elektronisch signaleringssysteem. Een dergelijk systeem beoogt laboratoria te ondersteunen om actief relevante geneesmiddel-testinteracties te signaleren.

Verankering binnen de NVKC

Voor de bruikbaarheid en toekomstbestendigheid van de database in de klinisch chemische praktijk is het van groot belang dat de door de werkgroep opgeleverde leidraad goed verankerd wordt binnen de NVKC. In deze leidraad is de structuur van de database beschreven. Het validatierapport geeft per interactie de onderbouwing hoe de inhoud van de database tot stand is gekomen. Alle interacties beschreven in de database zijn beschreven volgens deze structuur waardoor de voorgestelde commentaren voor consultfunctie herleidbaar en gevalideerd zijn.

Om de toekomstbestendigheid van deze database te borgen heeft het bestuur van de NVKC besloten de werkgroep een formele en vaste status binnen de vereniging te geven. De werkgroep "Interacties klinisch chemische parameters en geneesmiddelengebruik" zal worden ondergebracht bij Cluster Kwaliteit van de NVKC.

Uitbreiding database

De werkgroep is gestart met het beschrijven van ruim 30 interacties volgens de in deze leidraad beschreven structuur (Bijlage IV). Dit is slechts een eerste selectie uit een veel groter aantal klinisch significante interacties die in de literatuur zijn gedocumenteerd. Het is dan ook de aanbeveling van de werkgroep om deze database uit te breiden. NVKC leden kunnen nieuw te onderzoeken interacties aan de werkgroep voorstellen. De werkgroep zal prioritering in het uitwerken van de interacties aanbrenge. De nieuw voorgestelde interacties zullen door de leden van de werkgroep worden onderzocht en van een validatierapport en adviestekst worden voorzien. Daarna zullen de

nieuwe interacties worden toegevoegd aan de bestaande database. Op deze manier blijft de structuur van de database intact en zal de hoeveelheid beschreven interacties in de toekomst kunnen groeien.

De database is via de website van de NVKC voor alle leden van de NVKC te raadplegen. De database is gepositioneerd in het afgeschermdede gedeelte van de website. In de database kan op interacties worden gezocht en per interactie zijn het validatierapport en de voorgestelde regels en adviestekst te raadplegen. Tevens kunnen online commentaren en voorstellen aan de werkgroep worden gericht via de website.

Borging van de kwaliteit (revisie)

Het is van groot belang dat de inhoud van de beschreven interacties up-to-date blijft. Hiervoor kunnen onder andere de beschreven kennisbestanden (zoals Bijwerkingencentrum Lareb) worden geraadpleegd, Om deze reden zal elke beschreven interactie uiterlijk na 5 jaar door de werkgroep worden gereviseerd en indien nodig worden aangepast.

Vervolgstappen

Naar analogie van de systemen die op dit moment bestaan om de apotheker direct te wijzen op klinisch chemische uitslagen die consequenties hebben voor medicijndosering, is door de werkgroep nagegaan wat de mogelijkheden en vereisten zijn voor de omgekeerde route, namelijk het attent maken van de klinisch chemicus en de aanvrager op een uitslag die mogelijk afwijkend geïnterpreteerd moet worden vanwege geneesmiddelgebruik. De infrastructuur die in het kader van medicatiebewaking is ontwikkeld lijkt daarvoor binnen redelijke termijn niet toepasbaar.

Het gebruik van expertsystemen is volgens de werkgroep de meest geschikte manier om mogelijke interacties te signaleren. Geneesmiddelinformatie is doorgaans alleen in het ziekenhuisinformatiesysteem (ZIS) of apotheekinformatiesysteem (AIS) beschikbaar. Om deze informatie direct te kunnen gebruiken dient het expertstelsel bij voorkeur te kunnen communiceren met het ZIS/AIS, of zou als alternatief in elke aanvraag voor laboratoriumonderzoek een overzicht van actuele medicatie mee moeten worden gestuurd naar het LIS. Voor de uiteindelijke consultverlening met rapportage aan de aanvrager lijkt het LIS als bron het aangewezen systeem omdat hier de laboratoriumspecialist klinische chemie de signalering van de interactie kan plaatsen in de context van andere laboratoriumresultaten en klinische context.

Voor het uitwerken en valideren van deze nieuwe toepassing van expertsystemen is in 2016 een SKMS-project aangevraagd en subsidie hiervoor is verkregen. Het doel van dit project is het ontwikkelen van een elektronisch signaleringssysteem voor het opsporen van geneesmiddel-laboratoriumtestinterferenties, inclusief het adviseren naar de aanvrager over de mogelijke mate van interferentie. Een kleine pilot studie zal moeten uitwijzen of verschillende types LIS, AIS en ZIS aan een expertstelsel kunnen worden gekoppeld en of de prestaties van dit systeem tot ieders tevredenheid zijn én daadwerkelijk van nut zijn voor de medische praktijk.

Referenties

- Al Hamid A, Ghaleb M, Aljadhey H, Aslanpour Z. A systematic review of hospitalization resulting from medicine-related problems in adult patients. *Br J Clin Pharmacol* 2014; 78: 202-217.
- Aronson JK. *Meyler's Side Effects of Drugs: The International Encyclopedia of Adverse Drug Reactions and Interactions*. 16th ed. Amsterdam, the Netherlands: Elsevier Science, 2015.
- Derijks HJ, Oosterhuis WP, de Koning GHP, Egberts ACG. Een nieuwe dimensie in medicatiebegeleiding. Geneesmiddelengebruik gekoppeld aan klinisch-chemische parameters. *Pharm Weekbl* 2002; 137: 691-696.
- Food and Drug Administration (FDA). Public health notification: potentially fatal errors with GDH-PQQ glucose monitoring technology. 2009;
<http://www.fda.gov/MedicalDevices/Safety/AlertsandNotices/PublicHealthNotifications/ucm176992.htm>
- Geerts AF, de Koning FH, Egberts TC, de Smet PA, van Solinge WW. Information comparison of the effects of drugs on laboratory tests in drug labels and Young's book. *Clin Chem Lab Med* 2012; 50: 1765-1768.
- Grönroos P, Irjala K, Forsström JJ. Coding drug effects on laboratory tests for health care information systems. *Proc Annu Symp Comput Appl Med Care* 1995; 449-453.
- Kailajärvi M, Takala T, Grönroos P, Tryding N, Viikari J, Irjala K, Forsström J. Reminders of drug effects on laboratory test results. *Clin Chem* 2000; 46: 1395-1400.
<http://www.multirec.fi/products/mr-dle/>
- Kongkaew C, Noyce PR, Ashcroft DM. Hospital admissions associated with adverse drug reactions: a systematic review of prospective observational studies. *Ann Pharmacother* 2008; 42: 1017-1025.
- 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 Intern Med* 2008; 168: 1890-1896.
- Oosterhuis WP, Verboeket-van de Venne WPHG, Kuiper-Kramer PA, Ulenkate HJLM, Vermeer HJ, Jansen RTP. Richtlijn NVKC Consultverlening door specialisten laboratoriumgeneeskunde (klinische chemie). *Ned Tijdschr Klin Chem Labgeneesk* 2014; 39: 241-245.
<https://www.nvkc.nl/sites/default/files/5.pdf>
- ten Berg MJ, Huisman A, van den Bemt PM, Schobben AF, Egberts AC, van Solinge WW. Linking laboratory and medication data: new opportunities for pharmacoepidemiological research. *Clin Chem Lab Med* 2007; 45: 13-19.
- van den Bemt PMLA, Egberts ACG, Leendertse A. Hospital Admissions Related to Medication (HARM). Een prospectief, multicenter onderzoek naar geneesmiddel gerelateerde ziekenhuisopnames. Eindrapport. Utrecht; Division of Pharmacoepidemiology and Pharmacotherapy, Utrecht Institute for Pharmaceutical Sciences, 2006.
- Young DS. *Effects of drugs on clinical laboratory tests*, 5th ed. Washington: AACC Press, 2000.
<http://eu.wiley.com/WileyCDA/WileyTitle/productCd-1118477979.html>

Bijlage I Top 10 meest voorgeschreven medicatie (per specialisme)

benaming	ATC-code	cardiologie	gynaecologie/ verloskunde	interne geneeskunde	kindergeneeskunde	longgeneeskunde	MDL-ziekten	neurologie	reumatologie	urologie
Middelen bij ulcus pepticum en gastro-oesofageale reflux	A02B	x	x	x	x	x	x	x		x
Motiliteitsbevorderende middelen	A03F			x			x			
Laxantia	A06A		x			x	x	x		x
Vitamine A en D, inclusief combinaties van deze twee	A11C				x					
Antithrombotica	B01A	x	x	x		x	x	x		x
Vitamine K en overige haemostatica	B02B		x		x					
IJzerpreparaten	B03A		x		x					
Vitamine B12 en foliumzuur	B03B								x	
Hartglycosiden	C01A	x								
Anti-aritmische middelen (Klassen I en III)	C01B	x							x	
Vasodilatantia bij hartziekten	C01D	x								
"High-ceiling" diuretica	C03C	x		x		x	x			
Beta-blokkers	C07A	x	x	x				x		
ACE-remmers	C09A	x								
Antilipaemica, enkelvoudig	C10A	x		x				x		
Overige urogenitale middelen, inclusief spasmolytica	G04B									x
Middelen bij benigne prostaathyperplasie	G04C									x
Corticosteroïden voor systemisch gebruik	H02A			x		x	x	x	x	
Betalactam-antibiotica, penicillines	J01C		x	x	x	x				
Overige betalactam-antibiotica	J01D						x			x
Chinolonen	J01M									x

benaming	ATC-code	cardiologie	gynaecologie/ verloskunde	interne geneeskunde	kindergeneeskunde	longgeneeskunde	MDL-ziekten	neurologie	reumatologie	urologie
Antimetabolieten	L01B								x	
Immunosuppressiva	L04A								x	
Niet-steroïde anti-inflammatoire en antireumatische middelen	M01A		x							x
Jichtmiddelen	M04A								x	
Botstructuur en botmineralisatiebeïnvloedende middelen	M05B								x	
Opiïden	N02A		x	x		x	x	x	x	x
Overige analgetica en antipyretica	N02B	x	x	x	x	x	x	x	x	x
Anti-epileptica	N03A							x		
Anxiolytica	N05B						x	x		
Psychostimulantia, middelen voor ADHD en nootropica	N06B				x					
Decongestiva en andere lokale middelen voor nasaal gebruik	R01A				x					
Sympathicomimetica voor inhalatie	R03A				x	x				
Overige middelen bij astma/COPD voor inhalatie	R03B				x	x				
Antihistaminica voor systemisch gebruik	R06A								x	

Bijlage II Top 15 meest gemelde bijwerkingen/interacties

aantal meldingen	ATC-code	ATC4	ATC-tekst	test
207	G03HB01	G03H	cyproteron met oestrogeen	D-dimeer
197	G03HB01	G03H	cyproteron met oestrogeen	D-dimeer
184	H03AA01	H03A	levothyroxine	TSH, fT4, T3
103	B01AA07	B01A	acenocoumarol	INR
79	B02BD02	B02B	Factor VIII	Factor VIII-remmer
67	A10BA02	A10B	metformine	lactaat, pH
66	G03AA09	G03A	ethinylestryradiol met desogestrel	D-dimeer
58	J01CR02	J01C	amoxicilline met enzymremmer	bilirubine
50	G03AA07	G03A	ethinylestradiol met levonorgestrel	D-dimeer
46	C10AA01	C10A	simvastatine	CK
39	B01AA04	B01A	fenprocoumon	INR
38	A02BC01	A02B	omeprazol	magnesium
38	G03AA12	G03A	ethinylestradiol met drospirenon	D-dimeer
31	H03BB02	H03B	thiamazol	WBC, neutrofiële granulocyten
28	G02BB01	G02B	vaginale ring met progestageen en oestrogeen	D-dimeer

Bijlage IIIa Voorbeeld validatierapport geneesmiddel-testinteractie



WG geneesmiddel-testinteracties – 0009

magnesium (LOINC 2601-3) + protonpompremmers (ATC A02BC)

Type interactie	analytisch/fysiologisch/beide
-----------------	-------------------------------

Samenvatting

Chronisch gebruik van protonpompremmers (PPI) zoals omeprazol kan leiden tot hypomagnesiëmie. Dit komt vaak pas aan het licht op het moment dat er een secundaire hypocalciëmie ontstaat. Het effect is aangetoond in grote cross-sectionele en case-control studies; daarnaast is de causaliteit onderbouwd in diverse case reports. Gelijktijdig gebruik van diuretica lijkt het risico te verhogen.

Studies*	Stof/methode	Effect
1.	systematische meta-analyse, 9 studies, 115.455 patiënten (es-)omeprazol, lansoprazol, pantoprazol, rabeprazol	Significant verhoogd risico op hypomagnesiëmie bij gebruik PPI (OR 1,775); grote heterogeniteit tussen studies en uitkomsten.
2.	als 1	Significant verhoogd risico op hypomagnesiëmie bij gebruik PPI (RR 1,43 – 1,63).
3.	case-control studie naar ziekenhuisopname voor hypomagnesiëmie n=366 cases, 1464 controles	Gebruik van PPI ging gepaard met 43% toegenomen kans op symptomatische hypomagnesiëmie. Effect met name geobserveerd bij gelijktijdig gebruik van diuretica. (OR 1,73).
4.	case-control studie met 154 PPI gebruikers en 84 controles exclusiecriteria: diureticagebruik en nierfunctiestoornissen	Geen significant effect.
5.	4 case reports, diverse PPI	Diepe chronische hypomagnesiëmie, corrigeerde binnen 2 weken tot 3 maanden na stoppen PPI. In enkele gevallen secundaire hypokaliëmie en/of hypocalciëmie.
6.	2 case reports, (es-)omeprazol	Diepe chronische hypomagnesiëmie met secundaire hypocalciëmie, corrigeerde binnen enkele weken na stoppen, trad hernieuwd op binnen 2 weken na herintroductie (n=1).
7.	2 case reports, omeprazol	Hypomagnesiëmie met symptomatische hypocalciëmie bij langdurig (jaren) gebruik van PPI, geen renaal verlies, dus verminderde GI-opname.
8.	1 case report	Hypomagnesiëmie verdween na stoppen, trad opnieuw op binnen enkele weken na herintroductie.
9.	review	Mechanisme en risicofactoren.
10.	systematisch review van 36 case reports	Mechanisme en risicofactoren, geen significante risicofactoren gedetecteerd (inclusief diureticagebruik). Cave beperkte groepsgrootte. Hypomagnesiëmie corrigeerde binnen 3 weken na stoppen en trad hernieuwd op binnen twee weken na starten.

Overig**	Stof/methode	Effect
11.	FDA Drug Safety Communication	Langdurig gebruik (meestal > 1 jaar) van PPI kan hypomagnesiëmie veroorzaken. In ca. 25% van de onderzochte gevallen was deze refractair voor suppletie en moest de PPI gestopt worden.

1. Park CH, Kim EH, Roh YH, Kim HY, Lee SK. The association between the use of proton pump inhibitors and the risk of hypomagnesemia: a systematic review and meta-analysis. PLoS One 2014; 13: e112558.
2. Cheungpasitporn W, Thongprayoon C, Kittanamongkolchai W, Srivali N, Edmonds PJ, Ungprasert P, O'Corragain OA, Korpaisarn S, Erickson SB. Proton pump inhibitors linked to hypomagnesemia: a systematic review and meta-analysis of observational studies. Ren Fail 2015; 37: 1237-1241.
3. Zipursky J, Macdonald EM, Hollands S, Gomes T, Mamdani MM, Paterson JM, Lathia N, Juurlink DN. Proton pump inhibitors and hospitalization with hypomagnesemia: a population-based case-control study. PLoS One 2014; 11: e1001736.
4. Biyik M, Solak Y, Ucar R, Cifci S, Tekis D, Polat I, Göktepe MH, Sakiz D, Ataseven H, Demir A. Hypomagnesemia among outpatient long-term proton pump inhibitor users. Am J Ther 2014; DOI: 10.1097/MJT.0000000000000154.
5. Hoorn EJ, Hoek J van der, Man RA de, Kuipers EJ, Bolwerk C, Zietse R. A case series of proton pump inhibitor-induced hypomagnesemia. Am J Kidney Dis 2010; 56: 112-116.
6. Epstein M, McGrath S, Law F. Proton-pump inhibitors and hypomagnesimic hypoparathyroidism. N Eng J Med 2006; 155: 1834-1836.
7. Cundy T, Dissanayake A. Severe hypomagnesaemia in long-term users of proton-pump inhibitors. Clin Endocr 2008; 69: 338-341.
8. Kuipers MT, Thang HD, Arntzenius AB. Hypomagnesaemia due to use of proton pump inhibitors – a review. Neth Med J 2009; 67: 169-172.
9. Atkinson NS, Reynolds DJM, Travis SPL. 'Lemonade Legs': Why do some patients get profound hypomagnesaemia on proton-pump inhibitors? Intest Res 2015; 13: 227-232.
10. Hess MW, Hoenderop JGJ, Bindels RJM, Drenth JPH. Systematic review: hypomagnesaemia induced by proton pump inhibitors. Aliment Pharmacol Ther 2012; 36: 405-413
11. <http://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/ucm245011.htm>

Aandachtspunten

--

Differentiatie

<i>Risicofactoren</i>
Nierfunctiestoornissen, diureticagebruik.
<i>Testprincipe</i>
<i>Overig</i>

Adviestekst

Chronisch gebruik van protonpompremmers kan leiden tot hypomagnesiëmie door verminderde gastro-intestinale opname. Negatieve effecten kunnen eerder optreden bij gelijktijdig gebruik van andere magnesiumverlagende medicatie, zoals digoxine of diuretica. Plasma magnesiumspiegels corrigeren in de regel binnen enkele weken na stoppen van een protonpompremmer.

Beslissing werkgroep

<i>Opname in database</i>	ja/nee
<i>Opname in beslisregels</i>	ja/nee
<i>Ingangsdatum (dd-mm-jjjj)</i>	10-11-2015
<i>Geldig tot (dd-mm-jjjj)</i>	10-11-2020

* wetenschappelijke artikelen

** andere bron, Young, NHG-standaard, Farmacotherapeutisch Kompas, Multirec (Finse database), AACC database (Wiley), UpToDate, KNMP, Meyler's Side Effects of Drugs, Adverse Drug Reaction Bulletin, Lareb en overige richtlijnen

Bijlage IIIb Voorbeeld database geneesmiddel-testinteractie

Volgnr	Test	Materiaal	Methode	LOINC	Geneesmiddel
0009	magnesium	plasma/serum	alle	2601-3	protonpompremmers

ATC-code	Omschrijving effect	Datum van beslissing WG	EFFECT [code]		
			Soort	Mate	Incidentie
A02BC	Hypomagnesiëmie.	10-11-2015	A	1	3

BEWIJS [code]	TIJD [code]		RISICOFACTOREN [tekst]
	Start	Duur	
A	5	2	Nierfunctiestoornissen, diureticagebruik.

Validatierapport [link]	Adviestekst
	Chronisch gebruik van protonpompremmers kan leiden tot hypomagnesiëmie door verminderde gastrointestinale opname. Negatieve effecten kunnen eerder optreden bij gelijktijdig gebruik van andere magnesiumverlagende medicatie, zoals digoxine of diuretica. Plasma magnesiumspiegels corrigeren in de regel binnen enkele weken na stoppen van een protonpompremmer.

Bijlage IV Database met beschreven geneesmiddel-testinteracties

test	materiaal	geneesmiddel	adviestekst
ALAT, ASAT	plasma/serum	statines	Bij patiënten die statines gebruiken komen (meestal milde) verhogingen van ALAT en ASAT voor. Nagenoeg alle ALAT en ASAT verhogingen zijn tijdelijk en progressief leverfalen is zeldzaam. Advies om bij een sterke verhoging (> 3 x bovengrens van de normaalwaarde) de medicatie te heroverwegen.
aPTT	plasma	heparine	De verlengde aPTT is waarschijnlijk (mede) veroorzaakt door heparine.
bilirubine	plasma/serum	amoxicilline/clavulaanzuur	Bilirubine kan verhoogd zijn door cholestase ten gevolge van het gebruik van amoxicilline/clavulaanzuur. In incidentele gevallen kan dit medicament leiden tot acuut leverfalen.
calcium	plasma/serum	protonpompremmers	Hypocalciëmie mogelijk secundair aan hypomagnesiëmie ten gevolge van gebruik van een protonpompremmer. Advies: magnesium bepalen. Plasma magnesium- en calciumspiegels corrigeren in de regel binnen enkele weken na stoppen van een protonpompremmer.
catecholamines	urine	methylfenidaat	Verhoogde catecholamines kunnen veroorzaakt worden door methylfenidaat.
cholesterol	plasma/serum	thiaziden	Niet van toepassing. Thiazidegebruik kan milde verhoging van totaal cholesterol (6%) veroorzaken. Verhoging is echter klinisch niet-relevant gebleken.
CK	plasma/serum	statines	Verhoogde CK mogelijk veroorzaakt door gebruik van statines. Indien CK > 10 x bovengrens van de normaalwaarde wordt geadviseerd statine te heroverwegen. Na stoppen zouden de CK-waarden na enkele weken moeten zijn genormaliseerd.
granulocyten	plasma	clozapine	Clozapinegebruik kan granulocytopenie en agranulocytose veroorzaken.
granulocyten	volbloed	thiamazol, propylthiouracil	Verlaagde concentratie granulocyten kan optreden bij het gebruik van thiamazol (strumazol).

test	materiaal	geneesmiddel	adviestekst
kalium	plasma	ACE remmers	ACE-remmers kunnen hyperkaliëmie veroorzaken, meestal in combinatie met risicofactoren zoals hogere leeftijd, diabetes mellitus, hartfalen, nierfalen en/of hogere dosering (vooral bij gelijktijdig gebruik van NSAID's, kaliumsparende diuretica (zoals spironolacton) en/of kaliumsuppletie).
kalium	plasma/serum	thiaziden	Hypokaliëmie wordt mogelijk veroorzaakt door gebruik van een thiazidediureticum.
kreatinine	plasma/serum	dobutamine, dopamine	Foutief verlaagd kreatinine mogelijk veroorzaakt door hoge concentratie dobutamine (alleen bij afname uit dezelfde lijn).
kreatinine	plasma/serum	cimetidine	Het verhoogde kreatininegehalte is mogelijk het gevolg van het gebruik van cimetidine. Indien dit het geval is, kan de geschatte GFR vals verlaagd zijn (20-25%). Na het stoppen van de medicatie is het kreatininegehalte binnen een week weer op betrouwbaar niveau. Cave: versterkt effect bij chronische nierpatiënten.
kreatinine	plasma/serum	sulfamethoxazol, co-trimoxazol	Het verhoogde kreatinine in serum/plasma is mogelijk het gevolg van trimethoprim in co-trimoxazol. Indien dit het geval is, kan de geschatte GFR vals verlaagd zijn (20-25%), en zal na het stoppen van de medicatie het kreatinine binnen een week weer op een betrouwbaar niveau zijn. Let op: in zeldzame gevallen kunnen ernstige nierfunctiestoornissen ontstaan door sulfamethoxazol in co-trimoxazol.
kreatinine	plasma/serum	trimethoprim, co-trimoxazol	Het verhoogde kreatinine in serum/plasma is mogelijk het gevolg van het gebruik van trimethoprim. Indien dit het geval is, kan de geschatte GFR vals verlaagd zijn (20-25%). Na het stoppen van de medicatie is het kreatinine binnen een week weer op een betrouwbaar niveau. Cave: versterkt effect bij chronische nierpatiënten, nefrotoxiciteit bij simultaan gebruik van sulfamethoxazol.
lactaat	plasma	metformine	Verhoogd lactaat kan mede worden veroorzaakt door het gebruik van metformine.

test	materiaal	geneesmiddel	adviestekst
magnesium	plasma/serum	protonpomp-remmers	Chronisch gebruik van protonpompremmers kan leiden tot hypomagnesiëmie door verminderde gastrointestinale opname. Negatieve effecten kunnen eerder optreden bij gelijktijdig gebruik van andere magnesiumverlagende medicatie, zoals digoxine of diuretica. Plasma magnesiumspiegels corrigeren in de regel binnen enkele weken na stoppen van een protonpompremmer.
magnesium	plasma/serum	thiaziden	Niet van toepassing. Mogelijk hypomagnesiëmie na gebruik thiazide. Echter niet aangetoond in de literatuur.
natrium	plasma/serum	SSRI's (o.a. citalopram, paroxetine, fluoxetine)	Hyponatriëmie kan het gevolg zijn van SSRI (selectieve serotonine heropnameremmers) gebruik (mechanisme: syndroom van inadequate secretie van antidiuretisch hormoon).
natrium	plasma/serum	thiaziden	Hyponatriëmie is mogelijk veroorzaakt door gebruik van (hydrochloor)thiazide. Let op: combinatie met andere geneesmiddelen (o.a. lisdiuretica, NSAID's en SSRI's) kan dit effect versterken.
metanefrines	urine	methyfenidaat	Er is in de literatuur beperkt bewijs dat verhoogde metanefrines veroorzaakt kunnen worden door methyfenidaat.
PT	plasma	fenprocoumon, acenocoumarol	De verlengde PT wordt verklaard door het gebruik van coumarines.
PTH	plasma/serum	dopamine	Niet van toepassing. Niet duidelijk of er werkelijk een effect is.
PTH	plasma/serum	furosemide	Gebruik van lisdiuretica zoals furosemide kan een verhoging van PTH van enkele pmol/l veroorzaken. Het betreft een fysiologische respons die snel – binnen enkele uren – optreedt en aanhoudt tot enkele uren na de behandeling.
trombocyten	volbloed	heparine, laagmoleculair-gewicht heparinen	Cave heparine-geïnduceerde trombocytopenie (HIT). Advies: bepaal klinische waarschijnlijkheid (op basis van de 4T score) en zet eventueel vervolgonderzoek in.

test	materiaal	geneesmiddel	adviestekst
TSH, vrij T4	plasma/serum	amiodaron	<p><i>Hoog TSH en/of laag vrij T4</i></p> <p>Hypothyreoïdie komt voor bij gebruik van amiodaron, vaker bij vrouwen, bij (pre-existente) aanwezigheid van anti-TPO antistoffen en bij hogere leeftijd. Na stoppen van de behandeling normaliseert de schildklierfunctie binnen 6 maanden bij de helft van de patiënten. Zonder onderbreking van de behandeling persisteert de hypothyreoïdie. Advies: heroverweeg de behandeling met amiodaron.</p> <p><i>Laag TSH en/of hoog vrij T4</i></p> <p>Hyperthyreoïdie kan voorkomen bij gebruik van amiodaron en kan plotseling ontstaan en samengaan met verergering van hartklachten. Vaak ontstaat deze op basis van pre-existent (latent) schildklierlijden, waarbij schildklierantistoffen aantoonbaar kunnen zijn. Anderzijds kan ook sprake zijn van een direct toxisch effect van amiodaron op de schildklier. Een amiodaron-geïnduceerde thyreotoxicose kan dan weken tot maanden aanhouden en soms zeer ernstig en therapieresistent verlopen. Advies: hoewel TSH ook bij continueren van de behandeling in de helft van de gevallen normaliseert, wordt meestal gekozen voor het stoppen van behandeling met amiodaron.</p>
TSH, vrij T4	plasma/serum	lithium	<p>Verhoogd TSH mogelijk veroorzaakt door gebruik van lithium. Anderzijds is hypothyreoïdie geassocieerd met affectieve stoornissen en kan dus al voorafgaand aan start van het lithiumgebruik aanwezig zijn geweest. Er is geen bewijs dat stoppen van het gebruik van lithium de schildklierfunctie herstelt. De NIV geeft ter overweging om bij lithiumgebruik ook een subklinische hypothyreoïdie te behandelen i.v.m. strumavorming, na éénmalig opnieuw bepalen van TSH.</p> <p>Verlaagd vrij T4 mogelijk veroorzaakt door gebruik van lithium. Lithium verhoogt het risico op (sub-)klinische hypothyreoïdie met een factor 2 tot 4. Dit effect kan van voorbijgaande aard zijn. Anderzijds is hypothyreoïdie geassocieerd met affectieve stoornissen en kan dus al voorafgaand aan start van het lithiumgebruik aanwezig zijn geweest. Er is geen bewijs dat stoppen van het gebruik van lithium de schildklierfunctie herstelt.</p>

test	materiaal	geneesmiddel	adviestekst
TSH, vrij T4, T3	plasma/serum	glucocorticoïden	Verlaagd TSH wordt mogelijk veroorzaakt door gebruik van glucocorticoïden. Over het algemeen leidt dit niet tot een verlaagd vrij T4. T3 kan licht dalen.
TSH, (vrij) T4, (vrij) T3	plasma/serum	propranolol	Propranololgebruik heeft geen effect op het TSH gehalte. Het veroorzaakt wel een verminderde omzetting van T4 naar T3, resulterend in een verhoogd (vrij) T4 gehalte.
urinezuur	plasma	thiaziden	Verhoogd urinezuurgehalte, mogelijk door het gebruik van thiazide.
vitamine B12	plasma/serum	metformine	Verlaagd vitamine B12 is mogelijk veroorzaakt door (langdurig) metforminegebruik.