

University of Groningen

The clinical pharmacist improves pharmacotherapy in hospital patients

van de Laar, Inge

DOI:
[10.33612/diss.182126573](https://doi.org/10.33612/diss.182126573)

IMPORTANT NOTE: You are advised to consult the publisher's version (publisher's PDF) if you wish to cite from it. Please check the document version below.

Document Version
Publisher's PDF, also known as Version of record

Publication date:
2021

[Link to publication in University of Groningen/UMCG research database](#)

Citation for published version (APA):

van de Laar, I. (2021). *The clinical pharmacist improves pharmacotherapy in hospital patients: Medication reviews - Metformin toxicity - Binding interactions*. [Thesis fully internal (DIV), University of Groningen]. University of Groningen. <https://doi.org/10.33612/diss.182126573>

Copyright

Other than for strictly personal use, it is not permitted to download or to forward/distribute the text or part of it without the consent of the author(s) and/or copyright holder(s), unless the work is under an open content license (like Creative Commons).

The publication may also be distributed here under the terms of Article 25fa of the Dutch Copyright Act, indicated by the "Taverne" license. More information can be found on the University of Groningen website: <https://www.rug.nl/library/open-access/self-archiving-pure/taverne-amendment>.

Take-down policy

If you believe that this document breaches copyright please contact us providing details, and we will remove access to the work immediately and investigate your claim.

Downloaded from the University of Groningen/UMCG research database (Pure): <http://www.rug.nl/research/portal>. For technical reasons the number of authors shown on this cover page is limited to 10 maximum.

Appendices

Summary
Samenvatting
Dankwoord
About the author
List of publications

Summary

Background and aim

Clinical pharmacists are specialized pharmacists working in different health care settings, directly with physicians, other health professionals and patients to ensure that the drugs prescribed contribute to the best possible health outcomes. Clinical pharmacists possess in-depth knowledge of drugs and use this knowledge to optimize drug use, to avoid adverse effects and to improve health and quality of life. This thesis describes, in three different parts, how the clinical pharmacist can contribute in improving pharmacotherapy of hospital patients.

Firstly, the clinical value of pharmacist-led medication reviews was assessed in two complex patient groups: (pre)dialysis patients and older patients with cancer treated with intravenous chemotherapy. Secondly, the management of metformin associated lactic acidosis (MALA), a rare but serious adverse effect of a frequently used drug for diabetes mellitus type 2, was studied. Finally, several potential new drug binding interactions were identified with sevelamer and polystyrene sulfonate, drugs that are often used by chronic kidney disease (CKD) patients.

Medication reviews

Pharmacist-led medication reviews aim to improve patient outcomes by preventing adverse drug events and decreasing healthcare utilization. A medication review is a judgement of the pharmacotherapy by the patient, pharmacist and physician by means of a structured critical evaluation of the medical, pharmaceutical and utilization information. In agreement with the patient and his physician, the pharmacist identifies areas of improvement and suggests a follow-up treatment plan. We investigated the benefits of pharmacist-led medication reviews in clinical practice for two complex patient groups in hospital. In our case, we use the concept of a complex patient group for patients with chronic polypharmacy having a high risk to experience drug related problems and being under treatment of one or more specialists in the hospital.

Chapter 2 of this thesis describes the evaluation of pharmacist-led medication reviews in pre-dialysis and dialysis patients in clinical practice. A large number of different types of drug related problems (DRPs) were detected. Overall, 80% of the patients had on average three medication discrepancies per patient of which the majority (81%) was acknowledged by the nephrologist. Patient counseling in order to improve adherence and adequate timing of administration was performed in 37% of patients. In addition, medication reviews were conducted resulting in prescription changes in 48% of the patients with nearly two medication changes per patient. Ninety percent of these changes

remained implemented on follow-up after at least 1 month. Forty-six percent of the changed prescriptions were identified with the STOPP/START criteria, whereas 54% was based on the clinical pharmacists' expert opinion. The average time investment was 85 minutes per patient for the clinical pharmacist and 15 minutes for the nephrologist. For the latter, the time investment and unclear responsibility for medication management due to multiple prescribers were the main reasons to reject pharmacist interventions. In **chapter 3**, pharmacist-led comprehensive medication reviews in older cancer patients using both STOPP/START criteria and pharmacists' expert opinion are described. A prevalence of 78% of potentially inappropriate medications (PIMs) and potentially omitted medications (POMs) was found. Pharmacists' expert opinion in addition to only STOPP/START criteria contributed to 49% of the PIMs and 23% of the POMs. A follow-up action was required in 73% of the PIMs and POMs. The number of medicines and Charlson Comorbidity Index (CCI) score were both associated with at least one PIM and/or POM per patient.

Metformin toxicity

Metformin is the most commonly prescribed oral antidiabetic drug in non-insulin dependent type 2 diabetes mellitus. Although metformin is considered to be a safe and well-tolerated drug, its use may rarely be complicated by lactic acidosis. There appears to be a clear relationship between metformin accumulation and lactic acidosis, although some authors have pointed out that several such patients had other confounding risk factors for lactic acidosis. The incidence of metformin associated lactic acidosis (MALA) reported in literature varies widely.

In our clinical study (**Chapter 4**), the incidence was estimated at 47 per 100,000 patient-years, which is 5 to 16 times higher than previously reported. This may be explained by the use of metformin in the presence of risk factors for lactic acidosis.

Remarkably, we found that survivors of MALA had a higher metformin serum concentration than non-survivors, probably because of fewer comorbidities in the survivor group. Several studies suggest that early recognition of MALA and timely starting the right treatment may reduce morbidity and mortality. However, MALA is difficult to differentiate from sepsis, since clinical symptoms are similar. Therefore, in **chapter 5**, a study is presented to establish clinical parameters for identification of MALA in patients with suspected sepsis induced lactic acidosis in the emergency department. The combined parameters lactate ≥ 8.4 mmol/l and creatinine ≥ 256 $\mu\text{mol/l}$ showed a sensitivity of 85% and a specificity of 95% for identifying MALA in suspected sepsis induced lactic acidosis patients in the emergency department. When combined with metformin use the specificity increased to 99%. The multidisciplinary, international EXTRIP Consensus Work Group formulated specific recommendations for starting extracorporeal treatment

(ECTR) in metformin poisoning. However, the evidence levels of these criteria were low and their validity in clinical practice was not assessed. **Chapter 6** of this thesis describes the study in which we assessed whether ECTR improved outcome of patients with MALA and the clinical applicability of the EXTRIP-criteria for starting ECTR in metformin poisoning. We found that lactate, creatinine, metformin serum concentrations and vasopressor requirement were significantly higher in the patient group that received ECTR. Blood pH and bicarbonate were significantly lower. Mortality, length of hospital stay and mechanical ventilation requirement were not statistically significantly different between the two groups. Despite these findings, ECTR might be lifesaving in MALA, considering that patients in the ECTR-group were significantly sicker than patients in the non-ECTR-group. In 83% of patients, treatment of MALA was in accordance with the EXTRIP criteria and severity of lactic acidosis and renal impairment were the main indications for initiating ECTR.

Binding interactions

Resins such as, sevelamer and polystyrene sulfonate, are used for binding phosphate and potassium to treat hyperphosphatemia and hyperkalemia which can cause serious complications in patients with Chronic Kidney Disease. Because of their binding properties, these resins can also bind other drugs in the gastrointestinal tract, thereby decreasing their bioavailability and clinical effectiveness. In the Netherlands, these known binding interactions are included in the electronic medication surveillance systems with the advice for staggered dosing between drugs. This is, however, difficult to accomplish in a patient group using on average 8 different drugs a day. In addition, nephrologists may not be aware of binding interactions of these resins with co-medication and their clinical implications. There are potentially many more drugs binding to sevelamer or polystyrene sulfonate that are not accounted for in the current medication surveillance systems, leading to ineffective treatment in clinical practice.

We therefore studied drug binding interactions with sevelamer and polystyrene sulfonate using a combined *in silico*, *in vitro* and *in vivo* approach.

In **chapter 7**, we present a patient with unexplainable low serum quetiapine concentrations. Our hypothesis, that this was the result of a drug-drug interaction between quetiapine and the binding resins polystyrene sulfonate and sevelamer, was confirmed *in vitro* as well as *in vivo*. The *in vitro* binding assay showed pH-independent absorbance inhibition of quetiapine by polystyrene sulfonate and pH-dependent absorbance inhibition by sevelamer. In the *in vivo* experiment, the time of ingestion of quetiapine, polystyrene sulfonate and sevelamer were separated, whereafter serum quetiapine concentrations rose from a not detectable level to a level well in the therapeutic range. In an *in silico* study, we identified several candidates for potential binding interactions with

sevelamer and polystyrene sulfonate. In a large database we determined frequently co-dispensed drugs and assessed their potential for binding based on pKa value, charge at gastro-intestinal pH levels and Log P values (**chapter 8**). Hereby, twenty-eight drugs were selected for further in vitro experiments. These subsequent in vitro experiments revealed 14 and 23 potentially new binding interactions with sevelamer and polystyrene sulfonate, respectively (**chapter 9**). From these findings, the binding interaction between amitriptyline and polystyrene sulfonate was selected for further investigation in vivo in healthy volunteers. This study is described in **chapter 10**. The C_{max} and AUC_{0-8h} of amitriptyline decreased by 75% and 73% respectively when amitriptyline was simultaneously ingested with polystyrene sulfonate compared to intake of amitriptyline alone. As a consequence, we recommend staggered intake of these drugs in daily practice. Further research in CKD patients is needed to establish the optimal time interval between intake for safe and effective use of amitriptyline in combination with polystyrene sulfonate.

Discussion and conclusions

In **chapter 11** General discussion and perspectives, the results of this thesis have been put into a broader perspective with a specific focus on the role of the clinical pharmacist in relation to the three different topics studied in this thesis. In this thesis, we have shown that the clinical pharmacist can improve pharmacotherapy in hospital patients by performing generic, patient oriented activities such as pharmacist-led medication reviews and by performing more specific drug oriented activities as the management of MALA and the management of drug binding interactions with sevelamer and polystyrene sulfonate.

To implement pharmacist-led medication reviews in hospital patients it is essential that primary and secondary care takers work together and make agreements on patient selection, responsibilities and communication. Clinical pharmacist may focus on complex patients and high risk patients. For complex patients the clinical pharmacist may act as a designated medication management caretaker and develop specific criteria for performing medication reviews. For high risk patients it is firstly important to develop suitable tools for identifying these patients.

In the management of MALA, future clinical pharmacist activities should focus on preventing MALA, by performing adequate medication surveillance, counselling patients and creating awareness with physicians as well as developing clinical decision tools to identify MALA in the ER. In the latter, measuring metformin serum concentrations may be an important diagnostic tool.

Appendices

With the *in silico* – *in vitro* – *in vivo* approach we used to study new binding interactions with sevelamer and polystyrene sulfonate it is possible to identify in a relatively simple and fast way potential new binding interactions. This approach can be used for further identifying and confirming new binding interactions with sevelamer and polystyrene sulfonate but also for other resins as colestyramine and patiomer. The confirmed binding interactions have to be implemented in the electronic medication surveillance systems so the pharmacist can counsel patients in taking these drugs not concomitantly.

The main conclusions

Pharmacist-led medication reviews are a suitable instrument to identify drug related problems and inappropriate prescribing in (pre)dialysis and older patients with cancer to improve medication management in these complex hospital patients.

The incidence of MALA is 5 to 16 times higher than reported in literature. When managing lactic acidosis in the emergency department the diagnosis MALA should be considered in patients with a creatinine concentration ≥ 256 $\mu\text{mol/l}$ and lactate concentration ≥ 8.4 mmol/l . Severity of lactic acidosis and renal impairment are the main indications for initiating ECTR, that may be lifesaving in treating MALA.

Fourteen potentially new binding interactions with sevelamer and 23 potentially new binding interactions with polystyrene sulfonate were established based on an *in silico* – *in vitro* approach, which have to be confirmed *in vivo* to assess the clinical relevance. One of these binding interactions, amitriptyline with polystyrene sulfonate, is confirmed in healthy volunteers. The exposure of amitriptyline was decreased with 75% when amitriptyline was simultaneously ingested with polystyrene sulfonate compared to intake of amitriptyline alone, necessitating staggered dosing between drugs.

Samenvatting

Achtergrond en doel van het onderzoek

Ziekenhuisapothekers zijn gespecialiseerde apothekers die in samenwerking met artsen, andere zorgverleners en patiënten ervoor zorgdragen dat de voorgeschreven geneesmiddelen bij patiënten in het ziekenhuis tot de best mogelijke behandeling leiden. Ziekenhuisapothekers hebben hiervoor uitgebreide kennis van geneesmiddelen en gebruiken deze kennis om het gebruik van geneesmiddelen te verbeteren, bijwerkingen te voorkomen en gezondheid en kwaliteit van leven van patiënten te verbeteren. Dit proefschrift beschrijft, in drie verschillende delen, hoe de ziekenhuisapotheker kan bijdragen aan verbetering van de behandeling met geneesmiddelen van patiënten in het ziekenhuis. In het eerste deel is de klinische meerwaarde van medicatiebeoordelingen door ziekenhuisapothekers bij 2 verschillende patiëntgroepen onderzocht: predialyse en dialyse patiënten en oudere patiënten met kanker. In het tweede deel is een zeldzame maar zeer ernstige bijwerking van het geneesmiddel metformine bestudeerd: metformine geassocieerde lactaat acidose (MALA). Metformine is het meest gebruikte geneesmiddel bij de behandeling van diabetes mellitus type 2. Tenslotte zijn er in het derde deel verschillende potentiële nieuwe geneesmiddelinteracties geïdentificeerd met de geneesmiddelen sevelameer en polystyrensulfonzuur. Dit zijn geneesmiddelen die vaak gebruikt worden door mensen met chronische nierfunctiestoornissen.

Medicatie beoordelingen

Medicatiebeoordelingen hebben als doel om de behandeling van patiënten met geneesmiddelen te verbeteren. Bij een medicatiebeoordeling evalueren de apotheker, arts en patiënt samen op een gestructureerde manier de behandeling met geneesmiddelen. Hierbij wordt gebruik gemaakt van de beschikbare medische en farmaceutische informatie en van de gebruiksinformatie van de patiënt zelf. De apotheker doet aan de hand van deze evaluatie specifieke verbetervoorstellen en overlegt dit met de arts en patiënt. Wij onderzochten de meerwaarde van deze medicatiebeoordelingen door een ziekenhuisapotheker bij 2 complexe patiëntgroepen in het ziekenhuis: predialyse en dialyse patiënten en oudere patiënten met kanker die behandeld werden met intraveneuze chemotherapie. We hebben complexe patiënten gedefinieerd als patiënten die langdurig meer dan 5 verschillende geneesmiddelen gebruiken en behandeld worden in het ziekenhuis door 1 of meerdere specialisten.

Hoofdstuk 2 van dit proefschrift beschrijft de evaluatie van medicatiebeoordelingen door de ziekenhuisapotheker bij predialyse en dialyse patiënten in het ziekenhuis. Bij het uitvoeren van deze medicatiebeoordelingen zijn een groot aantal verschillende

geneesmiddel gerelateerde problemen geïdentificeerd. Bij 80% van de patiënten werden gemiddeld 3 verschillen gesignaleerd in het actuele medicatiegebruik en de geregistreerde medicatie in het patiëntendossier. Eenentachtig procent van deze verschillen werd door de nefroloog naar aanleiding van deze medicatiebeoordelingen gecorrigeerd in het patiëntendossier. Bij 37% van de patiënten heeft de ziekenhuisapotheker de patiënt extra voorlichting/advies gegeven over het juiste gebruik van geneesmiddelen. Bij 48% van de patiënten werd het gebruik van gemiddeld 2 geneesmiddelen gewijzigd door de arts. Dit betrof stoppen, starten of het wijzigen van de dosering van geneesmiddelen. Een maand later was 90% van deze wijzigingen nog steeds doorgevoerd. Deze wijzigingen zijn gesignaleerd met behulp van de START/STOPP-criteria (46%) en op basis van de kennis van de ziekenhuisapotheker (54%). De START-criteria zijn op evidence gebaseerde voorschrijfadvisen bij ouderen bij regelmatig voorkomende aandoeningen. De STOPP-criteria zijn klinisch significante criteria om potentieel ongeschikte geneesmiddelen bij oudere patiënten te signaleren. Een medicatiebeoordeling kostte de ziekenhuisapotheker gemiddeld 85 minuten per patient en de nefroloog 15 minuten. De belangrijkste redenen voor de nefroloog om bepaalde verbetervoorstellen van de ziekenhuisapotheker niet te accepteren waren tijdsinvestering en het niet verantwoordelijk zijn voor geneesmiddelen voorgeschreven door andere behandelaren van de patiënt. In **hoofdstuk 3** worden medicatiebeoordelingen bij oudere patiënten met kanker beschreven waarbij gebruik werd gemaakt van de START/STOPP-criteria en de kennis van de ziekenhuisapotheker. Er werd een prevalentie van 78% van potentieel ongeschikte medicatie (PIMs) en potentieel vergeten medicatie (POMs) gevonden. De kennis van de ziekenhuisapotheker droeg voor 49% bij aan de identificatie van de PIMs en voor 23% aan identificatie van de POMs als aanvulling op de START/STOPP-criteria. In 73% van de PIMs en POMs beoordeelde de oncoloog dat een vervolgactie nodig was. Het aantal geneesmiddelen van de patiënt en de mate van co-morbiditeit waren geassocieerd met het vinden van minstens 1 PIM en of POM per patiënt.

Metformine toxiciteit

Metformine is het meest voorgeschreven geneesmiddel in de behandeling van diabetes mellitus type 2. Alhoewel metformine een veilig en goed verdragen geneesmiddel is kan tijdens gebruik de zeldzame maar zeer ernstige bijwerking lactaat acidose optreden. Lactaatacidose is verzuring van het bloed door ophoping van lactaat (melkzuur) in het lichaam. Lactaat wordt in het lichaam gemaakt uit glucose wanneer er te weinig zuurstof is. Bij lactaatacidose kunnen maagdarmklachten, spierpijn, benauwdheid of kortademigheid, lage bloeddruk of coma optreden. De mortaliteit van MALA kan oplopen tot 50%. Er lijkt een relatie te bestaan tussen metformine stapeling in het lichaam en lactaat acidose maar verschillende auteurs geven aan dat patiënten waarbij MALA

gerapporteerd is ook andere risico factoren hadden voor het optreden van lactaat acidose waaronder bijvoorbeeld acute nierfunctiestoornissen. De gerapporteerde incidentie van MALA in de literatuur varieert heel erg. In onze klinische studie (**hoofdstuk 4**), werd de incidentie van MALA geschat op 47 per 100.000 patiëntjaren en dat is 5-16 keer hoger dan hiervoor gerapporteerd was. Dit zou mogelijk verklaard kunnen worden door het gebruik van metformine door patiënten met ook andere risicofactoren voor lactatacidose. Verrassend vonden we in onze studie dat patiënten die MALA overleefden hogere concentraties metformine in hun bloed hadden dan patiënten die overleden. Dit kan mogelijk verklaard worden door minder co-morbiditeit in de overlevende groep. Diverse studies geven aan dat het belangrijk is om MALA zo snel mogelijk te herkennen om de juiste behandeling te kunnen starten en daarmee morbiditeit en mortaliteit te verminderen. Het is echter moeilijk om MALA te onderscheiden van lactaat acidose door sepsis omdat de klinische symptomen vergelijkbaar zijn. Sepsis is een ontstekingsreactie van het lichaam op een infectie die zo ernstig verloopt dat weefsels beschadigd raken en orgaanfuncties uitvallen. Hierbij neemt ook de concentratie lactaat in bloed toe. De behandeling van MALA en sepsis zijn echter verschillend. Bij sepsis moet gestart worden met antibiotica en bij MALA moet nierfunctie vervangende therapie overwogen worden. Daarom hebben we een studie uitgevoerd om klinische parameters vast te stellen waarmee MALA-patiënten onderscheiden kunnen worden van patiënten met lactaat acidose door sepsis op de spoedeisende hulp van het ziekenhuis (**hoofdstuk 5**). De gecombineerde parameters lactaat ≥ 8.4 mmol/l en creatinine ≥ 256 μ mol/l hadden een sensitiviteit van 85% en een specificiteit van 95% voor het onderscheiden van MALA-patiënten in patiënten met het vermoeden op lactaat acidose door sepsis. Wanneer de parameter metformine gebruik werd toegevoegd nam de specificiteit toe tot 99%. Dit betekent dat 85% van de patiënten met deze gecombineerde parameters terecht geïdentificeerd worden als MALA en dat 1% van de patiënten met deze gecombineerde parameters ten onrechte geïdentificeerd wordt als MALA.

Bij de behandeling van MALA moet nierfunctie vervangende therapie (ECTR) overwogen worden.

De multidisciplinaire internationale EXTRIP-consensus werkgroep heeft specifieke aanbevelingen gedaan voor het starten van ECTR bij metformine intoxicaties. Echter de onderbouwing voor deze aanbevelingen is laag en de aanbevelingen zijn niet gevalideerd in de klinische praktijk. **Hoofdstuk 6** van dit proefschrift beschrijft een studie waarin we onderzocht hebben of ECTR de klinische uitkomst van MALA-patiënten verbetert en of de EXTRIP-criteria toepasbaar zijn in de klinische praktijk. We vonden dat lactaat, creatinine, metformine concentraties en de benodigde hoeveelheid vasopressoren (stoffen die de samentrekking van spierweefsel bevorderen) significant hoger waren in de ECTR-groep vergeleken met de groep niet behandeld met ECTR. Bloed pH

en bicarbonaat concentratie waren significant lager. Mortaliteit, duur van ziekenhuisopname en benodigde mechanische ventilatie waren niet significant verschillend tussen de beide groepen. Ondanks deze bevindingen denken we dat ECTR mogelijk levensreddend is bij MALA-patiënten omdat de ECTR-groep significant zieker was dan de patiënten niet behandeld met ECTR. Bij 83% van de patiënten was de behandeling van MALA in overeenstemming met de EXTRIP-criteria. De ernst van de lactaat acidose en nierfalen waren de belangrijkste indicaties voor het starten van ECTR.

Binding interacties

Patiënten met nierfunctiestoornissen hebben vaak te hoge fosfaat en kalium concentraties in hun bloed waardoor ze fosfaatbinders en of kaliumbinders moeten gebruiken om hun fosfaat en kaliumconcentraties in het bloed te verlagen. Dit is nodig omdat te hoge fosfaat en kalium concentraties in het bloed kunnen leiden tot botziekten en cardiovasculaire complicaties. Sevelameer bindt fosfaat en polystyreensulfonzuur bindt kalium in het maagdarmkanaal en verlaagt op deze manier de fosfaat en kaliumconcentraties in het bloed. Vanwege hun bindingseigenschappen kunnen sevelameer / polystyreensulfonzuur ook andere geneesmiddelen binden in het maagdarmkanaal waardoor de opname van deze geneesmiddelen in het bloed en dus ook de klinische effectiviteit kan afnemen. In Nederland zijn reeds bekende bindingsinteracties met sevelameer en polystyreensulfonzuur opgenomen in het elektronisch medicatiebewakingssysteem van apotheken. Apothekers adviseren in deze situaties om deze geneesmiddelen niet gelijktijdig in te nemen met sevelameer / polystyreensulfonzuur. Patiënten met nierfunctiestoornissen gebruiken echter gemiddeld 8 verschillende geneesmiddelen per dag waardoor het in de praktijk moeilijk is om doseerschema's te maken waarbij geneesmiddelen minimaal 3 uur voor of na sevelameer / polystyreensulfonzuur ingenomen moeten worden. Daarbij komt dat nefrologen vaak niet op de hoogte zijn van deze bindingsinteracties en de klinische gevolgen hiervan. Waarschijnlijk zijn er veel meer bindingsinteracties met sevelameer / polystyreensulfonzuur dan waarop nu bewaakt wordt door apotheken welke kunnen leiden tot ineffectieve therapie. Daarom hebben wij nieuwe bindingsinteracties met sevelameer / polystyreensulfonzuur onderzocht met behulp van een in silico – in vitro en in vivo benadering. Bij in silico onderzoek wordt gebruik gemaakt van computerberekeningen, in vitro onderzoek wordt uitgevoerd op het laboratorium en in vivo onderzoek vindt plaats in mensen. In **hoofdstuk 7** is een patiënt beschreven met onverklaarbare lage quetiapine concentraties in het bloed. Onze veronderstelling, dat dit veroorzaakt werd door een bindingsinteractie met sevelameer en polystyreensulfonzuur werd zowel in vitro als in vivo bevestigd. De in vitro studie liet pH onafhankelijke binding van quetiapine aan polystyreensulfonzuur zien en pH afhankelijke binding aan sevelameer. In het in vivo experiment werden bij de patiënt de

inname tijden van quetiapine, sevelameer en polystyreensulfonzuur gescheiden waarna de quetiapine concentratie in het bloed steeg naar een normale therapeutische waarde. Met behulp van een database met aflevergegevens van apotheken in Noord-Nederland werden verschillende potentiële nieuwe kandidaten geïdentificeerd voor binding aan sevelameer en polystyreensulfonzuur (in silico studie). Deze potentiële nieuwe kandidaten werden geïdentificeerd uit geneesmiddelen die het meest samen met sevelameer en polystyreensulfonzuur afgeleverd zijn en waarbij potentiële binding werd bepaald op basis van de chemische eigenschappen (pKa waarde, lading in het maagdarmkanaal en log P waarde) van deze geneesmiddelen (**hoofdstuk 8**). Vervolgens werden 28 geneesmiddelen geselecteerd waarvan binding aan sevelameer en polystyreensulfonzuur in een in vitro studie werd onderzocht. Van deze 28 geneesmiddelen toonden 14 geneesmiddelen relevante binding aan sevelameer en 23 geneesmiddelen aan polystyreensulfonzuur. Dit is beschreven in **hoofdstuk 9**. In **hoofdstuk 10** hebben we de binding van amitriptyline, een geneesmiddel dat gebruikt wordt als antidepressivum en voor de behandeling van neuropathische pijn, aan polystyreensulfonzuur in vivo onderzocht in gezonde proefpersonen. De C_{max} en de AUC_{0-8u} (C_{max} is de maximale concentratie in het bloed en de AUC_{0-8u} is een maat voor de blootstelling) van amitriptyline nam respectievelijk met 75% en 73% af wanneer amitriptyline gelijktijdig werd ingenomen met polystyreensulfonzuur ten opzichte van inname van amitriptyline alleen. Om onvoldoende effect van amitriptyline te voorkomen adviseren wij op basis van deze resultaten dan ook om amitriptyline en polystyreensulfonzuur niet gelijktijdig in te nemen. Er is verder onderzoek nodig in patiënten met nierfunctiestoornissen om het optimale tijdsinterval tussen inname van amitriptyline en polystyreensulfonzuur vast te stellen.

Discussie en conclusies

In **hoofdstuk 11** zijn de resultaten van dit proefschrift in een breder perspectief geplaatst waarbij specifiek de nadruk is gelegd op de rol van de ziekenhuisapotheker in relatie tot de drie verschillende onderwerpen van dit proefschrift. We hebben laten zien dat de ziekenhuisapotheker de behandeling met geneesmiddelen van patiënten in het ziekenhuis kan verbeteren door het uitvoeren van algemene patiëntgerichte activiteiten zoals medicatiebeoordelingen en door meer geneesmiddel gerichte activiteiten als behandeling van MALA en het onderzoeken van nieuwe bindingsinteracties met sevelameer en polystyreensulfonzuur.

Appendices

Voor de implementatie van medicatiebeoordelingen in het ziekenhuis is het belangrijk dat zorgverleners uit de eerste en tweede lijn met elkaar samenwerken en afspraken maken over patiënt selectie, verantwoordelijkheden en communicatie. Ziekenhuisapothekers moeten zich richten op complexe patiënten en patiënten met een hoog risico op medicatie gerelateerde problemen. Voor complexe patiënten kan de ziekenhuisapotheker optreden als aangewezen medicatie zorgverlener en kan hij specifieke criteria ontwikkelen voor het uitvoeren van medicatiebeoordelingen per complexe patiëntgroep. Bij hoog risico patiënten is het eerst belangrijk om geschikte tools te ontwikkelen waarmee deze patiënten geïdentificeerd kunnen worden.

In de behandeling van MALA moet de apotheker zich richten op het voorkomen van MALA door goede medicatiebewaking uit te voeren, voorlichting te geven aan patiënten en bewustwording te creëren bij artsen. Daarnaast is het ontwikkelen van klinische beslissingstools om MALA te kunnen herkennen en te kunnen behandelen belangrijk. De rol van het meten van metformine concentraties in bloed hierin is een belangrijk aandachtsgebied.

We hebben laten zien dat met de *in silico* – *in vitro* – *in vivo* benadering op een relatief eenvoudige en snelle manier het mogelijk is om diverse potentiële nieuwe bindingsinteracties met sevelameer en polysytreensulfonzuur te identificeren en te bevestigen. Deze benadering kan ook gebruikt worden voor het onderzoeken van nieuwe interacties met andere bindende geneesmiddelen zoals bijvoorbeeld colestyramine (cholesterolverlager) en patiomeer (kaliumbinder). Wanneer de bindingsinteracties bevestigd zijn *in vivo* dienen deze opgenomen te worden in het elektronisch medicatiebewakingssysteem van de apotheken zodat patiënten geïnformeerd gaan worden om deze geneesmiddelen niet gelijktijdig in te nemen.

De belangrijkste conclusies van dit proefschrift

Het uitvoeren van medicatiebeoordelingen door een ziekenhuisapotheker is een geschikt instrument om geneesmiddel gerelateerde problemen en om inadequaate voorschrijven van geneesmiddelen bij (pre)dialyse patiënten en oudere patiënten met kanker te identificeren. Hierdoor kan het medicatie management van deze complexe patiëntgroepen verbeterd worden.

De incidentie van MALA in de klinische praktijk is 5 tot 16 keer hoger dan beschreven in de literatuur. Bij patiënten met lactaat acidose op de SEH moet gedacht worden aan MALA wanneer de lactaat concentratie ≥ 8.4 mmol/l en de creatinine concentratie ≥ 256 μ mol/l. De ernst van de lactatacidose en de aanwezigheid van nierfalen zijn de

belangrijkste indicaties voor het starten van ECTR wat mogelijk levensreddend is in de behandeling van MALA.

Veertien potentieel nieuwe bindingsinteracties voor sevelameer en 23 potentieel nieuwe bindingsinteracties voor polystyreensulfonzuur zijn geïdentificeerd op basis van een *in silico* - *in vitro* benadering. Om de klinische relevantie vast te stellen moeten deze nog bevestigd worden *in vivo*. De interactie amitriptyline - polystyreensulfonzuur is bevestigd in gezonde proefpersonen. De blootstelling van amitriptyline nam met 75% af wanneer amitriptyline gelijktijdig werd ingenomen met polystyreensulfonzuur ten opzichte van inname van amitriptyline alleen waardoor gescheiden inname noodzakelijk is.

Dankwoord

Mijn proefschrift is af. Na het afronden van mijn studie Farmacie wilde ik graag gaan werken en datgene wat ik tijdens mijn studie geleerd had gaan toepassen in de praktijk. Ik had het geluk direct na mijn studie te mogen beginnen aan de opleiding tot ziekenhuisapotheker, wat een prachtig vak is. Al tijdens deze opleiding maar ook in de jaren daarna tijdens mijn werk als ziekenhuisapotheker was ik geïnteresseerd in het doen van onderzoek in de klinische praktijk. Ik heb vaak gezegd dat ik wel zou willen promoveren maar deze stap zetten met een fulltime baan en een gezin was lastig. Ik ben erg blij en ook wel een beetje trots dat het mede met jullie hulp gelukt is om dit proefschrift tot stand te brengen. Dank dus aan iedereen die op een of andere manier een bijdrage heeft geleverd aan de tot stand koming van dit proefschrift.

Uiteraard zijn er een aantal personen die ik in het bijzonder wil bedanken.

Allereerst dank aan de patiënten en proefpersonen die geheel belangenloos hebben deelgenomen aan de verschillende onderzoeken.

Vervolgens een bijzonder woord van dank aan mijn promotoren.

Beste Frank, we hadden al vaker gesproken over een promotietraject maar met de kennismaking met Katja bij de RUG werd het ineens serieus. In augustus 2018 is dit promotietraject officieel gestart. Ik ben je erg dankbaar dat je mij gemotiveerd hebt om hier daadwerkelijk mee te beginnen. Je hebt me veel vrijheid gegeven en je had altijd tijd om oplossingen te bedenken. Wanneer een manuscript afgewezen werd bleef jij altijd optimistisch en wist je mij weer te motiveren om verder te gaan. Ik wens je veel succes met het invullen van het buitengewoon hoogleraarschap aan de RUG.

Beste Katja, al bij onze eerste ontmoeting op je kamer bij de RUG dacht ik dat voelt goed. We zijn begonnen met regelmatige overleggen in Groningen maar vanwege de COVID pandemie hebben we dit vervangen door maandelijks contact via Google Meet. Het was jammer dat we elkaar niet fysiek spraken maar het videobellen werkte heel erg goed. Hartelijk dank voor je wetenschappelijke bijdrage aan de onderzoeken. Ik vond het fijn dat je altijd naar mogelijkheden keek om de onderzoeken in een breder perspectief te plaatsen dan het Deventer Ziekenhuis. Ook zijn er via jou diverse studenten naar Deventer gekomen die hebben bijgedragen aan de verschillende onderzoeken. Het was erg leuk om de begeleiding van deze studenten samen met jou te doen.

Geachte leden van de beoordelingscommissie, prof. Patricia van den Bernt, prof. Teun van Gelder en prof. Daan Touw, en leden van de oppositie, ik stel het zeer op prijs dat u tijd heeft vrijgemaakt om mijn proefschrift te beoordelen en deel te nemen aan mijn oppositie. Heel hartelijk dank hiervoor.

Alle co-auteurs, Henk, Esther, Alex, Kees, Asiye, Arthur, Esther, Marjo, Rien, Maurits, Steven, Nyncke, Aliesa en Marieke heel hartelijk dank voor jullie kritische bijdragen aan de verschillende onderzoeken. Zonder jullie was dit niet gelukt.

Beste Kees Vermeij, je hebt me veel geleerd over MALA en je enthousiasme over dit onderwerp was erg aanstekelijk. Je hebt niet alleen een belangrijke bijdrage geleverd aan het MALA onderzoek maar ook aan de medicatiebeoordelingen bij dialyse patiënten en het mogelijk maken van het interactie onderzoek. Ik ben erg blij dat je ook nog een bijdrage wilt leveren aan het minisymposium op mijn promotiedag. Heel hartelijk dank.

Beste Fianne en Ilona, jullie registratie-onderzoeken voor jullie opleiding tot ziekenhuisapotheker zijn belangrijke hoofdstukken geworden in dit proefschrift. Ik ben trots dat ik heb mogen bijdragen aan jullie opleiding tot ziekenhuisapotheker en jullie heb mogen begeleiden in jullie registratie onderzoeken. Heel hartelijk dank voor jullie bijdrage aan dit proefschrift.

Ik wil ook graag alle apothekers, apothekerassistenten, medewerkers en KFTL analisten van de Deventer Ziekenhuis Apotheek bedanken voor de fijne samenwerking al deze jaren. Collega apothekers, dank voor jullie belangstelling, het meedenken en mij de ruimte geven om dit onderzoek te doen. Apothekersassistenten dialyse, dank voor het uitvoeren van de vele medicatie verificaties op de dialyse afdeling. Tenslotte, beste KFTL analisten, dank voor alle analyses die jullie hebben uitgevoerd in het kader van deze onderzoeken.

Dan kom ik bij mijn paranimfen. Lieve Thijs, jij ging mij voor en ik vond het een eer om jouw paranimf te zijn. Ik vind het fijn dat jij dit nu ook voor mij doet. Ik had mij geen betere broer kunnen wensen. Je bent er altijd voor mij en voor mama en we kunnen voor alles bij je terecht. Ik hoop dat we snel een keertje bij jou en Tatchatrin op bezoek kunnen komen in Thailand. Dank je wel.

Lieve Marieke, we zijn al vriendinnen sinds de tweede klas VWO. We zijn elkaar nooit uit het oog verloren ondanks dat we ons eigen pad hebben bewandeld en niet meer bij elkaar in de buurt wonen. Dank je wel dat je mijn vriendin bent en voor de nodige ontspanning hebt gezorgd tijdens dit traject. Ik vind het bijzonder dat je mijn paranimf wilt zijn.

Appendices

Het ontwerp en de opmaak van dit proefschrift is gemaakt door mijn vriendin Antje. Antje, dank voor het prachtige ontwerp, het is helemaal geworden wat ik wilde.

Lieve buurvrouw Aylien, tijdens onze regelmatige koffie en wandel uurtjes op vrijdag toonde je heel veel belangstelling voor mijn onderzoek. Ook wist je mij te motiveren als het weer even tegenzat. Dank je wel hiervoor.

Dank aan alle vrienden die niet direct hebben bijgedragen aan dit proefschrift maar indirect wel een belangrijke bijdrage hebben geleverd door voor ontspanning te zorgen. Jullie zijn erg belangrijk voor mij.

Gerard en Maria, lieve schoonouders, ook al staat dit alles misschien wat verder van jullie af, toch hebben jullie een hele belangrijke bijdrage geleverd. Jullie zijn er altijd voor ons en we kunnen altijd een beroep op jullie doen. Hierdoor was het mogelijk dit proefschrift te schrijven tijdens een full time baan en met een gezin. Dank jullie wel.

Lieve mama, dank voor jouw liefde en steun. Ik heb lang getwijfeld of ik aan dit traject zou beginnen maar jij zei "probeer het gewoon, als je het niet probeert krijg je daar later spijt van en als het niet lukt is dat geen ramp. Dan heb je het in ieder geval geprobeerd". Ik zeg het niet vaak genoeg maar ik hou van je.

Tim, Jelle en Koen, jullie begrijpen dit alles misschien nog niet zo goed. Al helemaal niet waarom ik op mijn vrije vrijdagen toch aan het werk was. Ik hoop dat jullie later net zo veel plezier hebben in jullie toekomstige baan als ik en het dan een beetje begrijpen. Ik ben heel erg trots op jullie.

Tot slot, allerliefste Jeroen, ook voor jou is dit onderzoek misschien een 'ver van je bed show' maar zonder jou was dit nooit gelukt. Je bent mijn rots in de branding. Je stimuleert me om te doen wat ik graag wil maar houdt me ook in balans. Dank je wel voor je liefde en je vertrouwen. Op naar nog vele mooie jaren samen.

About the author

Inge van de Laar werd op 10 November 1974 geboren in Gemert. Zij groeide hier ook op en behaalde in 1993 haar VWO diploma aan het Macropedius College te Gemert. Aansluitend begon Inge met de studie Farmacie aan de Universiteit in Utrecht waar ze in 1994 haar propedeuse, in 1997 haar doctoraal (cum laude)



en in 1999 haar apothekersdiploma behaalde. Aansluitend na haar afstuderen is Inge begonnen aan de opleiding tot ziekenhuisapotheker bij Stichting Apotheek Deventer Ziekenhuizen. Na afronding van deze opleiding is Inge blijven werken als ziekenhuisapotheker bij deze ziekenhuisapotheek. Zij heeft een divers takenpakket en is onder andere professioneel verantwoordelijk voor het Klinisch Farmaceutisch en Toxicologisch Laboratorium, Farmaceutische patiëntenzorg voor GGZ instelling Dimence en medicatie overdracht bij opname en ontslag. In 2008 is de Stichting Apotheek Deventer Ziekenhuizen opgeheven en is de ziekenhuisapotheek een afdeling geworden van het Deventer Ziekenhuis; de afdeling Klinische Farmacie. In 2018 is Inge officieel gestart met haar promotietraject in het Deventer Ziekenhuis in samenwerking met de Rijksuniversiteit Groningen onder begeleiding van prof. dr. Frank Jansman en prof. dr. Katja Taxis. Het onderzoek richtte zich op verschillende manieren waarop de ziekenhuisapotheker kan bijdragen aan verbetering van de farmacotherapie van patiënten in het ziekenhuis waarbij specifiek gekeken is naar het uitvoeren van medicatiebeoordelingen, het identificeren en behandelen van een zeldzame bijwerking van metformine en het identificeren van nieuwe bindingsinteracties met sevelameer en polystyreensulfonzuur. Dit onderzoek is beschreven in dit proefschrift. Naast haar promotiewerkzaamheden was en is Inge nog altijd met veel plezier werkzaam in het Deventer Ziekenhuis. Inge is getrouwd met Jeroen en heeft 3 zonen Tim, Jelle en Koen.

List of publications

Berlo van IRF, Tromp YH, Sluiter HE, Ploeger B.

Klinisch verloop na een fatale inname van diquat: Suicide met onkruidbestrijdingsmiddel.
Pharm Weekbl. 2003; 138(20): 720-724

Berlo van IRF.

Evaluatie van de transmurale informatie-overdracht na interventie door Steunpunt Apotheken. Pharm Weekbl. 2004; 29/30: 974-977

Berlo van IRF, Teijeiro R, Westerkamp D, Ploeger B.

De rol van het CYP2D6 genotype in de onderhoudsbehandeling met zuclopenthixoldecanoat. Pharm Weekbl. 2004; 21: 740-743

Berlo van IRF.

Opnamegesprekken verbeteren medicatieveiligheid.
Medisch Contact. Mei 2005

Berlo van IRF.

Opnamegesprekken verminderen fouten.
Pharm Weekbl. 2008; 15: 28-29

Engel-Dettmers EM, Knijff de RC, Ploeger B, Zwet van der WC, Berlo van IRF.

Interventie door de ziekenhuisapothek als hulpmiddel bij reductie benzodiazepinegebruik in tweedelijnspsychiatrie.
Pharm Weekbl. 2008; 2(5): WP102-105

Berlo van IRF, Goet ER, Hellden A, Sluiter HE.

Bijwerkingen valaciclovir bij gestoorde nierfunctie.
Ned Tijdschr Geneeskd. 2009; 11 april; 153(15): 706-709

Berlo van - Laar van de IRF, Vermeij CG, Doorenbos CJ.

Metformin Associated Lactic Acidosis: Incidence and Clinical Correlation with Metformin Serum Concentration Measurements.
J Clin Pharm Ther. 2011; 36(3): 376-382

Berlo van -Laar van de IRF, Driessen E, Merkx MM, Jansman FGA.
Analysis of medication information exchange at discharge from a Dutch hospital.
Int J Clin Pharm. 2012; 34(4): 524-528

Tak LM, Berlo van – Laar van de IRF, Doornbos B.
Geen quetiapine bij slaapstoornissen.
Ned Tijdschr Geneesk. 2013; 157(5): A5740

Berlo van-Laar van de IRF, Arbouw MEL, Bles CAM.
Strychnine intoxicatie: zeldzaam maar niet vergeten.
Ned Tijdschr Geneesk. 2015; 159: A8877

Hoge RHL, Arbouw MEL, Radstake SDWS, Berlo van - Laar van de IRF.
Subtherapeutic serum quetiapine concentrations after absorption inhibition by binding resins: a case report.
J Clin Pharm Ther. 2015; 40(3): 355-7

Berlo van - Laar van de IRF, Brummelhuis W, Imholz ALT. Schellens JH, Huitema ADR, Jansman FGA
Dosing oxaliplatin in a haemodialysis patient with metastatic rectum cancer monitored by free platinum concentrations.
J Clin Pharm Ther. 2018; 43(4): 574-577

Wilkes S, Berlo van – Laar van de IRF, Oever ten J, Jansman FGA, Heine ter R.
Population pharmacokinetic modelling of total and unbound flucloxacillin in non-critically ill patients to devise a rational continuous dosing regimen.
Int J Antimicrob Agents. 2019; 52(3): 310-317

Berlo van - Laar van de IRF, Vermeij CG, Elsen van den-Hutten M, Meijer de A, Taxis K, Jansman FGA.
Extracorporeal treatment of metformin associated lactic acidosis in clinical practice: a retrospective cohort study.
Eur J Clin Pharmacol. 2020; 76(6): 815-820

Berlo van – Laar van de IRF, Sluiter HE, Riet van 't E, Taxis K, Jansman FGA.
Pharmacist-led medication reviews in predialysis and dialysis patients.
Res Soc Adm Pharm. 2020; 16(12): 1718-1723

Appendices

Berlo van – Laar van de IRF, Gedik A, Meijer de A, Riet van 't E, Taxis K, Jansman FGA.
Identifying patients with metformin associated lactic acidosis in the emergency department.
Int J Clin Pharm. 2020; 42(5): 1286-1292

Loveren van FMAM, Berlo van – Laar van de IRF, Imholz ALT, Riet van 't E, Taxis K,
Jansman FGA.
Prevalence and follow-up of Potentially Inappropriate Medication and Potentially Omitted
Medication in older patients with cancer – the PIM POM study.
J. Geriatr Oncol. 2021; 12(1): 80-84

Berlo – van Laar van de IRF, Prins – Can I, Lange de AA, Taxis K, Jansman FGA.
Binding interactions with sevelamer and polystyrene sulfonate in vitro.
Pharmacol Res Perspect. 2021; Aug 9(4): e00834