

# **HOSPITAL ADMISSIONS RELATED TO MEDICATION (HARM)**

**EEN PROSPECTIEF, MULTICENTER ONDERZOEK NAAR  
GENEESMIDDEL GERELATEERDE ZIEKENHUISOPNAMES**

Eindrapport  
November 2006

## **medewerkers onderzoek**

### **projectleiders**

Dr. Patricia MLA van den Bemt, ziekenhuisapotheker/onderzoeker  
Prof. Dr. Toine CG Egberts, ziekenhuisapotheker/klinisch farmaco-epidemioloog

### **projectcoördinator**

Anne Leendertse, apotheker/clinical pharmacist

### **datamanagement en statistische analyse**

Mw. SV Belitser  
T Koenderink, B. Krieséls  
Dr. PC Souverein

### **stuurgroep**

Dr. HJM Beijer, apotheker WinAp  
Mw. A Bijl - van Hövell, beleidsmedewerker NPCF  
BH Graatsma, ziekenhuisapotheker Den Haag  
Prof. Dr. HJ Guchelaar, ziekenhuisapotheker Leiden  
Mw. DMC Hougardy, ziekenhuisapotheker i.o. Eindhoven  
Dr. FGA Jansman, ziekenhuisapotheker Zwolle  
Mw. CHM Kerskes, ziekenhuisapotheker Gorinchem  
Dr. SS Natsch, ziekenhuisapotheker Nijmegen  
Dr. EN van Roon, ziekenhuisapotheker/klinisch farmacoloog Leeuwarden

### **opdrachtgever en subsidieverlener**

Nederlandse Vereniging van Ziekenhuisapothekers (NVZA)  
Orde van Medisch Specialisten (OMS)

### **deelnemende ziekenhuizen**

Bovenij Ziekenhuis, Amsterdam  
Bronovo ziekenhuis, Den Haag  
Diakonessen Huis, Utrecht  
Erasmus Medisch Centrum, Rotterdam  
HAGA ziekenhuis, Den Haag  
Isala klinieken, Zwolle  
Langeland ziekenhuis, Zoetermeer  
Leids Universitair Medisch Centrum, Leiden  
Maxima Medisch Centrum, Veldhoven  
Medisch Centrum Alkmaar, Alkmaar  
Medisch Centrum Haaglanden, Den Haag  
Medisch Centrum Leeuwarden, Leeuwarden  
Onze Lieve Vrouwe Gasthuis, Amsterdam  
Reinier de Graaf Groep, Delft  
St Antonius ziekenhuis, Nieuwegein  
St Elisabeth Ziekenhuis, Tilburg  
Universitair Medisch Centrum Groningen, Groningen  
Universitair Medisch Centrum Utrecht, Utrecht  
VieCuri Medisch Centrum voor Noord-Limburg, Venlo  
Wilhelmina Ziekenhuis, Assen  
Zaans Medisch Centrum, Zaandam

## INHOUDSOPGAVE

<b>Samenvatting</b> .....	5
<b>Hoofdstuk 1 – Literatuur en achtergrond</b> .....	9
Inleiding .....	10
Methode.....	10
Resultaten .....	12
Discussie en conclusie .....	15
<b>Hoofdstuk 2 – Doelstelling HARM-onderzoek</b> .....	17
<b>Hoofdstuk 3 – Methode</b> .....	19
Inleiding .....	20
Omvang probleem .....	20
Kosten .....	25
Potentiële risicofactoren .....	26
<b>Hoofdstuk 4 – Resultaten</b> .....	29
Omvang probleem .....	30
Kosten .....	36
Potentiële risicofactoren .....	37
<b>Hoofdstuk 5 – Discussie</b> .....	41
Omvang probleem .....	42
Kosten .....	43
Potentiële risicofactoren .....	44
Sterktes en zwaktes .....	45
Vervolgonderzoek.....	47
<b>Hoofdstuk 6 – Aanbevelingen</b> .....	49
<b>Literatuur</b> .....	53
<b>Bijlagen</b> .....	63
Bijlage 1 – Overzicht literatuur.....	64
Bijlage 2 – Overzicht deelnemende ziekenhuizen .....	75
Bijlage 3 – Gedeelte van triggerlijst .....	76
Bijlage 4 – Eerste drie assen algoritme Kramer et al.....	78
Bijlage 5 – Algoritme Schumock et al. ....	79
Bijlage 6 – Classificatie medicatiefouten volgens NVZA.....	80

## SAMENVATTING

Gepubliceerde onderzoeken naar de frequentie van geneesmiddel gerelateerde ziekenhuisopnames laten sterk wisselende cijfers (0,1% tot 54%) zien en er zijn maar weinig gegevens beschikbaar met betrekking tot de Nederlandse situatie. Dit wasde aanleiding om de omvang van het probleem in Nederland te onderzoeken middels het HARM (Hospital Admissions Related to Medication) onderzoek. Daarnaast richtte het HARM-onderzoek zich op de kosten van potentieel vermijdbare ziekenhuisopnames en op het identificeren van risicofactoren voor dergelijke opnames.

Een prospectief, nested case-control onderzoek werd uitgevoerd in 21 verschillende ziekenhuizen verspreid over Nederland. In deze centra werden gedurende een periode van 40 dagen alle acute opnames gescreend, met uitzondering van psychiatrische patiënten, bevallingsgerelateerde opnames en patiënten jonger dan 18 jaar. Bij een reden van opname die in combinatie met het geneesmiddelgebruik op een “triggerlist” vermeld stond, werd de mogelijkheid van de relatie met het geneesmiddel overlegd met de behandelend arts. Indien de opname mogelijk geneesmiddel gerelateerd was, werden gegevens verzameld over de medische voorgeschiedenis en de medicatie van de patiënt. Bij iedere geneesmiddel gerelateerde opname werd een controle patient (gematched op leeftijd en geslacht) gezocht, die opgenomen was in dezelfde periode en in het zelfde ziekenhuis als de case patient.

De cases werden centraal beoordeeld door twee onafhankelijke personen op causaliteit en vermijdbaarheid. Bij verschillen in beoordeling werd consensus bereikt.

De frequentie van geneesmiddel gerelateerde ziekenhuisopnames was 2,4% van alle ziekenhuisopnames en 5,6% van de acute opnames. Van deze opnames werd 46% als potentieel vermijdbaar beoordeeld. Geextrapoleerd naar heel Nederland betekent dit 41.000 geneesmiddel gerelateerde ziekenhuisopnames, en 19.000 potentieel vermijdbare opnames per jaar. De geschatte kosten hiervan zijn ruim 85 miljoen euro per jaar.

Patiënten ouder dan 65 jaar hadden een tweemaal zo hoge frequentie van geneesmiddel gerelateerde opnames ten opzichte van patiënten jonger dan 65 jaar. Gastro-intestinale bloedingen, cardiovasculaire problemen, respiratoire aandoeningen, andere gastro-intestinale klachten en ontregelde diabetes mellitus waren de meest gevonden geneesmiddel gerelateerde opnames. De geneesmiddelen die de meeste problemen veroorzaakte waren trombocyt-aggregatieremmers, coumarines, NSAIDs, psycholeptica, antidiabetica en corticosteroïden.

Therapieontrouw, verminderde cognitie, verminderde nierfunctie, het niet zelfstandig wonen, meerdere aandoeningen in de medische voorgeschiedenis en polyfarmacie zijn geïdentificeerd als de belangrijkste onafhankelijke risicofactoren.

Het verdient aanbeveling om patiënten met deze kenmerken proactief te benaderen voor extra medicatiebegeleiding (bijvoorbeeld in de vorm van een periodieke medicatiereview, waarbij gekeken wordt naar bijwerkingen, ongewenste polyfarmacie, therapietrouw en effectiviteit). Gezamenlijke aanpak van de verschillende behandelaren is hier aan te bevelen. Daarnaast kan aanbevolen worden om informatie uit te wisselen tussen behandelaren en apothekers omtrent zaken als nierfunctie en comorbiditeiten, zodat de huidige medicatiebewaking met dit soort individuele patiëntfactoren uitgebreid kan worden.

De effectiviteit van dergelijke interventies en strategieën ten aanzien van het terugdringen van het aantal geneesmiddel gerelateerde ziekenhuisopnames dient nader onderzocht te worden.





# HOOFDSTUK 1

## LITERATUUR EN ACHTERGROND

## **inleiding**

Patiëntveiligheid in het algemeen en medicatieveiligheid in het bijzonder worden de laatste jaren als essentieel beschouwd binnen de gezondheidszorg. Aan dit besef heeft ondermeer het rapport 'To err is human' van het Institute of Medicine uit de VS toe bijgedragen [1]. Daarna is in Nederland de discussie verder op gang gekomen door het verschijnen van het rapport 'Hier werk je veilig of je werkt er niet' van Shell-topman Willems [2].

Tegelijkertijd moet geconstateerd worden, dat gegevens rondom patiëntveiligheid in Nederland schaars zijn. Veelal worden op basis van extrapolaties uit buitenlandse onderzoeken en rapporten uitspraken gedaan voor de Nederlandse situatie. Omdat de gezondheidszorg in Nederland op belangrijke punten anders georganiseerd is, is het de vraag of die extrapolaties valide zijn. Het is dus allereerst van belang om gegevens te krijgen over de huidige mate van patiëntveiligheid in Nederland. Daartoe is bijvoorbeeld vanuit NIVEL een grootschalig onderzoek naar medische fouten tijdens ziekenhuisopname opgezet [3], terwijl inmiddels al een tweetal dissertaties inzicht hebben gegeven in het optreden van medicatiefouten tijdens ziekenhuisopname [4,5].

Er is echter nog weinig onderzoek naar de frequentie van geneesmiddel gerelateerde ziekenhuisopnames in Nederland en de risicofactoren daarvoor. Ook hier geldt dat in het verleden vooral afgegaan is op extrapolaties van de buitenlandse literatuur.

Voor de meta-analyse van Beijer et al. [6] kreeg destijds de nodige aandacht van de (leken)pers: de extrapolatie leverde een getal van 90.000 vermijdbare ziekenhuisopnames per jaar in Nederland ten gevolge van geneesmiddel bijwerkingen.

Sinds het verschijnen van deze meta-analyse zijn talloze - wederom voornamelijk buitenlandse - onderzoeken verschenen. Probleem met alle onderzoeken is dat er grote verschillen zijn met betrekking tot de setting (hele ziekenhuis of specifieke afdelingen), wijze van berekening van de frequentie (met alle ziekenhuisopnamen of alleen de acute opnames als noemer), inclusiecriteria (inclusie van opnames die causaal zeker/waarschijnlijk gerelateerd zijn aan geneesmiddel of tevens inclusie van mogelijk causaal verband), definities (hoe causaliteit vastgesteld, hoe vermijdbaarheid vastgesteld, 'adverse drug reactions' versus 'adverse drug events') en onderzoeksmethode (hoe zijn de geneesmiddel gerelateerde opnames opgespoord, bijv. via databank onderzoek, via statusonderzoek, via vrijwillige rapportage).

Dit levert zeer uiteenlopende schattingen op van de frequentie van geneesmiddel gerelateerde ziekenhuisopnames, die moeilijk met elkaar vergelijkbaar zijn. Wij zullen dit in ons literatuuroverzicht illustreren, waarbij we - naast de studies uit de meta-analyse van Beijer et al. [6] tevens de daarna verschenen studies zullen betrekken.

## **methode**

Aanvullende literatuur is gezocht met behulp van Embase en Pubmed met de zoektermen 'hospitalisation', 'hospital admission', 'drug related problems' en 'adverse drug reactions'. Om de zoekresultaten verder in te perken zijn enkele exclusie criteria

gebruikt: 'drug abuse' en 'alcohol abuse'. Verder is er nog gebruikt gemaakt van 'limits' namelijk: publicatie datum vanaf april 2001 (studies voor die datum zijn gehaald uit de meta-analyse van Beijer et al. [6]), Engelse taal en onderzoek dat gedaan is bij mensen. De literatuurlijsten van de gevonden artikelen zijn vervolgens gescreend op eveneens relevante artikelen. Uitsluitend gepubliceerde onderzoeken zijn ingesloten (geen posterpresentaties, geen abstracts).

Dit leverde uiteindelijk 90 artikelen op, die vermeld staan in de tabel in bijlage 1 [7-96]. Van deze 90 artikelen, zijn er 17 geëxcludeerd vanwege redenen die vermeld staan in de tabel uit bijlage 1.

De resterende 73 onderzoeken zijn geanalyseerd op de volgende aspecten:

a. type geneesmiddel gerelateerd probleem

- adverse drug reaction (ADR): bijwerking, zoals gedefinieerd door de World Health Organization ('een reactie op een geneesmiddel welke schadelijk en onbedoeld is en die optreedt bij doseringen die normal gebruikt wordt als profylaxe, diagnose of therapie bij de behandeling van ziekten of voor modificatie van fysiologische functies' [97]). Dit sluit schade door medicatiefouten uit, dus bijwerkingen zijn per definitie niet vermijdbaar.
- adverse drug event (ADE): schade door geneesmiddelgebruik, zowel ten gevolge van bijwerkingen als ten gevolge van medicatiefouten. Een deel van de ADEs is potentieel vermijdbaar, namelijk dat deel dat het gevolg is van medicatiefouten.

Onderzoeken die hebben gekeken naar ziekenhuisopnames door ADEs sluiten dus beter aan bij het alles omvattende begrip 'geneesmiddel gerelateerd'.

Overigens is in de literatuur veel verwarring over deze termen. Een aantal auteurs acht ook bijwerkingen deels te vermijden, namelijk dat deel van de bijwerkingen dat 'voorspelbaar' is (type A reacties ofwel farmacologische bijwerkingen) [98].

Met de door ons gekozen indeling, houden we echter de door de Nederlandse Vereniging van Ziekenhuisapothekers (NVZA) gekozen classificering aan [99].

b. noemer gebruikt bij frequentie berekening (alleen bij onderzoeken die zijn uitgevoerd in een of meerdere ziekenhuizen als totaal hebben; zie ook c)

- alle ziekenhuisopnames
- acute opnames

c. type afdeling (voor onderzoeken die niet een heel ziekenhuis als setting hebben, zie ook b)

- interne geneeskunde
- cardiologie
- gastro-enterologie
- longen
- 'medical' (beschouwende specialismen)
- pediatrie (deze wel uitgesplitst naar alle opnames en acute opnames)
- pediatrie oncologie
- neonatologie
- psychiatrie
- geriatrie

d. afwijkende onderzoeksmethode

- databank-onderzoek of spontane rapportage: deze methoden geven een veel grotere mate van onderrapportage dan statusonderzoek (de methodiek die in de overige onderzoeken is gebruikt)
- selectie van polyfarmacie opnames of geneesmiddel gerelateerde problemen (de noemer wordt dan tot deze selectie beperkt): dit geeft een overschatting van de frequentie.

e. vermijdbaarheid

In een aantal onderzoeken met ADEs als teller, is ook gekeken welk percentage van de geneesmiddel gerelateerde ziekenhuisopnames potentieel vermijdbaar was.

Bij elke analysestap (a t/m d) zijn de frequenties van aldus vergelijkbare onderzoeken gemiddeld en is dat resultaat weergegeven. Bij analysestap e is dit ook gedaan voor het percentage vermijdbaarheid van de opnames, maar deze zijn ook per type onderzoek apart weergegeven.

## resultaten

Van de 73 geïnccludeerde artikelen, betroffen er 5 een combinatie van 2 (4x) of 3 (1x) onderzoeken. Op die manier zijn er 79 onderzoeken geanalyseerd. Van de 79 onderzoeken hebben er 32 naar ADRs gekeken en 47 naar ADEs. In tabel 1.1 is terug te vinden, hoeveel onderzoeken er gekeken hebben naar alle opnames, naar acute opnames, naar opnames op bepaalde afdelingen en welke onderzoeken afwijkende methodologie gebruikt hebben (databank onderzoek/vrijwillige rapportage of selectie noemer); dit verdeeld naar onderzoeken naar ADRs en ADEs.

*tabel 1.1: onderzoeken verdeeld naar setting/inclusie/onderzoeksmethode en naar ADR/ADE*

Onderzoeken	ADR	ADE	totaal
alle opnames	4	2	6
acute opnames	2	7	9
interne geneeskunde	12	17	29
cardiologie	1	0	1
gastro-enterologie	0	1	1
longen	0	1	1
beschouwend	0	1	1
kinderen - alle opnames	5	2	7
kinderen - acute opnames	1	1	2
kinderen - oncology	1	0	1
neonaten	1	0	1
psychiatrie	0	2	2
geriatrie	2	8	10
databank/vrijwillige rapportage	3	3	6
selectie noemer (polyfarmacie e.d.)	0	2	2
Totaal	32	47	79

### **invloed teller op frequentie geneesmiddel gerelateerde opnames**

De gemiddelde frequentie opnames bij onderzoeken die naar ADRs hebben gekeken, is 4,8%. Deze frequentie is bij ADE-onderzoeken 10,8%. Het grotere percentage is logisch, gezien het feit dat bij ADEs behalve bijwerkingen (ADR's) ook schade door medicatiefouten wordt meegenomen.

### **invloed noemer op frequentie geneesmiddel gerelateerde opnames**

De gemiddelde frequentie is bepaald voor onderzoeken die gekeken hebben naar alle ziekenhuisopnames als noemer en voor onderzoeken die gekeken hebben naar acute opnames als noemer. Dit is separaat uitgevoerd voor ADRs en ADEs als teller. In tabel 1.2 staan de resultaten hiervan.

*Tabel 1.2: frequentie met ADR/ADE als teller en alle opnames/acute opnames als noemer*

ADR	gemiddelde frequentie	aantal onderzoeken	ADE	gemiddelde frequentie	aantal onderzoeken
alle opnames	3,2	4		4,9	2
acute opnames	1,8	2		6,7	7

Wordt dus gekeken naar de 'beste' teller (ADEs), dan kan gesteld worden dat de frequentie van geneesmiddel gerelateerde ziekenhuisopnames groter is bij onderzoeken die acute opnames als noemer gebruiken.

### **invloed type afdeling op frequentie geneesmiddel gerelateerde opnames**

Gemiddelde frequenties zijn ook bepaald voor onderzoeken die niet gekeken hebben naar alle (spoed)opnames, maar slechts op een bepaalde afdeling (of enkele afdelingen). Wederom is dit separaat uitgevoerd voor ADRs en ADEs als teller. Tabel 1.3 geeft de resultaten weer (waarbij indien slechts 1 studie beschikbaar was natuurlijk geen gemiddelde bepaald is, maar de frequentie uit die studie is weergegeven).

*Tabel 1.3: frequentie van onderzoeken met als setting één (of enkele) afdeling(en) met ADR/ADE als teller*

	ADR		ADE	
	gemiddelde frequentie	aantal onderzoeken	gemiddelde frequentie	Aantal onderzoeken
Interne geneeskunde	4,0	4	9,3	17
Gastro-enterologie	-	-	7,9	1
Cardiologie	11,5	1	-	-
Longen	-	-	3,8	1
Beschouwend	-	-	7,2	1
Kinderen - alle opnames	2,2	5	5,7	2
Kinderen – acute opnames	0,9	1	4,3	1
Kinderen – oncologie	22,0	1	-	-
Neonaten	0,2	1	-	-
Psychiatrie	-	-	33,7	2
Geriatric	20,8	2	20,6	8

Kijken we weer naar ADEs als teller, dan is te zien dat in onderzoeken die zich beperken tot 1 type afdeling in het algemeen veel hogere frequenties van geneesmiddel gerelateerde ziekenhuisopnames gevonden worden. Bij ouderen en psychiatrische patiënten loopt dit het hoogst op.

### **invloed van onderzoeksmethode op frequentie geneesmiddel gerelateerde opnames**

Een aantal onderzoeken maakt gebruik van afwijkende methoden om de geneesmiddel gerelateerde ziekenhuisopnames op te sporen (namelijk via databank onderzoek of via vrijwillige rapportage). Daarnaast zijn er onderzoeken die een selectie van de populatie toepassen die de kans op het vinden van geneesmiddel gerelateerde problemen sterk vergroot (bijvoorbeeld door alleen patiënten met polyfarmacie te includeren). Deze onderzoeken zijn ook apart geanalyseerd, wederom onderverdeeld naar ADRs en ADEs als teller. De resultaten hiervan staan in tabel 1.4.

*Tabel 1.4: frequentie van onderzoeken met afwijkende onderzoeksmethode met ADR/ADE als teller*

ADR	gemiddelde frequentie	aantal onderzoeken	ADE	gemiddelde frequentie	aantal onderzoeken
databank/vrijwillige rapportage	0,9	3		0,5	3
selectie noemer	-	-		13,1	2

Onderzoeken met een afwijkende methode om geneesmiddel gerelateerde ziekenhuisopnames (ADEs) op te sporen laten zeer lage frequenties zien, terwijl de

frequenties bij voorselectie van de onderzoekspopulatie, zoals te verwachten, juist groter zijn.

### vermijdbaarheid

Het gemiddeld percentage vermijdbaarheid van alle onderzoeken die daar naar gekeken hebben is 50,5%. De helft van de geneesmiddel gerelateerde opnames in die onderzoeken wordt dus beoordeeld als vermijdbaar.

Splitsen we dit uit naar type onderzoek, dan ontstaat het beeld zoals in tabel 1.5.

Tabel 1.5: *gemiddeld % vermijdbaarheid per type onderzoek*

type onderzoek	gemiddeld % vermijdbaarheid	aantal onderzoeken
alle opnames	72	1
acute opnames	59	5
interne geneeskunde	48	7
gastro-enterologie	23	1
longen	17	1
beschouwend	47	1
kinderen - alle opnames	55	1
kinderen – acute opnames	47	1
geriatrie	80	1
databank/vrijwillige rapportage	43	2

Gemiddelden waren alleen goed te berekenen bij onderzoeken die keken naar acute opnames en interne geneeskunde. Bij die gemiddelden zien we een consistent beeld van het percentage vermijdbaarheid: rond de 50%.

### discussie en conclusie

De literatuurstudie laat zien dat de onderzoeken naar geneesmiddel gerelateerde ziekenhuisopnames sterk verschillen in hun keuze van onderzoeksmethode, setting, onderzoekspopulatie en keuze voor de noemer bij de frequentie berekening. Dit leidt er toe dat de schattingen van de frequenties van geneesmiddel gerelateerde opnames sterk uiteenlopen. Indien alle onderzoeken gecombineerd worden, vinden we een gemiddeld percentage opnames van 8,4% met een range van 0,1-54%. Bij onderzoeken naar ADEs worden hogere frequenties gemeten dan bij onderzoeken naar ADRs. Het is aan te bevelen dat onderzoeken naar geneesmiddel gerelateerde ziekenhuisopnames gebruik maken van de meer omvattende term ADE als definitie voor geneesmiddel gerelateerd. Kijken we dan naar die ADE onderzoeken, dan zien we dat de keuze voor de noemer acute opnames leidt tot hogere frequenties van

opnames. Hetzelfde geldt voor beperking tot één type afdeling en voorselectie van de patiënten. Van de onderzoeksmethode kan gezegd worden dat (retro- of prospectieve) screening van statussen leidt tot veel hogere frequenties dan de methoden databankonderzoek of vrijwillige rapportage. De meeste onderzoeken maken ook gebruik van die statusmethode.

In de meta-analyse van Beijer et al. [6] wordt wel gecorrigeerd voor omvang van het onderzoek en wordt tevens gekeken naar de oudere versus de jongere populatie, maar met keuze van de teller (ADRs of ADEs) en noemer (alle opnames, acute opnames, type afdeling) wordt geen rekening gehouden. Het niet rekening houden met de noemer, leidt tot overschatting van het percentage geneesmiddel gerelateerde ziekenhuisopnames. Of dit geheel gecompenseerd wordt door het niet rekening houden met de teller (eigenlijk alleen onderzoeken naar ADEs insluiten, dus frequentie wordt 'verdund' door ADR-onderzoeken), is niet geheel duidelijk. Feit is wel dat de extrapolaties naar de Nederlandse situatie op basis van de meta-analyse van Beijer et al. eigenlijk niet valide zijn.

Op basis van onze in- en exclusiecriteria van deze literatuurstudie zijn alleen gepubliceerde onderzoeken ingesloten. Hierdoor is het recent verschenen rapport van IPCI over hun onderzoek naar geneesmiddel gerelateerde ziekenhuisopnames buiten beschouwing gebleven [100]. Het betreft een onderzoek, waarbij geneesmiddel gerelateerde ziekenhuisopnames opgespoord zijn vanuit het elektronisch medisch dossier van 27 huisartspraktijken. In dit onderzoek is - na standaardisatie voor verzekeringsvorm - een percentage van 5% gevonden (met noemer acute opnames) en 2,6% (met noemer alle opnames), waarvan 34% vermijdbaar werd geacht. Extrapolatie naar Nederland levert met deze gegevens op, dat ruim 12.000 opnames in 2003 vermijdbaar geweest zouden zijn. Dit rapport laat zien dat de extrapolatie vanuit de meta-analyse van Beijer et al. (90.000 vermijdbare opnames per jaar) inderdaad waarschijnlijk te hoog was.



## HOOFDSTUK 2

### DOELSTELLING HARM ONDERZOEK

## **aanleiding HARM onderzoek**

De aanleiding voor het HARM onderzoek, wordt uit de in hoofdstuk 1 beschreven literatuurstudie direct duidelijk. Nederlands onderzoek naar geneesmiddel gerelateerde ziekenhuisopnames ontbreekt grotendeels. Het enige grootschalige Nederlandse onderzoek van IPCI [100] is retrospectief (het kijkt naar reeds vastgelegde gegevens) van karakter. Andere Nederlandse onderzoeken hebben slechts naar een beperkte populatie patiënten gekeken en waren zeer klein van omvang.

De buitenlandse studies zijn ook grotendeels retrospectief van karakter, betreffen vaak maar één ziekenhuis en kijken niet gestructureerd naar mogelijke risicofactoren voor (vermijdbare) geneesmiddel gerelateerde ziekenhuisopnames. Om betrouwbare gegevens voor Nederland te krijgen, is het HARM onderzoek opgezet, waarbij voor een prospectieve, multicenter (met regionale spreiding van de ziekenhuizen over Nederland en met spreiding naar type ziekenhuis) opzet is gekozen.

## **doelstellingen**

Primaire doelstelling van het HARM onderzoek is het in kaart brengen van de omvang van de problematiek van geneesmiddel gerelateerde ziekenhuisopnames in Nederland, met de nadruk op potentieel vermijdbare opnames. Voor het vaststellen van geneesmiddel gerelateerde ziekenhuisopnames, zal daarbij worden uitgegaan van ADEs (dus schade door bijwerkingen en door medicatiefouten).

De omvang zal uitgedrukt worden in het percentage van alle ziekenhuisopnames dat geneesmiddel gerelateerd is, alsmede het percentage van de acute opnames dat geneesmiddel gerelateerd is.

Tevens zal hierbij gekeken worden naar de typen geneesmiddel gerelateerde problemen alsmede de geneesmiddel(groep)en die hierbij betrokken zijn.

Secundair worden in het onderzoek potentiële risicofactoren voor de vermijdbare ziekenhuisopnames in kaart gebracht, alsmede de kosten die gepaard gaan met geneesmiddel gerelateerde ziekenhuisopnames. Behalve de kosten zal ook de afloop van de geneesmiddel gerelateerde opname in kaart worden gebracht (herstel patiënt, restschade, overlijden).

Vanuit de geïdentificeerde risicofactoren zullen aanbevelingen worden gedaan om het aantal geneesmiddel gerelateerde ziekenhuisopnames te verminderen.

## HOOFDSTUK 3

### METHODE

## **inleiding**

De onderzoeksopzet is uitgesplitst naar de drie vraagstellingen (omvang probleem inclusief vermijdbaarheid en leeftijd/geslacht-verdeling en type schade/veroorzakende geneesmiddelen, kosten, potentiële risicofactoren), zoals in hoofdstuk 2 onder doelstelling aangegeven.

## **omvang probleem**

### **onderzoeksdesign**

Om de vraagstelling te beantwoorden wordt een prospectief, multicenter follow-up onderzoek opgezet. Het onderzoek is medisch ethisch getoetst door Medisch-Ethische Toetsing Onderzoek Patiënten en Proefpersonen (METOPP).

### **onderzoekssetting**

Het onderzoek wordt uitgevoerd in 21 Nederlandse ziekenhuizen die geografisch gespreid zijn. Daarnaast vindt spreiding plaats naar type kliniek: 4 academische centra, 10 topklinische ziekenhuizen en 7 algemene ziekenhuizen. In bijlage 2 staan de deelnemende ziekenhuizen vermeld, onderverdeeld naar type ziekenhuis. De ziekenhuizen zijn gelijkmatig over Nederland verspreid, met een nadruk op de randstad (in verband met bevolkingsdichtheid). Psychiatrische ziekenhuizen of afdelingen van de deelnemende centra, maakten geen deel uit van de onderzoekssetting.

### **onderzoekspopulatie**

Alle patiënten opgenomen in het ziekenhuis, met uitzondering van kraamvrouwen en kinderen (< 18 jaar), vormen de bronpopulatie. Voor de screening van geneesmiddel gerelateerde opnames is binnen deze bronpopulatie uitgegaan van de acute opnames (dat wil zeggen de niet-geplande opnames).

### **definitie geneesmiddel gerelateerde ziekenhuisopname**

Een geneesmiddel gerelateerde ziekenhuisopname wordt gedefinieerd als een ziekenhuisopname veroorzaakt door een 'adverse drug event', dat wil zeggen door of een bijwerking (volgens de definitie van de WHO [97]; zie pagina 11) of door een medicatiefout (volgens de definitie van de NVZA classificatie [99]: medicatiefouten zijn gebeurtenissen die te voorkomen zijn en die kunnen leiden tot suboptimaal gebruik van het geneesmiddel of tot schade bij de patiënt, bij toediening van dit geneesmiddel door professionals of bij gebruik door de patiënt zelf). Bij opnames door medicatiefouten, hebben die medicatiefouten per definitie tot schade bij de patiënt geleid (aangezien er een ziekenhuisopname nodig was). Vanzelfsprekend kunnen ook meerdere bijwerkingen of medicatiefouten ten grondslag liggen aan de ziekenhuisopname. Suicide pogingen worden uitgesloten.

## **dataverzameling**

Gedurende een tijdsperiode van 40 meetdagen (zie 'groeps-grootte berekening' bij de paragraaf 'potentiële risicofactoren') worden alle acute opnames gescreend door een onderzoeker aan de hand van een zogenaamde 'triggerlijst' (zie bijlage 3; deze lijst bevat diagnoses/symptomen die mogelijk geneesmiddel gerelateerd kunnen zijn). Hiermee worden de opnames geclassificeerd als 'mogelijk geneesmiddel gerelateerd' of 'zeker niet geneesmiddel gerelateerd'. Van de mogelijk geneesmiddel gerelateerde ziekenhuisopnames wordt het medisch dossier geraadpleegd. Indien hierin wordt aangegeven dat de reden van opname geneesmiddel gerelateerd is, kan de patiënt worden geïncludeerd in het onderzoek. In andere gevallen overlegt de onderzoeker met de behandelend arts. Als de behandelaar na dit overleg een relatie tot het geneesmiddel mogelijk acht, worden de opnames eveneens ingesloten in het onderzoek. Is de diagnose nog niet duidelijk, dan wordt de patiënt vervolgd tot aan ontslag en wordt de patiënt – afhankelijk van de definitieve diagnose – alsnog ingesloten of geëxcludeerd. Alle andere opnames worden geëxcludeerd. De aldus ingesloten patiënten wordt 'informed consent' gevraagd; de patiënten die niet willen deelnemen aan het onderzoek worden uitgesloten.

Alle ingesloten opnames worden gevolgd tot moment van ontslag. Bij ontslag worden de patiënten waarbij de diagnose veranderd is in 'niet geneesmiddel gerelateerd' alsnog uitgesloten.

Van de uiteindelijk definitief ingesloten patiënten worden de volgende gegevens verzameld:

- *patiëntgegevens (uit het medisch dossier en eventueel navraag patiënt)*  
leeftijd, geslacht, reden van opname en verdacht geneesmiddel, comorbiditeiten, roken/alcoholgebruik, woonsituatie (zelfstandig, thuis met aanvullende verzorging of verpleging, verzorgingshuis, verpleeghuis), cognitie, aantal behandelaars in het jaar voorafgaand aan de opname, eerdere opname (in de 12 maanden voorafgaand aan deze opname), afloop (volledig herstel, restschade, overlijden).
- *medicatiegegevens (uit de medicatiehistorie bij de openbare apotheek)*  
geneesmiddelen gebruikt in de 12 maanden voorafgaand aan de opname, allergieën; bij één op de vijf medicatiehistories wordt deze op basis van een gesprek met de patiënt getoetst in relatie tot de daadwerkelijk door de patiënt gebruikte medicatie (ter validatie medicatiehistorie als 'gouden standaard')
- *laboratoriumgegevens (ziekenhuislaboratorium en/of huisartsenlaboratorium)*  
historie van klinisch-chemische en klinisch-farmaceutische bepalingen in de 12 maanden voorafgaand aan de opname
- *kostenaspect*  
opnameduur op gewone verpleegafdeling, opnameduur op intensive care, kosten in rekening gebracht per opname (volgens DBC systematiek).

Tenslotte worden enkele algemene kenmerken van de ziekenhuizen in kaart gebracht:

- aantal bedden
- totaal aantal ziekenhuisopnames in de meetperiode, onderverdeeld naar geplande (electieve) opnames en acute opnames. Daarnaast onderverdeeld naar leeftijd en geslacht.

### **centrale beoordeling en classificatie**

Alle door de onderzoekers verzamelde geneesmiddel gerelateerde ziekenhuisopnames worden door een apotheker/clinical pharmacist en een ziekenhuisapotheker onafhankelijk van elkaar beoordeeld en geclassificeerd. Daarin worden de volgende aspecten bekeken:

- causaal verband tussen het verdachte geneesmiddel (of geneesmiddelen) en de ziekenhuisopname (zie 'causaal verband')
- potentiële vermijdbaarheid (zie 'vermijdbaarheid')
- indien vermijdbaar, classificatie van de onderliggende medicatiefouten (zie 'classificatie medicatiefouten').

Na de onafhankelijke beoordeling komen de beide apothekers bijeen om consensus te bereiken ten aanzien van de discrepanties in de beoordeling. In die gevallen waar geen consensus bereikt kan worden, wordt het oordeel van een derde apotheker gevraagd dat als bindend wordt beschouwd.

### **causaal verband**

Het causaal verband tussen verdacht geneesmiddel en de ADE die tot opname heeft geleid, wordt vastgesteld met behulp van de eerste drie assen uit het algoritme van Kramer et al. [101]. Deze drie assen stellen de volgende vragen (zie bijlage 4):

1. Is het klinisch veranderd beeld een bekende bijwerking van het betreffende geneesmiddel? (mogelijke scores: -1, 0, +1)
2. Zijn er andere oorzaken die het klinisch veranderd beeld kunnen verklaren? (mogelijke scores: -1, 0, +1, +2)
3. Past de tijdsrelatie bij de betreffende bijwerking en het geneesmiddel? (mogelijke scores: -2, 0, +1)

De subscores van de drie assen worden opgeteld tot een totaalscore, die de volgende klassen kent:

- waarschijnlijk causaal verband: totaalscore +4
- mogelijk causaal verband: totaalscore 0 t/m 3
- onwaarschijnlijk causaal verband: totaalscore -4 t/m -1.

De ziekenhuisopnames waarbij na consensus een onwaarschijnlijk causaal verband werd vastgesteld, zijn alsnog geëxcludeerd.

Door de combinatie van beoordeling door de hoofdbehandelaar in het betreffende ziekenhuis en de centrale beoordeling, worden met een zo groot mogelijke mate van zekerheid die ziekenhuisopnames ingesloten die ook daadwerkelijk geneesmiddel gerelateerd zijn.

### **vermijdbaarheid**

Voor de beoordeling van de vermijdbaarheid wordt het algoritme van Schumock et al. gebruikt [102]. In bijlage 5 is dit algoritme weergegeven. Dit algoritme bepaalt of er sprake is van een voorschrijffout (en welke subklasse van de voorschrijffout heeft plaatsgevonden). Als een voorschrijffout is opgetreden bij het geneesmiddel dat in causaal verband staat met de ziekenhuisopname (zie vorige paragraaf), dan wordt de opname als vermijdbaar geclassificeerd.

Aanvullend aan het algoritme van Shumock et al. wordt ook nog beoordeeld of er afleverfouten of toedienfouten (inclusief therapie ontrouw) hebben plaatsgevonden. Voor de bepaling van therapie ontrouw wordt afgegaan op de informatie verzameld door de onderzoeker en op de zogenaamde refill-rate, berekend uit de medicatiehistorie. De refill-rate wordt gedefinieerd als de theoretische gebruiksduur gedeeld door de tijdperiode tussen afleveringen (als maat voor de praktische gebruiksduur). Deze is alleen berekend voor chronische, orale medicatie en alleen bij minimaal 3 afleveringen van een middel en bij een eenduidige dosering (dus niet bij 'zonodig', 'volgens trombosedienst' etc.). Bij een refill-rate  $< 0,8$  of  $> 1,2$  wordt de patiënt beschouwd als therapie ontrouw. Ook opnames veroorzaakt door afleverfouten en toedienfouten worden als vermijdbaar geclassificeerd.

Deze methode wordt in de literatuur ook vaak gebruikt en in het algemeen komt men in de literatuur ook de term 'vermijdbaarheid' tegen. Strikt genomen kan nooit met zekerheid gezegd worden of een opname ook daadwerkelijk vermijdbaar geweest zou zijn, omdat dit van meer factoren afhangt dan tijdens de centrale beoordeling meegenomen kunnen worden (individuele patiëntfactoren). Daarom spreken we liever van potentiële vermijdbaarheid en kan overal in dit rapport waar 'vermijdbaarheid' staat, 'potentiële vermijdbaarheid' gelezen worden.

### **classificatie medicatiefouten**

Onder vermijdbaarheid staat al vermeld, dat de medicatiefouten onderverdeeld worden in de hoofdklassen voorschrijffouten, afleverfouten en toedienfouten. De verdere subclassificatie gebeurt op basis van het classificatiesysteem van de NVZA [99]. In bijlage 6 staan deze subklassen vermeld.

### **dataverwerking en -validatie**

Alle gegevens worden verzameld op papieren case report forms, die aangevuld worden met uitdraaien van de medicatiehistorie en van de laboratoriumwaarden. Daarna worden de gegevens ingevoerd in het elektronische case report form in MS Access 1997 of 2000 (afhankelijk van de lokale automatisering in de deelnemende ziekenhuizen).

De geanonimiseerde case report forms met geanonimiseerde bijlagen worden centraal verzameld, net als de ingevulde databanken.

Centraal worden de databanken gevalideerd. Hiertoe worden de volgende checks uitgevoerd:

- missing values: getracht wordt deze alsnog zoveel mogelijk in te vullen.
- uitbijters: duidelijk niet kloppende waarden voor bijvoorbeeld leeftijd of laboratoriumwaarden

- dubbele invoer van cases
- controle op codering aandoening en zonodig toevoeging codering
- steekproefsgewijs: complete check juiste invoer vanaf de case report forms naar de databank.

### data analyse

Voor de groeps-grootte berekening wordt verwezen naar de paragraaf 'potentiële risicofactoren').

Berekeningen voor dit onderdeel zijn uitgevoerd met MS Excel 2000 en SPSS vs. 11.0.

De frequentie geneesmiddel gerelateerde ziekenhuisopnames is berekend door het aantal gevonden geneesmiddel gerelateerde ziekenhuisopnames te delen door het totaal aantal ziekenhuisopnames (exclusief kraamvrouwen en kinderen).

Dus:

$$\frac{n=1}{\sum \text{Aantal geneesmiddel gerelateerde ziekenhuisopnames in meetperiode}} \\ n=21$$

$$\frac{n=1}{\sum \text{Totaal aantal ziekenhuisopnames in meetperiode}} \\ n=21$$

Ditzelfde is herhaald, maar dan met acute opnames als noemer. Aan de hand van de landelijke opnamegegevens uit 2003 zullen deze frequenties geëxtrapoleerd worden naar de Nederlandse situatie.

Het percentage vermijdbaarheid is bepaald door de als vermijdbaar beoordeelde geneesmiddel gerelateerde opnames te delen door het totaal aantal geneesmiddel gerelateerde opnames.

De leeftijd- en geslacht verdeling van de (vermijdbare) geneesmiddel gerelateerde opnames wordt vergeleken met die van alle ziekenhuisopnames op de gemeten dagen in de verschillende centra.

Tenslotte zijn frequentietabellen gemaakt van geneesmiddelgroepen betrokken bij de geneesmiddel gerelateerde opnames, van de redenen van geneesmiddel gerelateerde opnames (dus eigenlijk de ADE) en van de afloop.



## kosten

### inleiding

In de vorige paragraaf is al beschreven welke data verzameld zijn om de kosten in kaart te kunnen brengen (aantal dagen verpleegafdeling, aantal dagen intensive care, daadwerkelijk in rekening gebrachte kosten via DBC). Daarnaast is uitgegaan van kosten voor SEH bezoek voor alle geneesmiddel gerelateerde opnames.

### data analyse

Uitsluitend de directe kosten worden in kaart gebracht. Indirecte kosten zoals kosten voor arbeidsverlies worden niet meegenomen.

De kosten worden op twee manieren berekend:

- via benaderingsmethode

Hierbij worden het gemiddeld aantal verpleegdagen op een gewone afdeling en het gemiddeld aantal verpleegdagen op de intensive care bepaald van de vermijdbare geneesmiddel gerelateerde opnames. Vervolgens wordt de prijs van een vermijdbare geneesmiddel gerelateerde opname berekend aan de hand van de volgende standaard verpleegprijzen [103]:

- verpleegdag gewone afdeling algemeen/topklinisch ziekenhuis: 337 euro
- verpleegdag gewone afdeling academisch ziekenhuis: 476 euro
- verpleegdag intensive care: 1684 euro
- SEH-bezoek: 139 euro.

Verder wordt uitgegaan van de landelijke gegevens voor verpleegdagen in academische versus algemene ziekenhuizen: 84% van de ligdagen in algemene ziekenhuizen en 16% in algemene ziekenhuizen (de prijs voor verpleegdagen op een gewone afdeling wordt hiermee gefactoriseerd; zie formule).

De volgende formule wordt hiervoor gebruikt.

$$\text{prijs geneesmiddel gerelateerde opname} = 139 + (\text{gemiddeld aantal verpleegdagen gewone afdeling} \times ((0.84 \times 337) + (0.16 \times 476))) + (\text{gemiddeld aantal verpleegdagen intensive care} \times 1684).$$

Dit wordt voor de vermijdbare geneesmiddel gerelateerde ziekenhuisopnames gedaan.

Tevens kunnen aan de hand van de naar Nederland geëxtrapoleerde frequentie van vermijdbare geneesmiddel gerelateerde ziekenhuisopnames, de kosten voor Nederland in kaart gebracht worden.

- DBC methode

De daadwerkelijk door de ziekenhuizen gedeclareerde kosten zullen ook in kaart gebracht worden. Dit geeft een beter beeld van de verrichtingen die nog extra verricht zijn. Hiervoor worden van alle geneesmiddel gerelateerde opnames de toegekende DBC met DBC-prijs en toeslagen en verrekeningen worden verzameld.

## potentiële risicofactoren

### onderzoeksdesign

Voor het beantwoorden van deze vraag, wordt een multicenter, nested case-control design met follow-up gebruikt, waarbij gebruik gemaakt wordt van de gegevens verzameld in het eerste deelonderzoek ('omvang probleem').

### sampling cases en controles

Cases worden gedefinieerd als patiënten die opgenomen worden vanwege een potentieel vermijdbaar geneesmiddel gerelateerd probleem. Controles zijn patiënten van dezelfde leeftijd en geslacht die in dezelfde periode opgenomen worden voor een electieve ingreep. Voor elke case wordt 1 controle gezocht. De controles moeten net als de cases 'informed consent' geven.

### determinanten

Als potentiële risicofactoren (determinanten), waarvan de relatie met geneesmiddel gerelateerde ziekenhuisopnames wordt onderzocht, gelden:

- patiënt gerelateerde factoren  
therapie ontrouw (een patiënt is therapie ontrouw genoemd als hij een refill-rate had van  $<0,8$  of  $>1,2$  bij één van de chronische orale geneesmiddelen uit de actuele medicatiehistorie), nierfunctie (aan de hand van creatinine waarden uit de laboratoriumgegevens), aantal comorbiditeiten (gecategoriseerd), cognitie, woonsituatie (gecategoriseerd), aantal ziekenhuisopnames in jaar voorafgaand aan deze opname
- geneesmiddel gerelateerde factoren  
polyfarmacie (gedefinieerd als het gebruik van 5 of meer orale geneesmiddelen), geneesmiddelgroep (ingedeeld naar ATC (Anatomical Therapeutic Chemical) code)
- behandelaar gerelateerde factoren  
aantal behandelaars in het jaar voorafgaand aan deze opname.

### groepsgrootte berekening

Indien uitgegaan wordt van 1250 opnames per maand voor een ziekenhuis van 500 bedden en een percentage van 5% geneesmiddel gerelateerde ziekenhuisopnames, dan zouden per centrum 60 geneesmiddel gerelateerde ziekenhuisopnames per maand vastgesteld kunnen worden. Op basis van de literatuur zou 50% hiervan vermijdbaar zijn, zodat er 30 vermijdbare opnames per ziekenhuis per maand gevonden worden. Voor 21 centra levert dit dus in 1 maand tijd 630 cases en 630 controles op, ofwel een groepsgrootte van 1260 patiënten. Met een dergelijke groepsgrootte is het mogelijk om in een case control onderzoek een odds ratio van 1,2 te vinden bij een uitgangsprevalentie (bij de controles) van de risicofactor van 20% (met een  $\alpha=0,05$  en  $\text{power}=0,8$ ). Rekening houdend met mogelijk tegenvallende percentages cases, wordt gekozen voor een meetperiode van 40

dagen. Na die 40 dagen wordt gestopt met meten, ongeacht of het exact gewenste aantal cases en controles bereikt is.

### **data analyse**

Statistische analyse vindt plaats met SPSS versie. 11.0.

Voor de analyse van potentiële risicofactoren wordt gebruik gemaakt van univariate conditionele logistische regressie, waarbij cases en controles ook nog gematched worden op centrum. De determinanten die op die manier geïdentificeerd worden als statistisch significant gerelateerd aan het risico op een vermijdbare geneesmiddel gerelateerde ziekenhuisopname zullen met multiële conditionele logistische regressie geanalyseerd worden (via stepwise forward methode).

De risico's worden uitgedrukt als hazard ratios (HR) met bijbehorende 95% betrouwbaarheidsintervallen.



## **HOOFDSTUK 4**

### **RESULTATEN**

## omvang probleem

### frequentie en vermijdbaarheid

Van 17 september 2005 tot en met 13 juni 2006 zijn in 21 verschillende ziekenhuizen bijna 30.000 ziekenhuisopnames bekeken. Iets minder dan de helft van deze opnames betroffen acute opnames. In totaal werden 12.793 acute ziekenhuisopnames onderzocht.

Het grootste aantal opnames werd gezien in de topklinische ziekenhuizen: 18.166. In de academische centra werden de minste acute opnames gescreend.

In totaal werden er na beoordeling 714 geneesmiddelgerelateerde opnames gevonden. Dit betekent een frequentie van 2,4% van alle ziekenhuisopnames en 5,6% van de acute ziekenhuisopnames. Na beoordeling bleek 46% van deze opnames potentieel vermijdbaar te zijn. In de verschillende typen ziekenhuizen zit een kleine variatie in de frequentie, zie tabel 4.1. In één academisch ziekenhuis kon geen onderscheid gemaakt worden in acute of geplande opnames, zodat de frequentie van 5,6% berekend is zonder dit ene ziekenhuis.

Tabel 4.1: Frequentie van het aantal geneesmiddel gerelateerde ziekenhuisopnames per type ziekenhuis

Type ziekenhuis	HARM	Totaal opnames	Acute opnames	Frequentie totaal	Frequentie acuut	Aandeel potentieel vermijdbaar
Academisch	76	3361	807	2,3%	7,9%	42%
Top klinisch	431	18166	7754	2,4%	5,6%	48%
Algemeen	207	8325	4232	2,5%	4,9%	46%
<b>Totaal</b>	<b>714</b>	<b>29852</b>	<b>12793</b>	<b>2,4%</b>	<b>5,6%</b>	<b>46%</b>

In totaal 72 patiënten wilden niet meewerken aan het onderzoek en gaven geen toestemming voor het gebruik van hun medische gegevens.

### patiëntkenmerken en opnamegegevens

#### leeftijd en geslacht

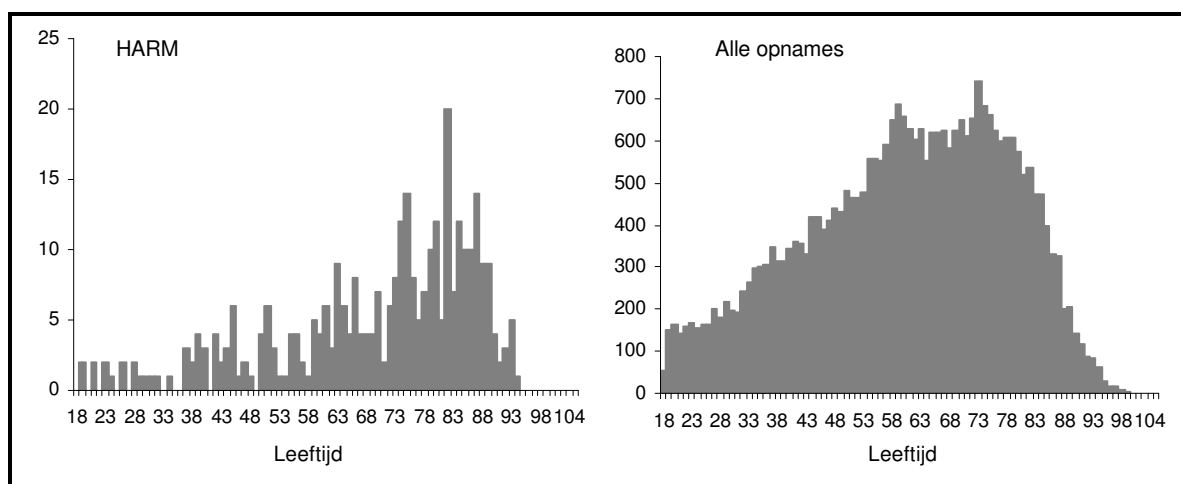
Evenveel mannen als vrouwen werden gevonden met een geneesmiddel gerelateerde ziekenhuisopname (zie tabel 4.2).

Tabel 4.2: verdeling mannen en vrouwen

	Alle Opnames	HARM
Mannen	48%	50%
Vrouwen	52%	50%

De gemiddelde leeftijd van de geneesmiddelgerelateerde ziekenhuisopnames was significant hoger dan die van alle opgenomen patiënten. Van de vermijdbare geneesmiddelgerelateerde ziekenhuisopnames was deze 70 jaar in tegenstelling tot 62 jaar gemiddeld voor de acute opnames (figuur 4.1)

Figuur 4.1: Leeftijdsverdeling van alle ziekenhuisopnames en de geneesmiddel gerelateerde ziekenhuisopnames



Bij de oudere patiënten werden meer geneesmiddel gerelateerde diagnoses gesteld dan bij patiënten onder de 65 jaar. Ook werden deze vaker als potentieel vermijdbaar beoordeeld (zie tabel 4.3).

Tabel 4.3: Verdeling geneesmiddel gerelateerde opnames ouderen t.o.v. jongeren

	Tot 65 jaar oud	65 jaar en ouder
Alle opnames	17464	13838
Acute opnames	7049	7250
Aantal HARM	270	444
Frequentie van acute opnames	3,8%	6,1%
Aandeel potentieel vermijdbaar	39%	51%

### *opnemend specialisme*

De helft van de patiënten met een geneesmiddelgerelateerde reden van opname werd opgenomen door een internist. Andere patiënten kwamen terecht op de afdelingen cardiologie (14%), longziekten (6%) en maag-, darm- en leverziekten (9%).

### *ligdagen*

De gemiddelde ligduur van de vermijdbare geneesmiddel gerelateerde ziekenhuisopnames was in dit onderzoek 11,2 dagen, terwijl het landelijk gemiddelde 5,6 dagen is. (bron cbs).

Tijdens hun verblijf werden 24 patiënten met een vermijdbare geneesmiddel gerelateerde ziekenhuisopname ook op de Intensive Care afdeling verpleegd. In totaal ging dit om 82 dagen met een minimum verblijf van 1 dag en een maximum verblijf van 15 dagen.

### *afloop*

De meeste patiënten herstelden geheel tijdens hun geneesmiddel gerelateerde ziekenhuisopname. Maar bijna 7% van de patiënten met een vermijdbare geneesmiddelgerelateerde ziekenhuisopname kwam te overlijden (zie tabel 4.4).

Tabel 4.4: Afloop van geneesmiddel gerelateerde ziekenhuisopnames

	Hersteld	Restschade	Overleden	Onbekend
HARM totaal	72,4%	9,8%	5,0%	12,7%
Potentieel vermijdbaar	70,3%	9,3%	6,6%	13,8%

### **causaliteit en medicatiefouten**

Er werden 743 cases aangeboden ter beoordeling. Deze eerste selectie was gemaakt door de onderzoeker in het centrum in overleg met de behandelend arts. Van deze 743 werden na consensus 29 cases als onwaarschijnlijk geneesmiddel gerelateerd beoordeeld. Deze cases werden niet meegenomen in de analyse.

Van de 714 cases werden na consensus 332 cases als potentieel vermijdbaar beoordeeld. Bij deze 332 cases werden één of meer fouten gevonden, waarvan de meest voorkomende fouten voorschrijffouten waren. Bij 239 cases werden één of meer voorschrijffouten geconstateerd, terwijl bij 87 cases alleen toedienfouten werden vastgesteld. De meest gemaakte fouten van deze cases zijn weergegeven in tabel 4.5.



*Tabel 4.5: Overzicht van gemaakte fouten in relatie tot de geneesmiddel gerelateerde reden van opname*

Soort fout	Aantal fouten	Percentage
Therapeutische fouten	339	66,6
Doseerfouten	38	7,5
Toedienfouten (incl. therapie ontrouw)	114	22,4
Overige medicatiefouten	18	3,5
Totaal	509	100,0

Van de 332 cases woonden 94 patiënten niet zelfstandig. Zij woonden voor opname in een verpleeghuis, een verzorgingstehuis of thuis met aanvullende verzorging of verpleging. Bij deze groep patiënten werden ook voornamelijk voorschrijffouten geconstateerd (81%). Slechts één maal werd een toedienfout geconstateerd. Zie tabel 4.6 voor meer informatie over deze fouten.

*Tabel 4.6: Overzicht van gemaakte fouten bij niet zelfstandig wonende geneesmiddel gerelateerd opgenomen patiënten*

Soort fout	Aantal fouten	Percentage
Therapeutische fouten	58	65,9
Overige voorschrijffouten	13	14,8
Toedienfouten (incl. therapie ontrouw)	13	14,8
Overige fouten	4	4,5
Totaal	88	100

### **reden van opname**

De reden van opname was voor de vermijdbare geneesmiddel gerelateerde ziekenhuisopnames vaak gastrointestinaal van aard. In 14,5% van de vermijdbare cases was dit een gastro-intestinale bloeding maar ook maag- en darmklachten (6,6%) werden vaak als reden van opname aangegeven. Daarnaast waren cardiovasculaire (10,5%) en respiratoire (7,8%) klachten en aandoeningen een veel voorkomende reden van opname voor vermijdbare geneesmiddel gerelateerde ziekenhuisopnames (zie ook tabel 4.7).

Tabel 4.7: Redenen van opname voor vermijdbare geneesmiddel gerelateerde opnames

Reden van opname	Aantal	Percentage
Gastro-intestinale bloeding	48	14,5%
Cardiovasculair	35	10,5%
Respiratoir	26	7,8%
Maag-darmklachten en aandoeningen	22	6,6%
Diabetes mellitus	20	6,0%
Trauma	19	5,7%
Algehele malaise	19	5,7%
Verstoring electrolyten of vochtbalans	12	3,6%
Collaps	10	3,0%
Anders	121	36,4%
Totaal	332	100,0%

### betrokken geneesmiddelen

Bij de potentieel vermijdbare cases werden veel bloedingsgerelateerde opnames gezien (zie tabel 4.7), die veroorzaakt werden door trombocytenaggregatieremmers, vitamine K-antagonisten, NSAID's of een combinatie van deze geneesmiddelen. De psychofarmaca veroorzaakten vaak een trauma en de bloedglucoseverlagende middelen werden gerelateerd aan hypoglykemieën (tabel 4.8).

Tabel 4.8: Geneesmiddelgroepen betrokken bij de vermijdbare geneesmiddel gerelateerde ziekenhuisopnames

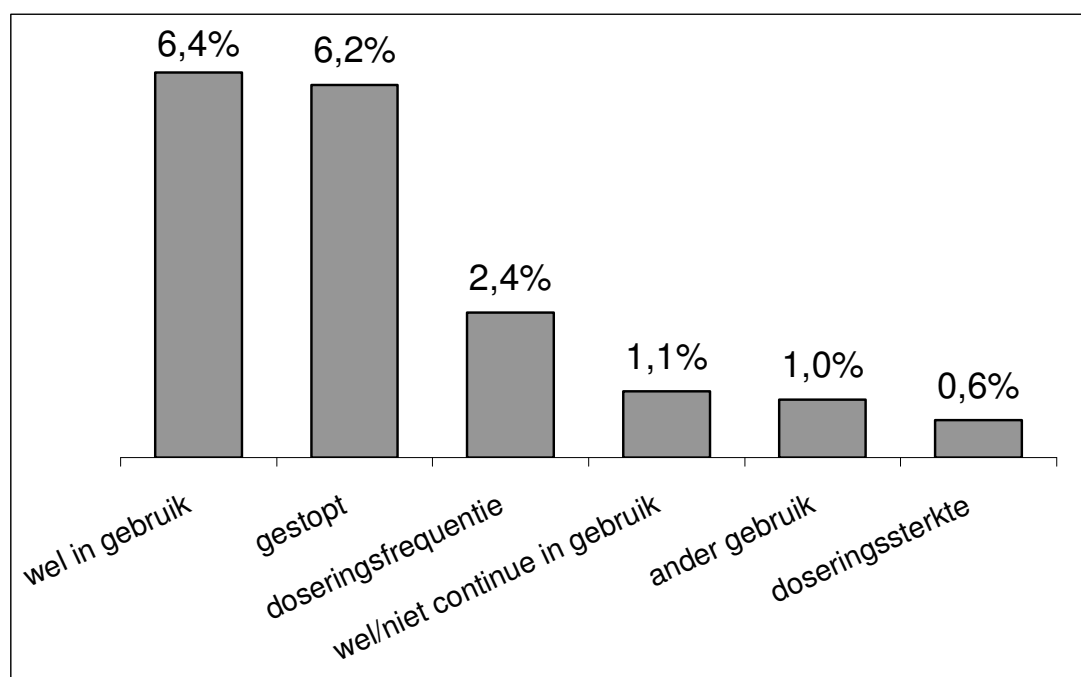
omschrijving ATC groep	Aantal	Percentage
Trombocytenaggregatieremmers	29	8,7%
Vitamine K-antagonisten	21	6,3%
NSAID's	17	5,1%
Psychofarmaca (waaronder anxiolytica, hypnotica en sedativa)	17	5,1%
Insulines en analoga	16	4,8%
Orale Bloedglucoseverlagende middelen	15	4,5%
"High ceiling" diuretica/lisdiuretica	15	4,5%
Corticosteroiden, oraal	13	3,9%
Antimicrobiële middelen	11	3,3%
Anti-epileptica	9	2,7%
Vitamine K-antagonist met NSAID	6	1,8%
Combinatie van verschillende geneesmiddelen	99	29,8%
Overige geneesmiddelen	64	19,3%
Totaal	332	100,0%

### verificatie medicatiehistorie openbare apotheek

Bij 1450 geneesmiddelen die volgens de gegevens van de openbare apotheek in gebruik waren op het moment van opname is navraag gedaan bij de patiënt of deze ook daadwerkelijk gebruikt waren, hoe deze gebruikt waren en in welke dosering. Bij 279 van deze geneesmiddelen (19%) werd een discrepantie opgemerkt met de gegevens van de openbare apotheek. Bij een derde van deze verschillen ging het om middelen welke de patiënt wel gebruikte maar niet meer als actief geneesmiddel in de medicatiehistorie vermeld stond (zie figuur 4.3).

De discrepanties werden in gelijke mate gezien bij de cases en de controles (er was dus geen sprake van differentiële misclassificatie).

Figuur 4.2: *Discrepanties tussen medicatiehistorie openbare apotheek en interview patiënt (percentage van nagevraagde geneesmiddelen)*



## kosten

Zoals terug te vinden in Hoofdstuk 3 is voor het berekenen van de kosten gebruik gemaakt van het aantal verpleegdagen. Hierbij is rekening gehouden met het verschil in kosten tussen van verpleegdagen in algemene ziekenhuizen en academische ziekenhuizen (zie tabel 4.9 voor de berekening)

*Tabel 4.9: Berekening van de gemiddelde kosten per vermijdbare geneesmiddel gerelateerde ziekenhuisopname*

Gemiddelde per case	Berekening	Bedrag in Euro
Gemiddelde verpleegduur: 11,17 dag	$11,17 \times (0,84 \times 3337 + 0,16 \times 476)$	4.013
Gemiddelde verpleegduur ICU: 0,25 dag	$0,25 \times 1684$	421
Bezoek SEH	$1 \times 139$	139
Totaal		4.573

## extrapolatie

Voor de situatie in Nederland geldt dat van de 738.136 acute opnames per jaar [100] er (op basis van de frequentie gevonden in het HARM-onderzoek) 5,6% - dus ruim 41.000 opnames - geneesmiddel gerelateerd zijn. Hiervan is 46% (ruim 19.000 opnames) potentieel vermijdbaar. De kosten van deze opnames zijn voor Nederland ruim 85 miljoen euro ( $19.000 \times 4573$ ) per jaar.

## **potentiële risicofactoren**

Voor de analyse van de risicofactoren is uitsluiten gebruik gemaakt van de 332 vermijdbare geneesmiddel gerelateerde ziekenhuisopnames met de daarbij geselecteerde controles.

## **patiënt gerelateerde factoren**

### *therapie ontrouw*

Therapie ontrouw bleek het risico op een geneesmiddel gerelateerde ziekenhuisopname te verhogen. Van 464 patiënten kon de therapietrouw bepaald worden zoals beschreven in Hoofdstuk 3. Deze factor is gecorrigeerd voor polyfarmacie en cognitie (zie tabel 4.10).

### *cognitie*

Patiënten met een verminderde cognitie werden vaker in het ziekenhuis opgenomen met een geneesmiddel gerelateerde reden. Dit effect is gecorrigeerd voor de woonsituatie en polyfarmacie (zie tabel 4.10).

### *nierfunctie*

De creatinine waarden in bloed werden gebruikt voor de analyse van de nierfunctie. Bij voorkeur werd de waarde van voor opname, zo dicht mogelijk bij de datum van opname, gebruikt. Indien deze waarde niet bekend was, werd de waarde tijdens opname gebruikt. Vrouwen met een creatinine waarde van boven de 100  $\mu\text{mol/l}$  en mannen met een waarde van boven de 125  $\mu\text{mol/l}$ , kregen het label verminderde nierfunctie. Van 561 patiënten was het mogelijk om op deze manier de nierfunctie te analyseren. Er waren geen confounders die het effect van de nierfunctie beïnvloedden (zie tabel 4.10).

### *woonsituatie*

Patiënten die zelfstandig thuis wonen zonder aanvullende verpleging of verzorging hadden een kleiner risico op het doormaken van een geneesmiddel gerelateerde ziekenhuisopname. Patiënten met aanvullende verzorging, in een verzorgingshuis of verpleeghuis hadden ook na correctie voor cognitie, polyfarmacie, therapietrouw en nierfunctie een groter risico (zie tabel 4.10).

### *aantal comorbiditeiten*

Meerdere aandoeningen resulteerden in een groter risico op een geneesmiddel gerelateerde ziekenhuisopname. Dit geldt ook als gecorrigeerd wordt voor polyfarmacie en therapietrouw. Alle aandoeningen uit het verleden van de patiënt die gediagnosticeerd waren voor opname zijn meegeteld (zie tabel 4.10).

### *aantal ziekenhuisopnames in het jaar voor de geneesmiddel gerelateerde opname*

Voor deze potentiële risicofactor werd geen statistisch significante associatie met vermijdbare geneesmiddel gerelateerde opnames gevonden.

Tabel 4.10: *Patiënt gerelateerde risicofactoren voor vermijdbare geneesmiddel gerelateerde ziekenhuisopnames*

Variabele	HR	95%BI	Gecorrigeerd voor:
Therapie ontrouw	2,3	1,4 - 3,8	Polyfarmacie en cognitie
Verminderde cognitie	11,9	3,9 - 36,3	Woonsituatie en polyfarmacie
Nierfunctie	3,1	1,9 - 5,2	
Thuisituatie (niet zelfstandig wonend)	3,0	1,4 - 6,5	Cognitie, polyfarmacie, therapietrouw en nierfunctie
Aantal aandoeningen =0	Ref.		Polyfarmacie en therapietrouw
Aantal aandoeningen =1/2	4,8	1,8 - 13,0	
Aantal aandoeningen =3/4	6,2	2,3 - 17,1	
Aantal aandoeningen =5+	8,7	3,1 - 24,1	

### geneesmiddel gerelateerde factoren

#### *polyfarmacie*

Het gebruik van 5 of meer chronisch geneesmiddelen bij opname bleek een risicofactor voor het doormaken van een geneesmiddel gerelateerde ziekenhuisopname. Het effect van deze polyfarmacie op het krijgen van een geneesmiddel gerelateerde ziekenhuisopname is gecorrigeerd voor de confounder therapietrouw (zie tabel 4.11).

#### *geneesmiddelgroepen*

Een aantal geneesmiddelgroepen had een significant effect op geneesmiddel gerelateerde ziekenhuisopnames (zie tabel 4.11). Bij de overige ATC-groepen werd geen significante associatie waargenomen.

Tabel 4.11: *Geneesmiddel gerelateerde risicofactoren voor vermijdbare geneesmiddel gerelateerde ziekenhuisopnames*

Variabele	HR	95%BI	gecorrigeerd voor:
polyfarmacie	2,7	1,8 - 3,9	Therapietrouw
ATC A: maagdkanaal en metabolisme	2,4	1,6 - 3,6	Polyfarmacie
ATC B: bloed en bloedvormende organen	1,7	1,1 - 2,4	polyfarmacie en therapietrouw
ATC C: hart vaatstelsel	1,7	1,1 - 2,7	Polyfarmacie
ATC G: urogenitale stelsel en geslachtshormonen	0,5	0,3 - 0,8	Polyfarmacie
ATC H: hormoonpreparaten, excl geslachtshormonen	1,6	1,0 - 2,4	Polyfarmacie
ATC R: ademhalingsstelsel	1,7	1,1 - 2,4	Polyfarmacie

---

### **behandelaar gerelateerde factoren**

In het HARM-onderzoek zijn ook gegevens verzameld over het aantal behandelend artsen in het jaar voorafgaand aan de geneesmiddel gerelateerde opname. Deze potentiële risicofactor had geen significante associatie met het doormaken van een vermijdbare geneesmiddel gerelateerde ziekenhuisopname.





## **HOOFDSTUK 5**

### **DISCUSSIE**

## omvang probleem

### frequentie

Het HARM onderzoek laat zien dat geneesmiddel gerelateerde ziekenhuisopnames frequent voorkomen. De frequentie die gevonden is in het HARM onderzoek van 5,6% van alle acute opnames komt goed overeen met zowel de waarde uit de literatuur (6,7% bij studies met ADE als teller) als die uit het IPCI onderzoek [100] (5,0%). Ook indien alle opnames gebruikt worden, liggen de waarden van het HARM onderzoek (2,4%) en het IPCI onderzoek (2,6%) dicht bij elkaar. In de literatuur is dan het percentage wat hoger (4,9% bij studies met ADE als teller). De zorgvuldige beoordeling van de causaliteit (eerste filter door behandelend specialist, tweede filter door centrale beoordeling) heeft er naar alle waarschijnlijkheid toe geleid dat de ingesloten opnames ook daadwerkelijk geneesmiddel gerelateerd waren, maar kan ook tot een onderschatting van de frequentie van geneesmiddel gerelateerde opnames leiden. De goede overeenstemming met de literatuur doet vermoeden dat dit probleem gering is.

Extrapolatie naar de Nederlandse situatie levert een getal op van 19.000 vermijdbare ziekenhuisopnames per jaar (IPCI 12.000; Beijer et al. [6] 90.000). Ook het HARM-onderzoek laat dus zien, dat de meta-analyse een overschatting voor de Nederlandse situatie heeft laten zien.

### vermijdbaarheid

Het percentage potentiële vermijdbaarheid is met 46% ook vergelijkbaar met de getallen uit de literatuur (rond de 50%), maar ligt wat hoger dan de 34% die in het IPCI onderzoek is gevonden. Bij de beoordeling van de vermijdbaarheid zijn zoveel mogelijk zorgvuldigheidscriteria ingebouwd (classificatie door twee beoordelaars onafhankelijk van elkaar, daarna consensus), maar het blijft mogelijk dat bepaalde opnames onterecht als vermijdbaar zijn geclassificeerd. Oorzaken hiervoor kunnen zijn het ontbreken van de volledige medische status bij het beoordelen, het niet kennen van de patiënt en de niet-medische achtergrond van de beoordelaars. Daarom is het beter van 'mogelijk vermijdbaar' te spreken, zoals ook al in Hoofdstuk 3 staat vermeld.

Overigens ligt het nog wel in de planning om een artsenpanel een random steekproef van de geneesmiddel gerelateerde opnames te laten beoordelen. Dit onderzoek zal separaat gerapporteerd worden.

### leeftijds- en geslacht verdeling

Het geslacht van de patiënten opgenomen vanwege een geneesmiddel gerelateerd probleem verschilt niet van het geslacht van de gehele ziekenhuispopulatie. De literatuur laat hier een wisselend beeld zien. Er wordt wel gezegd dat vrouwelijk geslacht een risicofactor is voor bijwerkingen, maar aan de andere kant wordt dit ook ontkend [5].

De leeftijdsverdeling laat daarentegen zien dat ouderen circa twee maal zoveel kans hebben om opgenomen te worden vanwege een geneesmiddel gerelateerd probleem dan jongeren. In de meta-analyse van Beijer et al. [6] werd hier een factor van ruim 3x voor gevonden, maar het insluiten van studies met uitsluitend ouderen kan hier een vertekening hebben gegeven. Ouderen gebruiken natuurlijk ook meer geneesmiddelen, wat dit vergrote risico zou kunnen verklaren.

Door de gematchte studie-opzet (cases en controles gematched op leeftijd en geslacht) konden leeftijd en geslacht niet getoetst worden als determinant.

### **verantwoordelijke geneesmiddelen en redenen van (vermijdbare) opname**

De top 5 van redenen van opname bij de vermijdbare geneesmiddel gerelateerde opnames bestond uit: gastro-intestinale bloedingen, cardiovasculaire problemen, respiratoire aandoeningen, overige gastro-intestinale aandoeningen en (ontregelde) diabetes mellitus. De belangrijkste veroorzakende geneesmiddelen sluiten hierbij aan: acetylsalicylzuur en coumarines (stollingsremmers), NSAIDs, psychofarmaca, insulines en orale antidiabetica en corticosteroïden. Dit beeld is vergelijkbaar met het IPCI rapport. Dat NSAIDs vaak bij vermijdbare geneesmiddel gerelateerde ziekenhuisopnames betrokken zijn, laat zien dat de controle op deze middelen verder verscherpt moet worden. Het uitbreiden van verkooppunten buiten drogisten en apothekers, dient dus ontraden te worden (en wellicht verdient het overweging aan NSAIDs een UA status toe te kennen).

### **afloop**

Ruim 70% van de patiënten herstelt gelukkig volledig van de vermijdbare geneesmiddel gerelateerde opname. Toch heeft 9,3% bij ontslag nog restschade (waarvan onduidelijk is of dit na ontslag nog verder hersteld is), terwijl 6,6% zelfs is overleden tijdens de opname. Dit overlijden kan in rechtstreeks verband staan met het geneesmiddel gerelateerde probleem, maar kan ook een bijkomende complicatie zijn. Natuurlijk kan geredeneerd worden, dat ook die complicatie het gevolg is van de opname, maar het valt niet met volledige zekerheid te zeggen dat de patiënt zonder die opname niet ook zou zijn overleden.

### **kosten**

Voor de berekening van de kosten die samenhangen met de vermijdbare geneesmiddel gerelateerde ziekenhuisopnames is in eerste instantie uitgegaan van een ruwe methode, waarbij alleen de SEH-bezoeken en de verpleegdagen (op gewone afdeling en op intensive care) meegenomen worden. Extrapolatie naar Nederland levert dan een bedrag op van ruim 85 miljoen euro, dat samenhangt met vermijdbare geneesmiddel gerelateerde opnames.

Een meer gespecificeerde berekening – via de DBC's en daadwerkelijk in rekening gebrachte kosten – wordt nog uitgevoerd, zodra de gegevens van alle centra binnen zijn. Tot die tijd moet dus het bedrag met de nodige voorzichtigheid worden

geïnterpreteerd, al is het niet waarschijnlijk dat het een overschatting van de kosten vormt (gezien de methodiek eerder een onderschatting).

## potentiële risicofactoren

### patiënt gerelateerde factoren

Therapie-ontrouw, verminderde cognitie, verminderde nierfunctie, het niet zelfstandig wonen en aanwezigheid van meerdere co-morbiditeiten zijn geïdentificeerd als onafhankelijke risicofactoren. Therapie-ontrouw is een bekende risicofactor voor geneesmiddel gerelateerde opnames [104,105]. Het HARM-onderzoek laat nu zien dat dat in Nederland niet anders is. Een betere begeleiding van de patiënt door de apotheker bij het geneesmiddelgebruik zou de therapietrouw kunnen verbeteren [106-108].

Van verminderde cognitie is in een eerder Nederlands onderzoek al aangetoond dat dit de kwaliteit van de instelling op coumarines negatief beïnvloedt [109]. Het lijkt waarschijnlijk dat dit ook voor het gebruik van andere geneesmiddelen geldt, zodat de identificatie van deze risicofactor in het HARM-onderzoek ook logisch is.

Een verminderde nierfunctie kan een contra-indicatie zijn voor bepaalde geneesmiddelen of reden om de dosering te verlagen. Indien deze maatregelen niet genomen worden, kan schade optreden zoals het HARM-onderzoek laat zien. Voor wat betreft contra-indicatie geldt dit ook voor comorbiditeiten. In het HARM-onderzoek blijkt dat het risico om opgenomen te worden vanwege een geneesmiddel gerelateerd probleem, stijgt met het aantal comorbiditeiten. Een juist inzicht in verminderde nierfunctie en comorbiditeiten (in plaats van de 'afgeleide' comorbiditeiten, waar de medicatiebewaking in de apotheek nu vaak meewerkt; deze zijn afgeleid uit het medicatiegebruik) bij de medicatiebewaking in de apotheek (bijvoorbeeld via koppeling met klinisch-chemische laboratoriumsystemen en/of elektronisch medische dossiers van de patiënt) kan mogelijk bijdragen aan een vermindering van deze opnames [110].

Het niet zelfstandig wonen is een opvallende risicofactor. Natuurlijk gebruiken deze patiënten vaak meer geneesmiddelen, maar zelfs na correctie daarvoor blijft het overeind als risicofactor. Het is onduidelijk waar dit door veroorzaakt wordt, maar aangezien niet zelfstandig wonende patiënten in het algemeen ouder en zieker zijn dan zelfstandig wonende kan er sprake zijn van een delicaat evenwicht dat snel verstoord wordt. Het geeft in elk geval aan dat een goede medicatiebegeleiding in instellingen noodzakelijk is, bijvoorbeeld door in een multidisciplinair team regelmatig de medicatie te screenen op zaken als effectiviteit en bijwerkingen in relatie tot veranderende patiëntkenmerken (zoals nierfunctie of een verminderde voedselintake bij gecontinueerd gebruik van antidiabetica) [111].

Het aantal ziekenhuisopnames in het jaar voorafgaand aan de geneesmiddel gerelateerde ziekenhuisopname bleek geen onafhankelijke risicofactor te zijn. Omdat elke ziekenhuisopname het risico inhoudt dat de informatie overdracht van eerste naar tweede lijn en vice versa niet correct verloopt, lag dit wel in de lijn der

verwachting [112]. Maar mogelijk worden die overdrachtsproblemen voldoende snel hersteld om grote schade (dus een ziekenhuisopname) te voorkomen.

### **geneesmiddel gerelateerde factoren**

Polyfarmacie is in het HARM-onderzoek gedefinieerd als risicofactor. Dit is ook een bekende risicofactor uit de literatuur voor adverse drug events tijdens opname [113] en in de eerste lijn [114]. Multidisciplinaire interventies (artsen en apothekers) kunnen ongewenste polyfarmacie verminderen [115,116]. Of dit ook tot verbetering op de harde eindpunten (adverse drug events, geneesmiddel gerelateerde opnames) in Nederland zal leiden, is onderwerp van een nieuw onderzoek van onze groep (waarvoor inmiddels subsidie van ZonMw is ontvangen).

Geneesmiddelgroepen die als risicofactor zijn geïdentificeerd, behoren tot de ATC-klassen maagdarm middelen (vooral antidiabetica), bloed (acetylsalicylzuur en coumarines), cardiovasculaire middelen, hormonen en respiratoire middelen. Dit beeld komt – zoals al eerder in de discussie besproken – grotendeels overeen met de resultaten van het IPCI onderzoek [100].

Bij middelen uit de groep ‘urogenitaal’ lijkt een verlaagd risico te bestaan, maar dit komt vooral door een oververtegenwoordiging van deze middelen bij de controles (veel patiënten voor electieve urologische of gynaecologische ingreep).

### **behandelaar gerelateerde factoren**

Het aantal behandelaren dat een patiënt heeft in de 12 maanden voorafgaand aan de geneesmiddel gerelateerde opname, bleek geen onafhankelijke risicofactor te zijn voor vermijdbare geneesmiddel gerelateerde opnames. Gezien de communicatieproblemen die kunnen ontstaan tussen diverse behandelaren, lag dit wel in de lijn van de verwachting. Een mogelijke oorzaak is de keuze van de controlegroep: patiënten die kwamen voor een electieve ingreep, hetgeen vooral prostaatresecties, uterusextirpaties en totale heupvervangingen betrof. Dit is een categorie mensen die vaak ook vele behandelaren heeft, zodat het effect wegvalt.

### **sterktes en zwaktes HARM-onderzoek**

Onderzoek naar geneesmiddel gerelateerde ziekenhuisopnames kent vele mogelijke valkuilen, zoals ook uit hoofdstuk 1 al duidelijk is geworden. Zaken als definities, keuze van teller en noemer en onderzoeksmethode kunnen grote invloed op de einduitkomsten hebben. Met het HARM-onderzoek hebben we zoveel mogelijk de zwaktes van veel andere onderzoeken proberen te voorkomen. Zo is het HARM-onderzoek prospectief, waar veel andere onderzoeken retrospectief zijn. Als teller worden adverse drug events genomen en als noemer worden zowel alle opnames als acute opnames gebruikt. Het causaal verband tussen geneesmiddel en opname is sterk, doordat allereerst de behandelend arts (die de patiënt kent), het verband mogelijk moet achten. Daarnaast zijn alle aldus ingesloten cases nog eens centraal beoordeeld door twee apothekers met klinische ervaring, onafhankelijk van elkaar. Ook de vermijdbaarheid is op die manier beoordeeld, maar zoals reeds eerder gesteld kan de niet-medische achtergrond en het niet exact kennen van de patiënt

hier hebben geleid tot een foutieve inschatting. Daarom spreken we ook van potentiële vermijdbaarheid, ook al is de inschatting zo zorgvuldig mogelijk gedaan aan de hand van een algoritme dat ook in andere onderzoeken veelvuldig gebruikt wordt.

De grootschaligheid en het multicenter karakter (met landelijke spreiding en spreiding over de 3 typen ziekenhuizen) van het HARM onderzoek zijn andere voordelen, boven de vaak beperkte settings in de internationale literatuur. Het multicenter karakter heeft echter ook als nadeel dat de inclusie in de diverse centra – ondanks alle criteria en uitgebreide uitleg – een grote spreiding kent. Dit kan veroorzaakt worden door een daadwerkelijk verschil in frequentie (door een ander type ziekenhuis, bijvoorbeeld grote interne geneeskunde populatie) of door een verschillende werkwijze van de individuele onderzoekers en hun contacten met de behandelend artsen. Om deze reden is in de analyse van de potentiële risicofactoren gematched op centrum.

Ondanks de triggerlijst, zullen ongetwijfeld geneesmiddel gerelateerde opnames gemist zijn, zodat de gevonden frequentie waarschijnlijk een onderschatting zal zijn. De triggerlijst was echter zeer uitgebreid, zodat verwacht wordt dat dit probleem klein is.

Een additionele onderschatting is mogelijk door uitsluiting van psychiatrische patiënten. Uit de onderzoeken beschreven in Hoofdstuk 1 die op psychiatrische afdelingen of in psychiatrische ziekenhuizen zijn uitgevoerd, blijkt dat de frequentie van geneesmiddel gerelateerde ziekenhuisopnames erg hoog is en vaak ook suicides omhelst. Vooraf was daarom verwacht dat dit een sterke vertekening van de frequentie in de algemene populatie zou geven, zodat gekozen is voor exclusie van deze patiënten.

De keuze van de controlegroep is een ander discussiepunt. In het HARM onderzoek is gekozen voor een groep uit dezelfde setting (opgenomen patiënten), waarbij echter de kans om vanwege een geneesmiddel gerelateerd probleem opgenomen te zijn zo klein mogelijk is. Of die groep echt goed vergelijkbaar is met de cases is natuurlijk de vraag en het niet identificeren van aantal behandelaren als risicofactor is hier mogelijk een gevolg van.

Verificatie van de medicatiehistories bij de patiënt heeft een aantal discrepanties opgeleverd. Bij het uitgaan van de medicatiehistorie van de apotheek kunnen dus geneesmiddelen meegenomen zijn in de analyse die niet gebruikt werden op het moment van opname, maar er zijn ook geneesmiddelen niet meegenomen in de analyse die wel gebruikt zijn. Deze discrepanties waren echter vrijwel gelijk verdeeld over de cases en controles, zodat er geen differentiële misclassificatie heeft plaatsgevonden. Daarom is de medicatiehistorie toch als een relatief betrouwbaar meetinstrument te beschouwen.

Ondanks deze beperkingen, is het HARM-onderzoek het eerste multicenter, prospectieve onderzoek naar geneesmiddel gerelateerde opnames in Nederland, dat zoveel mogelijk waarborgen heeft ingebouwd ten aanzien van het verkrijgen van valide resultaten.

## **vervolgonderzoek**

Uit het HARM-onderzoek blijkt dat er veel vermijdbare geneesmiddel gerelateerde ziekenhuisopnames in Nederland voorkomen. Daarom is het belangrijk om vervolgonderzoek uit te voeren naar maatregelen ter verkleining van dit gezondheidsrisico. Dit vervolg onderzoek kan zich met name richten op hoog risicopatiënten zoals oudere patiënten met verminderde cognitie, die niet zelfstandig wonen, meerdere geneesmiddelen gebruiken, meerdere aandoeningen hebben of bepaalde geneesmiddelen gebruiken die een risicofactor zijn voor het doormaken van een geneesmiddel gerelateerde ziekenhuisopname. Ook therapie ontrouw is een mogelijk te beïnvloeden risicofactor.

Om geneesmiddel gerelateerde ziekenhuisopnames te kunnen voorkomen zal extra aandacht besteed moeten worden aan het terugdringen van de belangrijkste risicofactoren vanuit het HARM-onderzoek, via een samenwerking tussen verschillende behandelaren en apothekers. Of dergelijke interventies ook daadwerkelijk tot een reductie van het aantal geneesmiddel gerelateerde ziekenhuisopnames leiden, zal onderwerp moeten zijn van toekomstige onderzoeken. Zoals al eerder in de discussie gesteld, start onze groep in december 2006 met een onderzoek naar multidisciplinaire (arts en apotheker) interventies op polyfarmacie en therapie ontrouw. Daarmee moet in elk geval duidelijk worden wat beïnvloeding van deze risicofactoren oplevert ten aanzien van de kwaliteit van zorg.

## **conclusie**

Het HARM-onderzoek heeft laten zien dat 5,6% van alle acute opnames geneesmiddel gerelateerd zijn. Daarvan is 46% potentieel vermijdbaar, hetgeen neerkomt op 19.000 opnames per jaar voor Nederland. De kosten die met deze vermijdbare opnames samenhangen worden voor Nederland geschat op ruim 85 miljoen euro. De belangrijkste risicofactoren die zijn geïdentificeerd zijn polyfarmacie (het gebruik van 5 of meer chronische, orale geneesmiddelen), therapie ontrouw, verminderde cognitie, het aantal comorbiditeiten, verminderde nierfunctie en het niet zelfstandig wonen. De meest risicovolle geneesmiddel groepen zijn de antidiabetica, stollingsremmers, NSAID's en cardiovasculaire geneesmiddelen.





## **HOOFDSTUK 6**

## **AANBEVELINGEN**

Uit het HARM-onderzoek blijkt dat er veel potentieel vermijdbare geneesmiddel gerelateerde ziekenhuisopnames zijn. Dit is daarom een aanzienlijk gezondheidsprobleem dat aandacht behoeft. Voor het terugdringen van dit gezondheidsprobleem en daarmee het verbeteren van de patiëntveiligheid kunnen vanuit het HARM-onderzoek een aantal aanbevelingen gedaan worden. De effectiviteit van dergelijke interventies en strategieën dient nader onderzocht te worden.

### *Risicopatiënten*

Vanuit het HARM-onderzoek kunnen risicopatiënten aangewezen worden. Het gaat hierbij om patiënten die chronisch meer dan 5 geneesmiddelen gebruiken, meerdere aandoeningen hebben, niet zelfstandig wonen, een verminderde cognitie hebben en/of niet volgens voorschrift van de arts hun geneesmiddelen gebruiken (therapieontrouw zijn). Door patiënten met deze risicofactoren intensiever te begeleiden bij hun medicatiegebruik kunnen de geneesmiddel gerelateerde problemen wellicht worden teruggedrongen. Het verdient aanbeveling om deze groep patiënten proactief te benaderen voor extra medicatiebegeleiding (bijvoorbeeld in de vorm van een jaarlijkse medicatiereview), optimale behandeling van de bestaande aandoeningen, adequate monitoring en het terugdringen van ongewenste polyfarmacie. Gezamenlijke aanpak door de verschillende behandelaren en apotheker is hier aan te bevelen.

### *Therapieontrouw*

Therapieontrouw is in het HARM-onderzoek vastgesteld als een risicofactor voor het krijgen van een geneesmiddel gerelateerde ziekenhuisopname. Het verbeteren van de therapieontrouw is daarom een continue aandachtspunt voor de behandelend arts en apotheker om geneesmiddel gerelateerde problemen te voorkomen.

### *Informatie uitwisseling en medicatiebewaking*

Een verminderde nierfunctie bleek een belangrijke risicofactor te zijn. Bewaking daarop is dan ook aan te bevelen. Voor de uitvoering hiervan en voor de bewaking op andere factoren is het echter wel noodzakelijk dat deze informatie bij de verschillende zorgverleners gemakkelijk toegankelijk is, dus dat er sprake is van optimale informatie uitwisseling.

De huidige medicatiebewaking (voornamelijk bewaking op doseringen, interacties en (afgeleide) contra-indicaties) kan dan verfijnd worden naar een individuele medicatiebewaking, waarbij - behalve op de reeds genoemde factoren - ook bewaakt wordt op zaken als nierfunctie en comorbiditeiten (en dan niet afgeleid uit het medicatiegebruik, maar op basis van daadwerkelijke registratie).

### *NSAID's*

De groep ontstekingsremmende pijnstillers, de NSAID's, zijn vaak de veroorzaker van de geneesmiddel gerelateerde ziekenhuisopname. Deze geneesmiddelen dienen daarom ook verstrekt te worden in een omgeving waar deskundige begeleiding toegankelijk is. Deze begeleiding kan gegeven worden in een apotheek

waar ook medicatiebewaking verricht kan worden en waar geschoold personeel aanwezig is.

*Specifieke intramurale evaluatie geneesmiddel gerelateerde opnames*

Indien patiënten ondanks preventieve maatregelen toch vanwege een geneesmiddel gerelateerd probleem opgenomen worden, dan is het belangrijk om dit probleem te herkennen. Door meer aandacht te besteden aan het herkennen van een geneesmiddel gerelateerde ziekenhuisopname, waar ziekenhuisapothekers een belangrijke rol bij kunnen spelen, kan deze naar verwachting sneller en beter behandeld worden. Een duidelijke communicatie naar de eerste lijn kan vervolgens bijdragen aan secundaire preventie.

*Onderzoek*

Meer onderzoek binnen de Nederlandse gezondheidszorg is noodzakelijk om aan te tonen welke interventies op bovengenoemde punten effect hebben en welke interventies de kwaliteit van zorg het meest bevorderen.



## Literatuur

1. Kohn L, Corrigan J, Donaldson M, ed. To err is human - Building a safer health system. Committee on quality of health care in America. Institute of Medicine. Washington D.C., National Academy Press, 1999.
2. Willems R. Hier werk je veilig, of je werkt er niet. Sneller beter - De veiligheid in de zorg. Den Haag, Shell Nederland, 2004.
3. Cuperus-Bosma JM, Wagner C, Van der Wal G. Veiligheid van patiënten in ziekenhuizen. Ned Tijdschr Geneesk 2005;149:2153-6.
4. Colen HBB. Improving safety and quality of care through optimisation of the drug distribution process in health care institutes [thesis]. Enschede, 2006.
5. Van den Bemt PMLA. Drug safety in hospitalised patients [thesis]. Groningen, 2002.
6. Beijer JHM, De Blaey CJ. Hospitalisations caused by adverse drug reactions (ADR): a meta-analysis of observational studies. Pharm World Sci 2002;24:46-54.
7. Caamano F, Pedone C, Zuccala G, Carbonin P. Socio-demographic factors related to the prevalence of adverse drug reaction at hospital admission in an elderly population. Arch Gerontol Geriatr 2005;40:45-52.
8. Onder G, Pedone C, Landi F, Cesari M, Vedova C.D, Bernabei R, Gambassi G. Adverse drug reactions as cause of hospital admissions: results from the Italian Group of Pharmacoepidemiology in the Elderly (GIFA). J Am Geriatr Soc 2002;50:1962-8.
9. Williamson J, Chopin JM. Adverse reactions to prescribed drugs in the elderly: A multicentre investigation. Age Aging 1980;9:73-80.
10. Howard R.L, Avery A.J, Howard P.D, Patridge M. Investigation into the reasons for preventable drug related admissions to a medical admissions unit: observational study. Qual Saf Health Care 2003;12:280-5.
11. Waller P, Shaw M, Ho D, Shakir S, Ebrahim S. Hospital admissions for 'drug-induced' disorders in England: a study using the Hospital Episodes Statistics (HES) database. Br J Clin Pharmacol 2005;59:213-9.
12. Pirmohamed M, James S, Meakin S, Green C, Scott A.K, Walley T.J, Farra K, Park B.K, Breckenridge A.M. Adverse drug reactions as cause of admission to hospital: prospective analysis of 18 820 patients. BMJ 2004;329:15-9.
13. Cooke DI, van der Merwe W, Pudifin DJ. Hospital admissions for adverse reactions to drugs and deliberate self-poisoning. S Afr Med J 1985;67:770-2.
14. Cunningham G, Dodd TR, Grant DJ, McMurdo ME, Richards RM. Drug-related problems in elderly patients admitted to Tayside hospitals, methods for prevention and subsequent reassessment. Age Ageing 1997;26:375-82.
15. Moore N, Lecoindre D, Noblet C, Mabile M. Frequency and cost of serious adverse drug reactions in a department of general medicine. Br J Clin Pharmacol 1998;45:301-8.
16. Olivier P, Boublés O, Tubery M, Lauque D, Montastruc J.L, Lapeyre-Mestre M. Assessing the feasibility of using an adverse drug reaction preventability scale in clinical practice: a study in a French emergency department. Drug Saf 2002;25:1035-44.

17. Peyriere H, Cassan S, Floutard E, Riviere S, Blayac J.P, Hillaire-Buys D, Quellec A.L, Hansel S. Adverse drug events associated with hospital admission. *Ann Pharmacother* 2003;37:5-11.
18. Jonville-Béra A.P, Giradeau B, Blanc P, Beau-Salins F, Autret-Leca E. Frequency of adverse drug reactions in children: a prospective study. *Br J Clin Pharmacol* 2002;53:207-10.
19. Davidsen F, Haghfelt T, Gram LF, Brosen K. Adverse drug reactions and drug non-compliance as primary causes of admission to a cardiology department. *Eur J Clin Pharmacol* 1988;34:83-6.
20. Hallas J, Jensen KB, Grodum E, Damsbo N, Gram LF. Drugrelated admissions to a department of medical gastroenterology. The role of self-medicated and prescribed drugs. *Scand J Gastroenterol* 1991;26:174-80.
21. Hallas J, Davidsen O, Grodum E, Damsbo N, Gram LF. Drugrelated illness as a cause of admission to a department of respiratory medicine. *Respiration* 1992;59:30-4.
22. Hallas J, Gram LE, Grodum E, Damsbo N, Brosen K, Haghfelt T, Harvald B, Beck-Nielsen J, Worm J, Jensen KB, Davidsen O, Frandsen N, Hagen C, Andersen M, Frolund M, Kromann-Andersen H, Schou J. Drug related admissions to medical wards: a population based survey. *Br J Clin Pharmacol* 1992;33:61-8.
23. Dormann H, Criege-Rieck M, Neubert A, Egger T, Geise A, Krebs S, Schneider T.H, Levy M, Hahn E.G, Brune K. Lack of awareness of community-acquired adverse drug reactions upon hospital admission : dimensions and consequences of a dilemma. *Drug Saf* 2003;26:353-62.
24. Schneeweiss S, Hasford J, Göttler M, Hoffmann A, Riethling A.K, Avorn J. Admissions caused by adverse drug events to internal medicine and emergency departments in hospitals: a longitudinal population-based study. *Eur J Clin Pharmacol*. 2002;58:285-91.
25. Mjörndal T, Boman M.D, Hägg S, Bäckström M, Wiholm B.E, Wahlin A, Dahlqvist R. Adverse drug reactions as a cause for admissions to a department of internal medicine *Pharmacoepidemiol Drug Saf* 2002;11:65-72.
26. Bergman U, Wiholm BE. Drug-related problems causing admission to a medical clinic. *Eur J Clin Pharmacol* 1981;20:193-200.
27. Martinez-Mir I, Garcia-Lopez M, Palop V, Ferrer JM, Estan L, Rubio E, Morales-Olivas FJ. A prospective study of adverse drug reactions as a cause of admission to a paediatric hospital. *Br J Clin Pharmacol* 1996;42:319-24.
28. Ibanez L, Laporte JR, Carne X. Adverse drug reactions leading to hospital admission. *Drug Saf* 1991;6:450-9.
29. Klein U, Klein M, Sturm H, Rothenbuhler M, Huber R, Stucki P, Gikalov I, Keller M. The frequency of adverse drug reactions as dependent upon age, sex and duration of hospitalization. *Int J Clin Pharmacol Biopharm* 1976;13:187-95.
30. Hardmeier B, Braunschweig S, Cavallaro M, Malgorzata R, Pauli-Magnus C, Giger M, Meier P.J, Fattinger K. Adverse drug events caused by medication errors in medical inpatients. *Swiss Med Wkly* 2004;134:664-70.

31. Mannesse CK, Derkx FH, de Ridder MA, Man in 't Veld AJ, van der Cammen TJ: Contribution of adverse drug reactions to hospital admission of older patients. *Age Ageing* 2000;29:35-9.
32. Goettler M, Schneeweiss S, Hasford J. Adverse Drug Reaction Monitoring - Cost and Benefit Considerations Part II: Cost and Preventability of Adverse Drug Reactions Leading to Hospital Admission. *Pharmacoepidemiol Drug Saf* 1997;6:79-90.
33. Levy M, Lipshitz M, Eliakim M. Hospital admissions due to adverse drug reactions. *Am J Med Sci* 1979;277:49-56.
34. Levy M, Mermelstein L, Hemo D. Medical admissions due to noncompliance with drug therapy. *Int J Clin Pharmacol Ther Toxicol* 1982;20:600-4.
35. Gholami K, Shalviri G. Factors associated with preventability, predictability, and severity of adverse drug reactions. *Ann Pharmacother* 1999;33:236-40.
36. Major S, Badr S, Bahlawan L, Hassan G, Khogaoghlanian T, Khalil R, Melhem A, Richani R, Younes F, Yeretian J, Khogali M, Sabra R. Drug-related hospitalization at a tertiary teaching center in Lebanon: incidence, associations, and relation to selfmedicating behavior. *Clin Pharmacol Ther* 1998;64:450-61.
37. Courtman BJ, Stallings SB. Characterization of drug-related problems in elderly patients on admission to a medical ward. *Can J Hosp Pharm* 1995; 48:161-6.
38. Col N, Fanale JE, Kronholm P. The role of medication noncompliance and adverse drug reactions in hospitalizations of the elderly. *Arch Intern Med* 1990;150:841-5.
39. Bates DW, Leape LL, Petrycki S. Incidence and preventability of adverse drug events in hospitalized adults. *J Gen Intern Med* 1993;8:289-94.
40. McDonnell P.J, Jacobs M.R. Hospital admissions resulting from preventable adverse drug reactions. *Ann Pharmacother* 2002;36:1331-6.
41. Bero LA, Lipton HL, Bird JA. Characterization of geriatric drugrelated hospital readmissions. *Med Care* 1991;29:989-1003.
42. Bigby J, Dunn J, Goldman L, Adams JB, Jen P, Landefeld CS, Komaroff AL. Assessing the preventability of emergency hospital admissions: a method for evaluating the quality of medical care in a primary care faculty. *Am J Med* 1987;83:1031-6.
43. Caranasos GJ, Steart RB, Cluff LE. Drug-induced illness leading to hospitalisation. *JAMA* 1974;228:713-7.
44. Ives TJ, Bentz EJ, Gwyther RE. Drug-related admissions to a family medicine inpatient service. *Arch Intern Med* 1987;147:1117-20.
45. McKenney JM, Harrison WI. Drug-related hospital admissions. *Am J Hosp Pharm* 1976;33:792-5.
46. Pearson TF, Pittman DG, Longley JM, GrapesT, Vigliotti DJ, Mullis SR. Factors associated with preventable adverse drug reactions. *Am J Hosp Pharm* 1994 15;51:2268-72.
47. McKenzie MW, Stewart RB, Weiss CF, Cluff LE. A pharmacistbased study of the epidemiology of adverse drug reactions in pediatric medicine patients. *Am J Hosp Pharm* 1973;30:898-903.



48. Mitchel AA, Lacouture PG, Sheehan JE, Kaufman RE, Shapiro S. Adverse drug reactions in children leading to hospital admission. *Pediatrics* 1988;82:24-9.
49. Lakshmanan MC, Hershey CO, Breslau D. Hospital admissions caused by iatrogenic disease. *Arch Intern Med* 1986;146:1931-4.
50. Nelson KM, Talbert RL. Drug-related hospital admissions. *Pharmacotherapy* 1996;16:701-7.
51. Prince BS, Goetz CM, Rihn TL, Olsky M. Drug-related emergency department visits and hospital admissions. *Am J Hosp Pharm* 1992;49:1696-700.
52. Salem RB, Keane TM, Williams JG. Drug-related admissions to a Veterans' Administration psychiatric unit. *Drug Intell Clin Pharm* 1984;18:74-6.
53. Smith JW, SeidLLG, Cluff LE. Studies on the epidemiology of adverse drug reactions, V: clinical factors influencing susceptibility. *Ann Intern Med* 1966;65:629-40.
54. Smucker WD, Kontak JR. Adverse drug reactions causing hospital admission in an elderly population: experience with a decision algorithm. *J Am Board Fam Pract* 1990;3:105-9.
55. Lazarou J, Pomeranz BH, Corey PN. Incidence of adverse drug reactions in hospitalized patients: a meta-analysis of prospective studies. *JAMA* 1998;279:1200-05.
56. Miller RR. Hospital admissions due to adverse drug reactions: a report from the Boston Collaborative Drug Surveillance Program. *Arch Intern Med* 1974;134:219-23.
57. Easton-Carter KL, Chapman CB, Brien JE. Emergency department attendances associated with drug-related problems in paediatrics. *J Paediatr Child Health* 2003;39:124-9.
58. Dartnell JGA, Anderson RP, ChohanV, GalbraithKJ, Lyon MEH, Nestor PJ, Mouldrs RFW. Hospitalisation for adverse events related to drug therapy: incidence, avoidability and costs. *Med J Aust* 1996;1634:659-62.
59. Easton KL, Parsons BJ, Starr M, Brien JE. The incidence of drug-related problems as a cause of hospital admissions in children. *Med J Aust* 1998;169:356-9.
60. Easton K.L, Chapman C.B, Brien J. Frequency and characteristics of hospital admissions associated with drug-related problems in paediatrics. *Br J Clin Pharmacol* 2004;57:611-5.
61. Stanton LA, Peterson GM, Rumble RH, Cooper GM, Polack AE. Drug-related admissions to an Australian hospital. *J Clin Pharm Ther* 1994;19:341-7.
62. Popplewell PY, Henschke PJ. Acute admissions to a geriatric assessment unit. *Med J Aust* 1982;1:343-4.
63. Larmour I, Dolphin RG, Baxter H, Morrison S, Hooke DH, McGrath BP. A prospective study of hospital admissions due to drug reactions. *Aust J Hosp Pharm* 1991;2:90-5.
64. Hewitt J. Drug-related unplanned readmissions to hospital. *Aust J Hosp Pharm* 1995;25:400-3.

65. Wong ME, Ioannides-Demos LL, Li SC, McClean AJ, Christophidis N. Drug related hospital admissions of geriatric patients. *Aust J Hosp Pharm* 1993;23:75.
66. Lin Wu FL, Yang CC, Shen LJ, Chen CY. Adverse drug reactions in a medical ward. *J Formos Med Assoc* 1996;95:241-6.
67. Koh y, Kutty F.B., Li S.C. Therapy related hospital admission in patients on polypharmacy in Singapore: a pilot study. *Pharm World Sci* 2003;25:135-7.
68. Ramesh M, Pandit J, Parthasarathi. Adverse drug reactions in a south Indian hospital--their severity and cost involved. *Pharmacoepidemiol Drug Saf* 2003;12:687-92.
69. Malhotra S, Karan RS, Pandhi P, Jain S. Drug related medical emergencies in the elderly: role of adverse drug reactions and non-compliance. *Postgrad Med J* 2001;77:703-7.
70. Lamabadusuriya S.P, Athiada G. Adverse drug reactions in children requiring hospital admission. *Ceylon Med J* 2003;48:86-7.
71. Hallas J, Harvald B, Gram LF, Grodum E, Brøsen K, Haghfelt T, Damsbo N. Drug related hospital admissions: the role of definitions and intensity of data collection, and the possibility of prevention. *J Intern Med* 1990;228:83-90.
72. Yee JL, Hasson NK, Schreiber DH. Drug-related emergency department visits in an elderly veteran population. *Ann Pharmacother* 2005;39:1990-95.
73. Barrow P, Waller P, Wise L. Comparison of hospital episodes with 'drug-induced' disorders and spontaneously reported adverse drug reactions. *Br J Clin Pharmacol* 2005;61:233-37.
74. Van der Hoof CS, Sturkenboom MCJM, Van Grootheest K, Kingma HJ, Stricker BHC. Adverse drug reaction-related hospitalisations. A nationwide study in the Netherlands. *Drug Saf* 2006;29:161-68.
75. Isabel Baena M, Faus MJ, Fajardo PC, Luque FM, Sierra F, Martinez-Olmos J, Cabrera A, Fernandez-Llimos F, Martinez-Martinez F, Jiménez J, Zarzuelo A. Medicine-related problems resulting in emergency department visits. *Eur J Clin Pharmacol* 2006;62:387-93.
76. Levy M, Kewitz H, Altwein W, Hillebrand J, Eliakim M. Hospital admissions due to adverse drug reactions: a comparative study from Jerusalem and Berlin. *Eur J Clin Pharmacol* 1980;17:25-31.
77. Capuano A, Motola G, Russo F, Avolio A, Filippelli A, Rossi F, Mazzeo F. Adverse drug events in two emergency departments in Naples, Italy: an observational study. *Pharmacol Res* 2004;50:631-36.
78. Devi DP, Sushma M, Guido S. Drug-induced upper gastrointestinal disorders requiring hospitalization: a five-year study in a South Indian hospital. *Pharmacoepid Drug Saf* 2004;13:859-62.
79. Fattinger K, Roos M, Vergères P, Holenstein C, Kind B, Masche U, Stocker DN, Braunschweig S, Kullak-Ublick GA, Galeazzi RL, Follath F, Gasser T, Meier PJ. Epidemiology of drug exposure and adverse drug reactions in two Swiss departments of internal medicine. *Br J Clin Pharmacol* 2000;49:158-67.

80. Jha AK, Kuperman GJ, Rittenberg E, Teich JM, Bates DW. Identifying hospital admissions due to adverse drug events using a computer-based monitor. *Pharmacoepid Drug Saf* 2001;10:113-19.
81. Wasserfallen J, Livio F, Buclin T, Tillet L, Yersin B, Biollaz J. Rate, type and cost of adverse drug reactions in emergency department admissions. *Eur J Intern Med* 2001;12:442-47.
82. Blix HS, Viktil KK, Reikvam A, Moger TA, Hjemaas BJ, Pretsch P, Vraalsen TF, Walseth EK. The majority of hospitalised patients have drug-related problems: results from a prospective study in general hospitals. *Eur J Clin Pharmacol* 2004;60:651-58.
83. Ghose K. Hospital bed occupancy due to drug-related problems. *J Royal Soc Med* 1980;73:853-56.
84. Green CF, Mottram DR, Rowe PH, Pirmohamed M. Adverse drug reactions as a cause of admission to an acute medical assessment unit: a pilot study. *J Clin Pharm Ther* 2000;25:355-61.
85. Pouyanne P, Haramburu F, Imbs JL, Bégaud B. Admissions to hospital caused by adverse drug reactions: cross sectional incidence study. *BMJ* 2000;320:1036.
86. Gardner P, Watson LJ. Adverse drug reactions: a pharmacist-based monitoring system. *Clin Pharmacol Ther* 1970;11:802-07.
87. Burnum JF. Preventability of adverse drug reactions [letter]. *Ann Intern Med* 1976;85:80.
88. Chan M, Nicklason F, Vial JH. ADverse drug events as a cause of hospital admission in the elderly. *Intern Med J* 2001;31:199-205.
89. Ramsay LE, Freestone S, Silas JH. Drug-related acute medical admissions. *Human Toxicol* 1982;1:379-86.
90. Senst BL, Achusim LE, Genest RP, Cosentino LA, Ford CC, Little JA, Raybon SJ, Bates DW. Practical approach to determining costs and frequency of adverse drug events in a health care network. *Am J Health-Syst Pharm* 2001;58:1126-32.
91. Classen DC, Pestotnik SL, Scott Evans R, Burke JP. Computerized surveillance of adverse drug events in hospital patients. *JAMA* 1991;266:2847-51.
92. Stewart RB, Sprinker PK, Adams JE. Drug-related admissions to an inpatient psychiatric unit. *Am J Psychiatry* 1980;137:1093-95.
93. Lin SH, Lin MS. A survey on drug-related hospitalization in a community teaching hospital. *Int J Clin Pharmacol Ther Toxicol* 1993;31:66-69.
94. Sidel VW, Koch-Weser J, Barnett GO, Eaton A. Drug utilization and adverse reactions in a general hospital. *Hospitals* 1967;41:80-88.
95. Huic M, Mucolic V, Vrhovac B, Francetic I, Bakran I, Giljanovic S. Adverse drug reactions resulting in hospital admission. *Int J Clin Pharmacol Ther* 1994;32:675-82.
96. Frisk PA, Cooper JW, Campbell NA. Community-hospital pharmacist detection of drug-related problems upon patient admission to small hospitals. *Am J Hosp Pharm* 1977;34:738-42.

97. Edwards IR, Aronson JK. Adverse drug reactions: definitions, diagnosis, and management. *Lancet* 2000;356:1255-59.
98. Ferner RE, Aronson JK. Clarification of terminology in medication errors: definitions and classification. *Drug Saf* 2006;29:1011-22.
99. Bemt van den PMLA, Egberts ACG. Bijwerkingen en medicatiefouten systematisch ingedeeld. *Pharm Weekbl* 2002;137:1540-43.
100. Ziekenhuisopnames door bijwerkingen van geneesmiddelen - een inventarisatie. Rotterdam, IPCI, 2006.
101. Kramer MS, Leventhal JM, Hutchinson TA, Feinstein AR. An algorithm for the operational assessment of adverse drug reactions. I. Background, description, and instructions for use. *JAMA* 1979;242:623-631.
102. Schumock GT, Thornton JP. Focusing on the preventability of adverse drug reactions. *Hosp Pharm* 1992;27:538.
103. Oostenbrink JB, Bouwmans CAM, Koopmanschap MA, et al. Handleiding voor kostenonderzoek 2004. Diemen: College voor zorgverzekeringen.
104. Col N, Fanale JE, Kronholm P. The role of medication noncompliance and adverse drug reactions in hospitalizations of the elderly. *Arch Intern Med* 1990;150:841-45.
105. Sokol MC, McGuigan KA, Verbrugge RR, Epstein RS. Impact of medication adherence on hospitalization risk and health care cost. *Med Care* 2005;43:521-30.
106. Bouvy ML, Heerdink ER, Urquhart J, Grobbee DE, Hoes AW, Leufkens HGM. Effect of a pharmacist-led intervention on diuretic compliance in heart failure patients: a randomized controlled study. *J Card Fail* 2003;9:404-11.
107. Lee JK, Grace KA, Taylor AJ. Effect of a pharmacy care program on medication adherence and persistence, blood pressure, and low-density lipoprotein cholesterol. *JAMA* 2006;296:E1-E9 [Epub ahead of print].
108. Wu JYF, Leung WYS, Chang S, Lee B, Zee B, Tong PCY, Chan JCN. Effectiveness of telephone counselling by a pharmacist in reducing mortality in patients receiving polypharmacy: randomised controlled trial. *BMJ* 2006;Sep 9;333(7567):522. Epub 2006 Aug 17.
109. Deelen van BA, Bemt van den PMLA, Egberts TCG, Hoff van A, Maas HA. Cognitive impairment as determinant for sub-optimal control of oral anticoagulation treatment in elderly patients with atrial fibrillation. *Drugs & Aging* 2005;22:353-60.
110. Schiff GD, Rucker D. Computerized prescribing: building the electronic infrastructure for better medication usage. *JAMA* 1998;279:1024-29.
111. Christensen D, Trygstad T, Sullivan R, Garmise J, Wegner SE. A pharmacy management intervention for optimizing drug therapy for nursing home patients. *Am J Geriatr Pharmacother* 2004;2:248-56.
112. Coleman EA, Smith JD, Raha D, Min SJ. Posthospital medication discrepancies: Prevalence and contributing factors. *Arch Intern Med* 2005;165:1842-47.

113. Van den Bemt PMLA, Egberts ACG, Lenderink AW, Verzijl JM, Simons KA, Van der Pol WSCJM, Leufkens HGM. Risk factors for the development of adverse drug events in hospitalised patients. *Pharm World Sci* 2000;22:62-66.
114. Klarin I, Wimo A, Fastbom J. The association of inappropriate drug use with hospitalisation and mortality: a population-based study of the very old. *Drugs Aging* 2005;22:69-82.
115. Vinks THAM, De Koning GHP, De Lange TM, Egberts ACG. Identification of potential drug-related problems in the elderly: the role of the community pharmacist. *Pharm World Sci* 2006;28:33-38.
116. Zarowitz BJ, Stebelsky LA, Muma BK, Romain TM, Peterson EL. Reduction of high-risk polypharmacy drug combinations in patients in a managed care setting. *Pharmacother* 2005;25:1636-45.
117. Stoker LJ, Leendertse A, Prak F, Rynja FJ, Van den Bemt PMLA. Een vermijdbaar probleem? Pilot-studie naar incidentie en determinanten van geneesmiddelgerelateerde ziekenhuisopnames. *Pharm Weekbl* 2006;141:1175-78.



## BIJLAGEN

## bijlage 1

### overzicht literatuur geneesmiddel gerelateerde ziekenhuisopnames (inclusief onderzoeken die geëxcludeerd zijn van analyse)

Onderzoek	Land	Ziekenhuis	Meetdagen	Aantal proefpersonen	Leeftijd	Teller	Noemer	Frequentie
[7] F. Caamano <i>et al.</i> 2004 GIFA	Italië	Regionale en Universitaire ziekenhuizen in Italië	Perioden in 1991, 1993, 1995, 1997, 1998	19070	Ouderen (gem leeftijd 71 jaar) nb niet alleen ouderen; bijna 5500 < 65 jaar	ADR NB onduidelijk of ADR echt reden van opname was (ADR BIJ opname vastgesteld); waarsch ca de helft (zie [3])	Alle opnames	4.27% N.B. 878/19070  EXCLUSIE; BETREFT NIET ALLEEN OPNAMES DOOR ADR's MAAR ALLE ADR's BIJ OPNAME; [3] IS STUDIE VAN DEZE GROEP DIE DAAR WEL NAAR KIJKT!
[8] G. Onder <i>et al.</i> 2002 GIFA	Italië	Regionale en Universitaire ziekenhuizen in Italië	14 maanden 1988-1997	28411	ouderen (gem leeftijd 70 jaar) nb niet alleen ouderen; 28,7% < 65 jaar)	ADR	Alle opnames	3.4% D/P:2.108% Do:1.292%  964/28411 = 3.4%
[9] J. Williamson <i>et al.</i> 1980	Engeland	Geriatric afdelingen van 42 ziekenhuizen	N.B.	1998	ca. 1/3 van pat. < 75 jaar	ADR	geriatrie	10.5% N.B. 209/1998
[10] R.L. Howard <i>et al.</i> 2003	Engeland	Ziekenhuis Nottingham	6 maanden 2001	4093	Alle	ADE (gm gerelateerd & vermijdbaar deel daarvan)	Alle acute opnames	6.5% gm gerelateerd n=265); 67% daarvan = vermijdbaar (n=178) = 4.3% van alle acute opnames N.B.
[11] P. Waller <i>et al.</i> 2004	Engeland	Database (persoonlijke, medische en administratieve details) van NHS ziekenhuizen	1996-2000	53847408	Alle	ADE (selectie op basis van ICD-10 code!!!!)	Alle opnames (databank onderzoek!!!!) METHODOLOGIE!!!!	0.083% (n=44411) code 'drug-induced' en 0.314% (n=168958) 'relevant external cause' code; samen 0.35% N.B.



[12] M. Pirmohamed <i>et al.</i> [9] 2006	Engeland	2 NHS ziekenhuizen , 1 onderwijs ziekenhuis, 2 regionaal ziekenhuis	6 maanden Nov 2001-Apr 2002	18820	≥16	ADR (niet de WHO-def.!; def. van Edwards & Aronson, Lancet 2000;356:1255-59), maar gesproken over 'vermijdbaar' dus het betreft eigenlijk ADEs	Alle opnames (behalve < 16 jaar en vrouwen die opgenomen waren bij gynaecologie of obstetrie; geen intoxicaties; geen non-compliance)	6.5% (n=1225), waarvan n=880 vermijdbaar (4.7% van alle opnames vermijdbaar door gm) D: 0.12% (n=23) P: 4.47% (n=842) Po: 1.91% (n=360)
[13] D.I. Cooke <i>et al.</i> 1985	Zuid-Afrika	Addington Ziekenhuis Durban	Aug- okt 1982	300	Alle	ADR incl suicide	Alle opnames op twee interne geneeskunde afdelingen	ADR 4.7% (n=14) suicide 9.6% (n=29) N.B.
[14] G. Cunningham <i>et al.</i> 1997	Engeland	Ziekenhuizen in de provincie Tayside Schotland	Mrt- dec 1992	1011	>65	ADE	Alle opnames van patienten > 65 jaar	5.3% (n=54) , waarvan n=43 vermijdbaar
[15] N. Moore <i>et al.</i> 1998	Frankrijk	algemeen Ziekenhuis Jacques Monod in "le Havre"	6 maanden mei- okt 1993	329	≥17	ADR	Alle opnames op de afdeling: interne geneeskunde	3.04% (n=10) N.B.
[16] P Olivier <i>et al.</i> 2002	Frankrijk	Universitair Ziekenhuis van Toulouse op afdeling SEH	4 weken tijdens de maanden mei, jul, aug en okt 1998	671	≥15	ADR, maar inclusief vermijdbare, dus eigenlijk ADE	Alle acute opnames (behalve patiënten met ambulante zorg)	6.1% (n=41), waarvan 12 vermijdbaar Waarsch.: 0.67% Plaus: 1.10% Poss: 4.33%
[17] H. Peyriere <i>et al.</i> 2003	Frankrijk	Universitair ziekenhuis Montpellier	48 dagen (6x 8 dgn over periode van 1 jaar)	156	Alle	ADE	Alle opnames op afdeling interne geneeskunde	9.6% (n=15); onduidelijk hoeveel vermijdbaar (% vermijdbaar wel bepaald, maar van alle ADEs, dus ook van ADEs tijdens opname) N.B.
[18] A.P. Jonville-Béra <i>et al.</i> 2001	Frankrijk	Regionaal kinderziekenhuis, Universiteit van Tours	1 week 4 mei- 16 jun 1998	260	Kinderen (gem leeftijd 6 jaar)	ADR	Alle opnames (behalve van de afdelingen eerste hulp )	1.53% (n=4)
				428	Kinderen (gem leeftijd 6 jaar)	ADR	Alle acute opnames (SEH)	0.93% (n=4)
[19] F. Davidsen <i>et al.</i> 1988	Denemarken	Odense Universitair Ziekenhuis	2 maanden aprl- jun 1986	426	Alle	ADR + non-compliance (=DNC; dit is incl suicides)	Alle opnames op de afdeling cardiologie	11.5% (n=49) door ADR; 3.8% (n=16) door DNC

[20] J. Hallas <i>et al.</i> 1991	Denemarken	Odense Universitair Ziekenhuis	Aug- nov 1988	328	≥18	ADE	Alle opnames op de afdeling: gastroenterologie	11.9% (n=39) D/P: 7.9% (n=26); Van deze 26 zijn er 6 vermijdbaar
[21] J. Hallas <i>et al.</i> 1992	Denemarken	Odense Universitair Ziekenhuis	Aug- nov 1988	313	≥15	ADE	Alle opnames op de afdeling: long geneeskunde	8.0% (n=25) D/P: 3.8% (n=12); van die 12 waren er 2 vermijdbaar
[22] J. Hallas <i>et al.</i> 1992	Denemarken	Odense Universitair Ziekenhuis	Mrt 1988- mei 1989	1999	Alle	ADE	Alle opnames op de 6 'beschouwende' afdelingen: geriatrie, interne geneeskunde, endocrinologie cardiologie, respiratoir, gastroenterologie	10.6% (n=212) D/P: 7.2% (n=143); waarvan 67 vermijdbaar
[23] Dormann <i>et al.</i> 2003	Duitsland	Erlangen-Nuremberg Universitair Ziekenhuis	13 maanden Dec 1997-jan 1999	915 opnames van 711 patiënten	≥18	ADR, maar inclusief vermijdbare dus toch ADEs	Alle opnames op 2 afdelingen interne geneeskunde	4.9% (n=45), waarvan 44% vermijdbaar
[24] S. Schneeweiss <i>et al.</i> 2002	Duitsland	Alle Ziekenhuizen in het gebied rond Jena en Rostock	2,5 jaar okt 1997- mrt 2000	41375	Alle	ADR (behalve cutane reacties)	Alle acute opnames en alle ongeplande opnames op de afdeling interne geneeskunde (behalve patiënten met chemokuur)	2.4% (n=993)
[25] T. Mjörndal <i>et al.</i> 2002	Zweden	Universitair Ziekenhuis Umea	36 weken (1 week per afdeling) 1997/1998	681	Alle	ADR	Alle acute opnames bij interne geneeskunde + cardiologie (incl CCU) afdeling (behalve patiënten van ander ziekenhuis)	12% (n=82) D/P: 3.1% (n=21) Po/Do: 8.9%
[26] U. Bergman <i>et al.</i> 1981	Zweden	Zweeds Universitair Ziekenhuis	3.5 maand	285	≥16	ADE, incl. intoxicaties	Alle opnames op de afdeling interne geneeskunde	16% (n=45); n=42 zonder intoxicaties; waarvan 16 ADR (dus 42-16 = 26 vermijdbaar) D: 2.85% P: 10.30% Po: 2.85%

[27] I. Martínez-Mir <i>et al.</i> 1996	Spanje	Universitair Ziekenhuis Infantil "la Fe" in Valencia	Jun – okt 1992 en jan-april 1993	512 opnames bij 490 kids	1 tot 24 maanden oud	ADR	Alle opnames kinderziekenhuis	4.1% (n=21) D: 0.21% (n=1) P: 3.09% (n=15) Po: 0.41% (n=2) Do: 0.62% (n=3)
[28] L. Ibanez <i>et al.</i> 1991	Spanje	Universitair Ziekenhuis	Sept 1986-jun 1989	48678	Alle	ADR	Alle acute opnames (afdeling SEH)	1.1% (n=554) N.B.
[29] U. Klein <i>et al.</i> 1976	Zwitserland	Regional Lesgeef Ziekenhuis, Zieglerspital Bern	1970- 1972	914	Alle	ADR	Alle opnames op de afdeling: medical service	18,7% D/P: 18,7%  DIT ZIJN ADRs TIJDENS OPNAME; NIET OPNAMES DOOR ADRs, DUS EXCLUSIE
[30] B. Hardmeier <i>et al.</i> 2004	Zwitserland	Zurich Universitair Ziekenhuis en Kantonsspital St. Gallen Zurich	1996-2000	6383	Alle	ADE	Alle opnames bij afdeling interne geneeskunde	4.1% (n=262), waarvan 79 vermijdbaar (door fout) N.B.
[31] C.K. Mannesse <i>et al.</i> 2000	Nederland	Universitair Ziekenhuis Rotterdam	4 maanden Feb- mei 1994	106	≥70	ADR; definitie lijkt meer op ADE maar niet over vermijdbaarheid gerept	Alle opnames op 5 interne geneeskunde afdelingen (behalve overplaatsingen vanaf andere afdelingen en heropnames)	21% (n=22)
[32] M. Goettler <i>et al.</i> 1997	Studie uit Duitsland, Frankrijk en Engeland	Verschillende ziekenhuizen	Studies tussen 1974-1996	55615	≥18	ADR	Alle opnames op de afdeling: interne geneeskunde	5.8% N.B. DIT IS GEEN APARTE STUDIE, MAAR LITERATUUR OVERZICHT, DUS EXCLUSIE
[33] M. Levy <i>et al.</i> 1979	Israël	Hadassah Universitair Ziekenhuis Jeruzalem	1969- 1976	2499	Alle	ADR	Alle opnames op de afdeling interne geneeskunde	4.1% (n=103) D/P: 4.1% EXCLUSIE; ZIE [71] VOOR DUBBELPUBLICATIE (SAMEN MET BERLIJN)

[34] M. Levy <i>et al.</i> 1982	Israël	Hadassah Universitair Ziekenhuis Jeruzalem	Jul 1979- jun 1980	1184	Alle	opnames tgv non-compliance	Alle opnames op de afdeling interne geneeskunde	2.9% (n= 34) EXCLUSIE, WANT ALLEEN NAAR COMPLIANCE GEKEKEN
[35] K. Gholami <i>et al.</i> 1999	Iran	Universitair Ziekenhuis in Teheran	Mrt- dec 1996	370	Alle	ADR, maar incl vermijdbare, dus eigenlijk ADEs	Alle opnames op 2 interne geneeskunde afdelingen	7% (n=26); niet duidelijk welk deel vermijdbaar is (58,8% van alle ADEs, dus niet alleen van ADEs die tot opname geleid hebben)
[36] S. Major <i>et al.</i> 1998	Libanon	Amerikaans Universitair Ziekenhuis Beirut	6 maanden okt 1996- mei 1997 (behalve dec)	1745	≥18	ADE	interne geneeskunde	10.2% (n=177)
				457	≤17	ADE	kinderafdeling	7.9% (n=36)
[37] B.J. Courtman <i>et al.</i> 1995	Canada	Tertiair ziekenhuis in Toronto	Sept 1992- febr 1993	150	≥65	ADE	interne geneeskunde met exclusie van < 65 jaar	30.7% (n=46) , bijna allemaal vermijdbaar
[38] N. Col <i>et al.</i> 1990	USA	alg. opleidings-ziekenhuis	Jun- aug 1987	315	≥65	ADE	Alle acute opnames bij ouderen	28.2% (n=89), waarvan bijna helft door non-compliance
[39] D.W. Bates <i>et al.</i> 1993	USA	Brigham en Vrouwen Ziekenhuis, een tertiair ziekenhuis	37 dagen aug- sep 1990	420	Alle	ADE	Alle patiënten gelegen op de afdeling coronaire ziekten, algemene heelkunde, obstetrie en chirurgie.	3.57% P: 2.00% Po: 1.57% EXCLUSIE; DIT BETREFT ADEs TIJDENS OPNAME EN NIET OPNAMES DOOR ADEs
[40] P. J. McDonnell <i>et al.</i> 2002	USA	Universitair ziekenhuis Philadelphia	11 maanden jul 1998- mei 1999	20166	alle	ADR, maar incl vermijdbare, dus eigenlijk ADEs	ADR rapportage systeem: ADR's geselecteerd over alle opnames (METHODOLOGIE!!)	0.76% (n=154), waarvan 96 vermijdbaar

[41] L. A. Bero <i>et al.</i> 1991	USA	algemeen ziekenhuis "El Camino"	6 maanden	706	≥65	ADE	Alle heropnames van patiënten met meer dan 2 medicaties binnen 6 maanden (uitgesloten: opgenomen op psychiatrie, ontslagen naar een verpleeghuis, mentale stoornis, niet Engels sprekend)	20% D: 7.11% P: 2.67% Po: 10.22%  EXCLUSIE; GAAT OM HER- OPNAMES; IS NIET VERGELIJK- BAAR MET DE REST
[42] J. Bigby <i>et al.</i> 1987	USA	Brigham en Vrouwen Ziekenhuis, een Tertiair Ziekenhuis	1983- 1984	686	Alle	ADR, maar inclusief vermijdbare dus toch ADEs (NB non-compliance meegenomen als gm-gerelateerd)	Alle acute opnames	10.6% (n=73), waarvan 43 vermijdbaar N.B.
[43] G. J. Caranasos 1974	USA	Universitair Ziekenhuis van Florida	Aug 1969- jul 1972	6063	Alle	ADR (excl. geneesmiddel misbruik); maar geen duidelijke definitie; echter niet over vermijdbaarheid gesproken	Alle opnames op de afdeling interne geneeskunde	2.9% (n=177) N.B.
[44] T. J. Ives <i>et al.</i> 1987	USA	North Carolina Memorial Ziekenhuis	12 maanden	293	Alle (behalve neonaten)	ADE (incl. gm-misbruik)	Alle opnames op de afdeling: soort interne geneeskunde	15.4% (n=45), waarvan 14 gm-misbruikt (NB incl alcohol!!!); dus eigenlijk 45-14 = 31 gm gerelateerde opnames (10.6%) N.B.
[45] J. M. McKenny <i>et al.</i> 1976	USA	opleidingsziekenhuis Virginia	2 maanden Feb- mrt 1974	216	Alle	ADE	Alle opnames op de afdeling: interne geneeskunde	27.3% (n=59), waarvan 35 vermijdbaar
[46] T. F. Pearson <i>et al.</i> 1994	USA	algemeen ziekenhuis Piedmont, Atlanta	7 maanden Jul 1992- jan 1993	10587	Alle	ADR, maar incl vermijdbaar dus eigenlijk ADE	Alle opnames via ADR-rapportage METHODOLOG IE	0.32% (n=34), waarvan 8 vermijdbaar
[47] M. W. Mckenzie <i>et al.</i> 1973	USA	Shands opleidingsziekenhuis in Gainesville	8 maanden Feb- sept 1971	658	≤25	ADR	Alle opnames op de kinderafdeling	3.0% (n=19)

[48] A.A. Mitchell <i>et al.</i> 1988	Amerika	Verschillende ziekenhuizen rond Boston	11 jaar sept 1974- dec 1985	6546	≤15	ADR	Alle opnames van kinderen (behalve pasgeborenen en kinderen met kanker)	2.0% (n=131) D: 1.02% P: 0.98%
				3026	Pasgeborenen		Alle opnames van pasgeborenen kinderen	0.2% (n=6)
				725	kanker		kinderen met kanker	22% (n=157)
[49] M.C. Lakshmanan <i>et al.</i> 1986	Amerika	Cleveland Metropolitan General Ziekenhuis, opleidingsziekenhuis	Jul- aug 1984 2 maanden	834	Alle	ADE	Alle opnames op de afdeling: interne geneeskunde incl ICU	4.2% (n=35) N.B.
[50] K.M. Nelson <i>et al.</i> 1996	Amerika	Universitair Ziekenhuis Bexar County	Jul- aug 1993	450	Alle	ADE	Alle opnames op de afdeling: interne geneeskunde en intensive care	16.2% (n=73), waarvan n=36 vermijdbaar
[51] B.S. Prince <i>et al.</i> [55] 1992	Amerika	Mercy Ziekenhuis of Pittsburgh (tertiair centrum)	4 maanden Okt 1990- jan 1991	10184 SEH bezoeken (maar niet allemaal opgenomen !!!)	Alle	ADE	Alle acute opnames	2.9% D/P/Po: 2.9% GEEN INFO OVER NOEMER AANTAL OPNAMES, DUS EXCLUSIE
[52] R.B. Salem <i>et al.</i> 1984	Amerika	Veteran's administratie ziekenhuis	4 maanden	41	Alle	ADE (inclusief suïcide en drugs misbruik)	Alle opnames op de psychiatrische afdeling	54% (n=22) N.B.
[53] J.W. Smith <i>et al.</i> 1966	Amerika	Ziekenhuis met half-private afdeling	Jan- dec 1965	900	Alle	ADR	Alle opnames op afdeling: interne geneeskunde	1.7% (n=15)  alleen probable reactions
[54] W.D. Smucker <i>et al.</i> 1990	Amerika	Familie afdeling op het community ziekenhuis	1990	100	≥65	ADR	Alle opnames van oudjes bij 'family practice'; soort interne geneeskunde	9% (n=9) D/P: 6% Po: 3% Do: -
[55] J. Lazarou <i>et al.</i> (meta-analyse)	Amerika	Verschillende ziekenhuizen	Studies van 1933- 1996	28017	Alle	ADR	Alle opnames	4.7% D/P: 4.7% EXCLUSIE; IS META-ANALYSE VAN DIV. STUDIES
[56] R.R. Miller <i>et al.</i> 1974	Amerika, Canada en Israël	5 ziekenhuizen in US, 1 in Canada en 1 in Israël	Apr 1969- jan 1972	7017	Alle	ADR	Alle opnames	3.7% (n=260) N.B.

[57] K. L. Easton-Carter <i>et al.</i> 2002	Australië	Royal children ziekenhuis, specialistisch pediatrisch opleidingsziekenhuis en regionaal opleidingsziekenhuis	11 weken, 4 weken en 3 weken resp. mrt 1998- dec 1999	8601 SEH bezoeken (maar niet allemaal opgenomen !!!)	≤17	ADE	Alle acute opnames van kinderen, excl trauma en oncologie	3.3% (n=280), waarvan 51.3% vermijdbaar D: 1,25% P: 1,00% Po: 1,05% GEEN INFO OVER NOEMER AANTAL OPNAMES, DUS EXCLUSIE
[58] J.G.A. Dartnell <i>et al.</i> 1996	Australië	Royal Melbourne Ziekenhuis	Nov-dec 1994	965	Alle	ADE	Alle acute opnames resulterend in een >24-uur verblijf	5.7% (n=55), waarvan n=36 vermijdbaar D: 0.912% P: 2.166% Po: 2.622%
[59] K.L. Easton <i>et al.</i> 1998	Australië	Royal children Ziekenhuis	Jun- aug 1996	1682	< of =18	ADE	Alle opnames bij kinderen (medical, dus exclusief chirurgie, trauma en oncologie en niet engels sprekende patiënten)	3.4% (n=58), waarvan n=32 vermijdbaar D:1.173% P/Po: 1.934% Do:0.292%
[60] K. L. Easton <i>et al.</i> 2004	Australië	Kinderziekenhuis (trauma) en regionaal ziekenhuis	18 weken en 4 weken resp. 22 weken 1998/1999	2933	≤17	ADE (Suïcidale overdosis meegenomen)	Alle acute opnames bij kinderen (behalve trauma en oncologie)	4.3 % (n=127), waarvan 46.9% vermijdbaar D: 1.84% P: 1.06% Po: 1.43%
[61] L.A. Stanton <i>et al.</i> 1994	Australië	Royal Hobart Ziekenhuis, opleidingsziekenhuis Tasmania	10 weken mrt- aug 1993	691	≥17	ADE (inclusief suïcidale overdosis)	Alle opnames op de afdeling: volwassen general medical units (interne geneeskunde) (behalve psychiatrische en patiënten met nierfunctiestoornis)	9.8% (n=68), waarvan n=39 (5.6%) excl suicide en misbruik en daarvan weer n=18 vermijdbaar  alleen definite/probale
[62] P.Y. Popplewell <i>et al.</i> 1982	Australië	Flinders Medisch centrum	1981	100	≥75	ADR	Alle opnames bij oudjes op de afdeling geriatrie	31% (n=31) N.B.
[63] I. Larmour <i>et al.</i> 1991	Australië	opleidingsziekenhuis Melbourne	6 maanden jun- nov 1987	5623	Alle	ADR,	Alle opnames, excl suicide en misbruik	1.6% (n=90)

[64] J. Hewitt <i>et al.</i> 1995	Australië	opleidingsziekenhuis in Clayton, Australia	4 maanden febr- mei 1993	131	Alle	ADE	Alle patiënten heropgenomen in het ziekenhuis binnen 60 dagen (niet-gepland)	35% (n=46) N.B. EXCLUSIE; GAAT OM HER-OPNAMES; IS NIET VERGELIJK-BAAR MET DE REST
[65] M.E. Wong <i>et al.</i> 1993 NB Poster!!!!	Australië	Alfred Ziekenhuis	4 weken 1988	245	≥65	ADE	Alle acute opnames van oudjes, excl suicide	19.6% (n=48) N.B.
			8 weken 1990	541				14.8% (n=80) N.B.
[66] Fe-lin Lin Wu <i>et al.</i>	Taiwan	Nationaal Universitair Ziekenhuis Taiwan	April 1992-dec 1993	666	≥18	ADE	Alle opnames op afdeling: family medicine ward (soort interne geneeskunde)	3.5% (n=23), N.B. 2.7% indien alleen probable/high y probable
[67] Y. Koh <i>et al.</i> 2003	Singapore	Acute zorg ziekenhuis	4 dagen nov/dec 2000	347	> of=16	ADE	Opnames met >5 medicijnen.	6.63% , alle vermijdbaar
[68] M. Ramesh <i>et al.</i> 2003	India	ziekenhuis in Mysore	7 maanden dec 2001- jul 2002	3717	alle	ADR NB spontane rapportage als methode!	Alle opnames	0.7% D: 0.07% P: 0.33% Po: 0.30%
[69] S. Malhotra <i>et al.</i> 2001	India	Tertiair Ziekenhuis in Noord India	7 maanden jan- jul 2000	578	≥65	ADE	Alle acute opnames van oudjes	14.4% (n=83), waarvan n=44 door non-compliance (rest ADR) D/P: 1.86% Po: 3.55% Do: 1.29%
[70] S. P. Lamabadusuriya <i>et al.</i> 2003	Sri-Lanka	Lady Ridgeway Ziekenhuis Colombo	11 maanden feb 2002-dec 2002	39625	Kinderen (gem leeftijd 5 jaar)	ADR	Alle opnames bij kinderen	0.16% D:0.04% P:0.107% Po:0.013% Do:-
[71] Hallas <i>et al.</i>	Denemarken	Odense University Hospital	mrt-mei 1988	333	alle	ADE	interne geneeskunde	13.5% (n=45) D/P: 10.8% (n=36), waarvan 21 vermijdbaar
[72] Lee <i>et al.</i>	USA	Veterans Affair ziekenhuis	jan-dec 2003 (2e week van elke maand)	2169 SEH bezoeken (maar niet allemaal opgenomen !!!)	> of = 20 (gem 60)	ADE	SEH	12.6% (n=274), waarvan n=26 suicide/misbruik GEEN INFO OVER NOEMER AANTAL OPNAMES, DUS EXCLUSIE



[73] Barrow et al	UK	'HES - data' (diagn. codes bij opname) vgl'en met ADR meldingen	1996-2000					geen info over incidentie gm gerelateerde opnames, DUS EXCLUSIE
[74] Hooft et al	NL	ontslagdiagnoses (databank)	2001	668714	alle	ADR	acute opnames DATABANK!!!!	1.83% (n=12249)
[75] Baena et al	Spanje	SEH afd UMC Granada	nov 200- okt 2001 (sample van alle SEH bezoeken)	2261 SEH bezoeken (waarsch niet allemaal opgenomen!)	alle	ADE	SEH	33.17% GEEN INFO OVER NOEMER AANTAL OPNAMES, DUS EXCLUSIE
[76] Levy et al	Israel Duitsland (NB voor Israel deel zie ook [29])	Jerusalem UMC Berlijns UMC	1969-1976 1974-1977	2499 2933	alle alle	ADR ADR	alle interne geneeskunde (medical wards)	4.1% (n=103) 5.7% (n=167)
[77] Capuano et al	Italië	2 ziekenhuizen	maart en juni 2000	480	alle	ADE	acute opnames	3.5% (n=17)
[78] Devi et al	India	tertiair ziekenhuis Bangalore	jan 1998 tot dec 2002	6302	alle	ADR	gastro-enterologie: alleen upper GIT disorders	1.5% (n=95) SELECTIE VAN ADR (ALLEEN GIT), DUS EXCLUSIE
[79] Fattinger et al	Zwitserland	UMC en alg ziekenhuis	jan 1996 - dec 1998	4331	alle	ADR	interne geneeskunde (2 afd.)	3.3% (n=144)
[80] Jha et al.	USA	tertiair ziekenhuis Boston	oct 1994- mei 1995	3238	alle	ADE	ICU en general care (interne & chirurgie)	2.5% (n=76), waarvan n=21 vermijdbaar
[81] Wasserfallen et al	Zwitserland	UMC Lausanne	jan-jul 1994	3195	>16	ADE	acute opnames	7.1% (n=229), waarvan n=126 vermijdbaar
[82] Blix et al.	Noorwegen	5 algemene ziekenhuizen	mei-dec 2002	827	>15	ADE	interne + reuma	alleen DRP's tijdens opnames beschreven DUS EXCLUSIE
[83] Ghose	UK	Carlisle	okt - dec 1979	171	alle	ADE	general medical (interne geneeskunde)	18.7% (n=32), incl suicides; 8.8% (n=15) excl. suicides
[84] Green et al. NB pilotstudie van [7]	UK	UMC Liverpool	steekproef	200	>18	ADE	acute opnames (medical patients)	7.5% (n=15), waarvan n=12 vermijdbaar
[85] Pouyanne	France	33 ziekenhuizen	mrt-apr 1998	3137	alle	ADR	62 medical dpt' s	3.19% (n=100)

[86] Gardner et al	USA	UMC Florida	aug 1968 - mrt 1969	939	?	ADE	interne & neurology	5.1% (n=48) ADE bij opname, maar onduidelijk of dit tot opname geleid heeft DUS EXCLUSIE
[87] Burnum et al	USA	1 ziekenhuis	?	276	?	ADE	interne geneesk.	6.2% (n=17)
[88] Chan et al	Australie	Ziekenhuis in Hobart	aug-sept 1998	240	>75	ADE	acute opnames	30.4% (n=73)
[89] Ramsay et al	UK	Sheffield opleidings-ziekenhuis	1978	488	alle	ADE	interne geneeskunde	25.8% (n=126) incl suicides; 7.6% excl suicides
[90] Senst et al	USA	4 ziekenhuizen, waaronder 2 kinderziekenhuizen en 1 psychiatrische kliniek	53 dgn 1998	3187	alle muv pasgeborenen	ADE	alle	3.2% (n=102)
[91] Classen et al	USA	1 ziekenhuis Salt Lake City	mei 1989 - okt 1990	36653	alle	ADR	alle (METHODE: VIA COMPUTER SCREENING!!)	0.1% (n=52)
[92] Stewart et al.	USA	psych afd van ziekenhuis in Florida	6 mnd	60	alle	ADE (incl. intox en abuse)	psych	13.3% (8/60) mbt ADR en non-compliance
[93] Lin et al	Taiwan	afd v alg ziekenhuis	10 mnd jan 90-Oct 90	2695	18 en >	ADR (incl. intox)	interne	3.9% (104/2695) excl intox
[94] Sidel et al	USA	Boston	oct 66-jan 67	267	alle	ADR	interne	4.5% (12/267)
[95] Huic et al	Kroatie	UMC in Zagreb	jan 92-apr 93 (14 mnd)	5237	16 en >	ADR	acute opnames bij interne	2.5% (130/5237)
[96] Frisk et al	USA	2 ziekenhuizen	dec 73-juni 1974 (6 mnd per ziekenhuis)	442	alle	ADE	selectie van gmgelateerde opnames (DUS NOEMER IS AL SELECTIE!!!!)	19.5% (86/442)

N.B.=Niet Bekend, D=Defenite, P=Probable, Po=Possible en Do=Doubtful

---

## **bijlage 2**

### **overzicht deelnemende ziekenhuizen**

#### *Academische ziekenhuizen*

Erasmus Medisch Centrum, Rotterdam  
Leids Universitair Medisch Centrum, Leiden  
Universitair Medisch Centrum Groningen, Groningen  
Universitair Medisch Centrum Utrecht, Utrecht

#### *Topklinische ziekenhuizen*

HAGA ziekenhuis, Den Haag  
Isala klinieken, Zwolle  
Maxima Medisch Centrum, Veldhoven  
Medisch Centrum Alkmaar, Alkmaar  
Medisch Centrum Haaglanden, Den Haag  
Medisch Centrum Leeuwarden, Leeuwarden  
Onze Lieve Vrouwe Gasthuis, Amsterdam  
Reinier de Graaf Groep, Delft  
St Antonius ziekenhuis Nieuwegein  
St Elisabeth Ziekenhuis, Tilburg

#### *Algemene ziekenhuizen*

Bovenij Ziekenhuis, Amsterdam  
Bronovo ziekenhuis, Den Haag  
Diakonessen Huis, Utrecht  
Langeland ziekenhuis, Zoetermeer  
VieCuri Medisch Centrum voor Noord-Limburg, Venlo  
Wilhelmina Ziekenhuis, Assen  
Zaans Medisch Centrum, Zaandam

## bijlage 3 gedeelte van triggerlijst

Bij vermelding van onderstaande reden van opname of mogelijke diagnose kan de opname geneesmiddel gerelateerd (HARM) zijn.

acidose	heamoptoe	porfyrie
addison-crisis	hematoom	refluxoesofagitis
ademdepressie	hepatitis	sedatie
afasie	huiduitslag	Stevens-Johnson syndroom
agranulocytose	hypercalciëmie	stofwisselingsziekte
alkalose	hyperfosfatemie/ tumorlysisyndroom	Stolsel
algehele malaise	hyperglykemie	syncope
anafylactische reactie	hyperkaliëmie	tinnitus
anemie	hypernatriëmie	toxisch epidermale necrolyse
angina pectoris	hypertensie	trombocytopenie
angio oedeem	hyperthermie	tumorlysis
aplastische anemie	hyperthyroidie / thyrotoxische crisis	ulcus pepticum/duodenum
apnoe	hyperventilatie	val
artritis	hypocalciëmie	vasculitis
aspiratie pneumonie	hypofosfatemie	verkeersongeval
ataxie	hypoglykemie	verwardheid
bewegingstoornissen	hypokaliëmie	
blindheid	hyponatriëmie	
bloed ophoesten	hypotensie	
bloed overgeven	hypothermie	
bloedbeeldafwijking	hypoxie	
bloedingen	icterus	
braken	ileus	
cardiale ischemie	infecties	
cardiogene shock	ischemisch CVA	
cardiomyopathie	jeuk	
colitis/ toxisch colon	jicht	
colitis/M Crohn (exacerbatie)	koorts	
collapse	lethargie (sloomheid)	
convulsies	Leukopenie	
decompensation cordis	leverfunctie stoornis	
dehydratie	longembolie	
diarree	lupus	
doofheid	maagbloeding	
duizeligheid	malaria	
DVT	misselijkheid	
dyspnoe	myxoedeem, hypothyroidie	
dyspnoe	neutropenie	
erythema	nierinsufficiëntie	

exacerbatie Astma	obstipatie	
exacerbatie COPD	oedeem	
fractuur	oesofagitis	
galstenen	pancreatitis	
gewrichtspijnen	parkinsonisme	
GI bloeding	pericarditis	
glaucoom	pijn	
hartfalen	pijn op de borst	
hartinfarct	pneumonie	
hartritme stoornissen	pneumonitis	

Naast deze verkorte lijst, beschikten de onderzoekers ook over een uitgebreide lijst van symptomen gekoppeld aan mogelijk veroorzakende geneesmiddelen. Deze uitgebreide lijst is niet weergegeven in dit eindrapport.

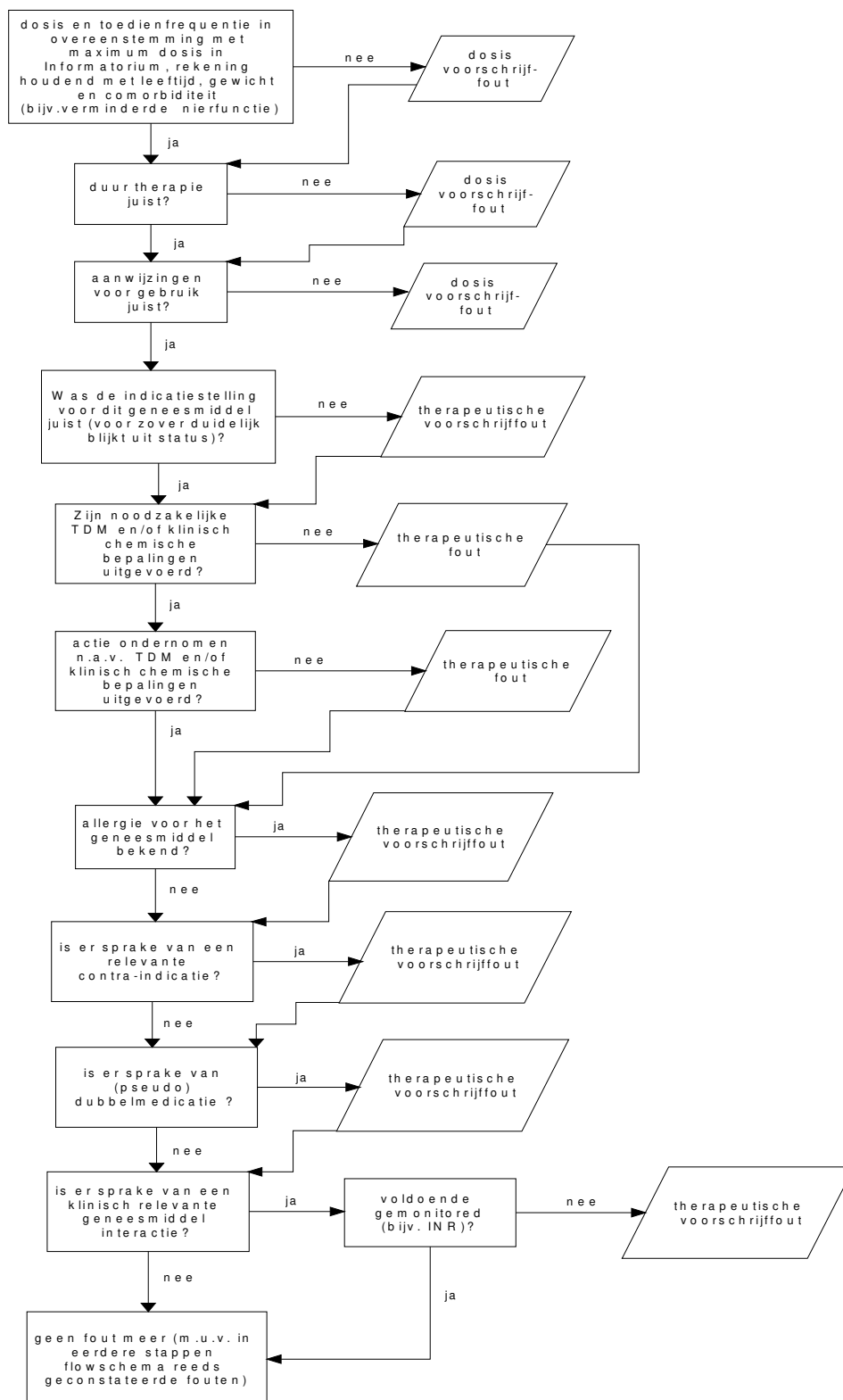
## bijlage 4

### eerste drie assen algoritme Kramer et al.

	+1	0	-1
As 1	Klinisch veranderd beeld (KVB) is bekend als (bij)werking betreffend middel	KVB onvoldoende bekend bij nieuw middel (<5 jaar geregistreerd in EU)	KVB niet bekend als (bij)werking van goed bekend middel (>5 jaar geregistreerd in EU)
As 2	a) geen goede alternatieve verklarende conditie: +2  b) onverklaarde exacerbatie of terugkomen onderliggende conditie: +1	Andere verklarende condities zijn aanwezig, maar niet waarschijnlijk	Waarschijnlijk andere verklarende condities
As 3	Tijdsrelatie als verwacht voor dit KVB-middel paar	Tijdsrelatie is onduidelijk	Tijdsrelatie niet passend bij KVB-middel-paar:-2

Voor vaststellen bekendheid KVB wordt gesteld dat het KVB beschreven moet zijn als bijwerking in de IB-tekst.

## bijlage 5 algoritme Schumock et al.



## **bijlage 6**

### **classificatie medicatiefouten volgens NVZA [99]**

#### **voorschrijffouten**

##### *administratieve en procedurele fouten*

- algemeen (bijv. leesbaarheid)
- patiëntgegevens
- gegevens afdeling & voorschrijver
- geneesmiddelnaam
- geneesmiddelvorm, toedienroute

##### *doseerfouten*

- sterkte
- doseerfrequentie
- overdosering
- geen maximum dosis bij 'zonodig'
- onderdosering
- duur therapie
- aanwijzingen voor gebruik

##### *therapeutische fouten*

- indicatiestelling
- contra-indicatie
- interactie
- onterechte monotherapie
- (pseudo) dubbelmedicatie

#### **afleverfouten**

op verkeerde patiëntnaam/afdelingsnaam  
verkeerde geneesmiddel  
in verkeerde toedieningsvorm  
verkeerde sterkte  
op verkeerd tijdstip

#### **toedienfouten**

omissie (voorgeschreven geneesmiddel niet toegediend)  
niet voorgeschreven geneesmiddel toegediend  
verkeerd klaargemaakt  
verkeerde toedieningsvorm  
verkeerde toedienroute  
verkeerde toedienwijze  
verkeerde dosis  
verkeerd tijdstip (min. 60 minuten te vroeg/laat)  
therapie ontrouw