

Vermijdbare en niet-vermijdbare medicatiegerelateerde schade in het ziekenhuis

Peter G.M. Mol ^{ab*}, Patricia M.L.A. van den Bemt ^{cd}, Aileen B. Dequito ^e, Jasperien E. van Doormaal ^f, Rianne J. Zaal ^e, Floor M. Haaijer-Ruskamp ^a en Jos G.W. Kosterink ^{eg}

^a Afdeling Klinische Farmacologie, UMC Groningen.

^b College ter Beoordeling van Geneesmiddelen, Utrecht.

^c Ziekenhuisapotheek, Erasmus MC, Rotterdam.

^d Afdeling Farmaco-epidemiologie en Farmacotherapie, Utrecht Institute for Pharmaceutical Sciences, Universiteit Utrecht.

^e Afdeling Klinische Farmacie en Apotheek, UMC Groningen.

^f Ziekenhuisapotheek, Martini Ziekenhuis, Groningen.

^g Basiseenheid Farmacotherapie en farmaceutische patiëntenzorg, Rijksuniversiteit Groningen.

* Correspondentie: p.g.m.mol@umcg.nl.

KERNPUNTEN

- In deze studie ondervond meer dan de helft van de opgenomen patiënten schade door geneesmiddelen, waarvan het merendeel niet-ernstige, niet-vermijdbare bijwerkingen.
- De meest voorkomende vermijdbare schade en bijwerkingen waren obstipatie, diarree, dyspneu, verhoogde INR, misselijkheid, duizeligheid en vallen.
- Zowel vermijdbare schade als niet-vermijdbare bijwerkingen hadden grotendeels dezelfde risicofactoren, zoals aantal medicatieopdrachten, opnameduur, organisatorische factoren en multimorbiditeit.
- Elektronische voorschrijfsystemen kunnen het aantal medicatiefouten doen verminderen, en mogelijk ook de daaruit voortvloeiende vermijdbare schade.
- Door vroege opsporing en interventie – ook bij de vaak minder ernstige bijwerkingen – kan het welzijn van opgenomen patiënten mogelijk worden verbeterd.

Inleiding

Onderzoek naar de veiligheid van geneesmiddelen focust tegenwoordig vooral op de beheersing van medicatiefouten en de eventueel daaruit voortvloeiende vermijdbare medicatiegerelateerde schade [1]. Door de invoering van elektronische voorschrijfsystemen (*computerized physician order entry*, CPOE) en klinische beslissingsondersteunende systemen (*clinical decision support systems*, CDSS) is met succes het aantal medicatiefouten vermindert [2-5]. Beheersing van niet-vermijdbare geneesmiddelbijwerkingen die optreden bij een juist gebruik van geneesmiddelen is met deze systemen echter niet mogelijk. Ook die niet-vermijdbare bijwerkingen zijn echter van belang, omdat een vroege opsporing de gevolgen ervan zou kunnen beperken [6, 7].

De meeste onderzoeken zijn gericht op bijwerkingen die relatief

ABSTRACT

Preventable and non-preventable adverse drug events in hospitalized patients

OBJECTIVE

To analyse the prevalence of preventable adverse drug events (pADEs) and non-preventable adverse drug reactions (ADRs) as well as the determinants of both pADEs and ADRs.

METHODS

Adverse events experienced by patients admitted to two Dutch hospitals with functioning computerized physician order entry (CPOE) systems were prospectively identified through chart review. For both pADEs and non-preventable ADRs a causal relationship between adverse events and patients' drugs was established using the simplified Yale algorithm.

RESULTS

pADEs and non-preventable ADRs were experienced by 349 (58%) patients, of whom 307 (88%) had non-preventable ADRs. Multimorbidity (adjusted odds ratio [OR_{adj}] 1.90 and 1.28 respectively), length of stay (OR_{adj} 1.13 and 1.11), admission to the geriatric ward (OR_{adj} 7.78 and 3.82) and number of medication orders (OR_{adj} 1.25 and 1.13) were significantly associated with pADEs and ADRs. Admission to the gastroenterology/rheumatology ward (OR_{adj} 0.22 and 0.40) was inversely related to both pADEs and ADRs. Other determinants for ADRs only were female sex (OR_{adj} 1.77) and use of drugs affecting the nervous system (OR_{adj} 1.83). Age was a significant determinant for pADEs only (OR_{adj} 1.07).

CONCLUSIONS

More than half of the patients admitted to the hospitals are harmed by drugs, of which most are non-serious, non-preventable ADRs. Determinants of both pADEs and ADRs overlap to a large extent. Our results imply the need for signalling early potential adverse events during the normal use of drugs in multimorbid patients or those in geriatric wards. Subsequent therapeutic interventions may improve their well-being more than focusing on errors in the medication process only.

Mol PGM, van den Bemt PMLA, Dequito AB, van Doormaal JE, Zaal RJ, Haaijer-Ruskamp FM, Kosterink JGW. Vermijdbare en niet-vermijdbare medicatiegerelateerde schade in het ziekenhuis. PW Wetenschappelijk Platform. 2013;7:a1331.

Dit artikel is een vertaling van: Dequito AB, Mol PG, van Doormaal JE, Zaal RJ, van den Bemt PM, Haaijer-Ruskamp FM, Kosterink JG. Preventable and non-preventable adverse drug events in hospitalized patients: a prospective chart review in the Netherlands. Drug Saf. 2011 nov 1;34(11):1089-100. Deze vertaling verscheen eerder in Ned Tijdschr Geneesk. 2013;157:A5051.

TABEL 1

Vereenvoudigd Yale-algoritme*

As	+1	0	-1
1	klacht of symptoom is een bekende bijwerking van het verdachte geneesmiddel	klacht of symptoom is een niet bekende bijwerking of het betreft een nieuw geneesmiddel	klacht of symptoom is een niet eerder gerapporteerde bijwerking van een bekend geneesmiddel
2	a. geen goede alternatieve verklaring of ander, verklarend geneesmiddel aanwezig (score +2) b. niet anders te verklaren exacerbatie of <i>recurrence</i> van de onderliggende aandoening (score +1)	alternatieve verklaring of ander, verklarend geneesmiddel is mogelijk, maar bevredigt niet	goede alternatieve verklaring of ander, verklarend geneesmiddel aanwezig
3	tijd tot optreden van de klacht of het symptoom is zoals je zou verwachten bij deze medicatiegerelateerde schade	tijd tot optreden van de klacht of het symptoom is dubieus of valt niet te beoordelen	tijd tot optreden van de klacht of het symptoom past niet bij deze medicatiegerelateerde schade (score -2)

Totale score

score < 0: geneesmiddelbijwerking is onwaarschijnlijk

score ≥ 0 en ≤ 3: geneesmiddelbijwerking is mogelijk

score = 4: geneesmiddelbijwerking is waarschijnlijk

* Het vereenvoudigde Yale-algoritme is gebaseerd op het algoritme van Kramer e.a. [16]

ernstig van aard zijn en bijvoorbeeld het verblijf in het ziekenhuis verlengen [8]. Zo werd in een recent Nederlands onderzoek aangetoond dat bij 0,9% van de in het ziekenhuis opgenomen patiënten ernstige medicatiegerelateerde schade optrad, waarvan circa 80% als niet-vermijdbaar werd beschouwd [9]. Toch kan ook niet-ernstige schade invloed hebben op het welzijn van opgenomen patiënten en kan tijdige opsporing dat welzijn mogelijk verhogen [10]. Determinanten voor het optreden van vermijdbare schade en bijwerkingen zijn al eerder onderzocht [8, 11]. Het gerapporteerde verband varieert tussen de onderzoeken, maar het aantal en het type geneesmiddelen (bijvoorbeeld middelen die inwerken op het cardiovasculaire systeem, op het bloed en de bloedvormende organen, op het zenuwstelsel, en antimicrobiële middelen) worden stelselmatig genoemd als significante determinanten [11-13]. Over multimorbiditeit als determinant voor schade veroorzaakt door medicatiefouten of door bijwerkingen is minder bekend. In dit onderzoek bepaalden we de prevalentie van vermijdbare medicatiegerelateerde schade en vergeleken deze met die van niet-vermijdbare bijwerkingen. Ook identificeerden we belangrijke determinanten voor beide types medicatiegerelateerde schade in een ziekenhuissetting met een elektronisch voorschrijfsysteem en klinisch beslissingsondersteunend systeem (CPOE/CDSS).

Methoden

Opzet

We verrichtten een prospectief statusonderzoek naar de effecten van het invoeren van een CPOE-systeem met CDSS op het optreden van medicatiefouten en van schade door medicatiefouten [3]. De gegevens voor het huidige onderzoek werden acht weken na implementatie van het CPOE-systeem (in 2006 respectievelijk 2008) verzameld gedurende een periode van vijf maanden in het

UMC Groningen (UMCG) en het TweeSteden Ziekenhuis in Tilburg en Waalwijk (TSz). Patiënten die langer dan 24 uur waren opgenomen op de afdelingen Geriatrie (TSz), Algemene Interne Geneeskunde (TSz en UMCG), Gastro-enterologie of Reumatologie (UMCG) werden in het onderzoek opgenomen. De specialismen gastro-enterologie en reumatologie deelden één verpleegafdeling, waar het CPOE-systeem gelijktijdig werd ingevoerd. Het onderzoek werd door de medisch-ethische commissie vrijgesteld van toetsing [3].

Elektronische voorschrijfsystemen

De CPOE-systemen die in onze ziekenhuizen werden geïmplementeerd, beschikken over een 'basaal' CDSS dat op geneesmiddeleninteracties controleert en een beperkte doseringsondersteuning biedt [14]. In Tilburg zijn daarnaast ook de processen van patiëntidentificatie en toediening van geneesmiddelen geautomatiseerd, waarbij barcodes op de polsbandjes van patiënten en op de verpakkingen van geneesmiddelen worden gescand.

Gegevensverzameling en beoordeling

Patiëntkenmerken (leeftijd, geslacht, gewicht, lengte en comorbiditeit) en ziektekenmerken (voorgeschiedenis, reden van opname en differentiaaldiagnoses) werden tijdens dagelijkse afdelingsvisites verzameld. Gegevens over gebruikte geneesmiddelen en laboratoriumuitslagen werden verkregen uit de medische en verpleegkundige statussen, het CPOE-systeem en het ziekenhuisinformatiesysteem. Geneesmiddelen werden ingedeeld volgens het *anatomical therapeutic chemical*-classificatiesysteem (ATC) [15]. De primaire uitkomstmaten waren de prevalenties van vermijdbare medicatiegerelateerde schade en van bijwerkingen. Tijdens dagelijkse afdelingsvisites werden gegevens van alle klachten en symptomen verzameld die mogelijk verband hielden met het medicatiegebruik zoals gerapporteerd in de medische en verpleeg-

TABEL 2
Meest voorkomende medicatiegerelateerde schade onder 603 patiënten*

	Vermijdbare schade; n (%)	Bijwerkingen; n (%)
Obstipatie	8 (14,8)	68 (7,3)
Diarree	4 (7,4)	67 (7,2)
Hoofdpijn	0 (0,0)	52 (5,6)
Misselijkheid	3 (5,6)	45 (4,8)
Oedeem	0 (0,0)	45 (4,8)
Sedatie	0 (0,0)	38 (4,1)
Agitatie	0 (0,0)	35 (3,7)
Dyspneu	5 (9,3)	31 (3,3)
Duizeligheid	2 (3,7)	25 (2,7)
Vermoeidheid	0 (0,0)	21 (2,2)
Verwardheid	0 (0,0)	19 (2,0)
Hyperglykemie	0 (0,0)	19 (2,0)
Hypotensie	0 (0,0)	19 (2,0)
Val	2 (3,7)	17 (1,8)
Hypoglykemie	0 (0,0)	17 (1,8)
Pijn	0 (0,0)	17 (1,8)
Slaapstoornissen	0 (0,0)	17 (1,8)
Buikpijn	0 (0,0)	13 (1,4)
Desoriëntatie	0 (0,0)	13 (1,4)
Flebitis	0 (0,0)	12 (1,3)
Braken	0 (0,0)	11 (1,2)
INR verhoogd	4 (7,4)	10 (1,0)
Hallucinaties	0 (0,0)	10 (1,0)
Hematoom	2 (3,7)	3 (0,3)
Hyperkaliëmie	2 (3,7)	2 (0,2)
Overige	22 (40,7)	309 (33,0)
Totaal†	54 (100)	935 (100)

INR: international normalized ratio.

* Medicatiegerelateerde schade werd geclassificeerd volgens de *Adverse reactions terminology* van de Wereldgezondheidsorganisatie [18].

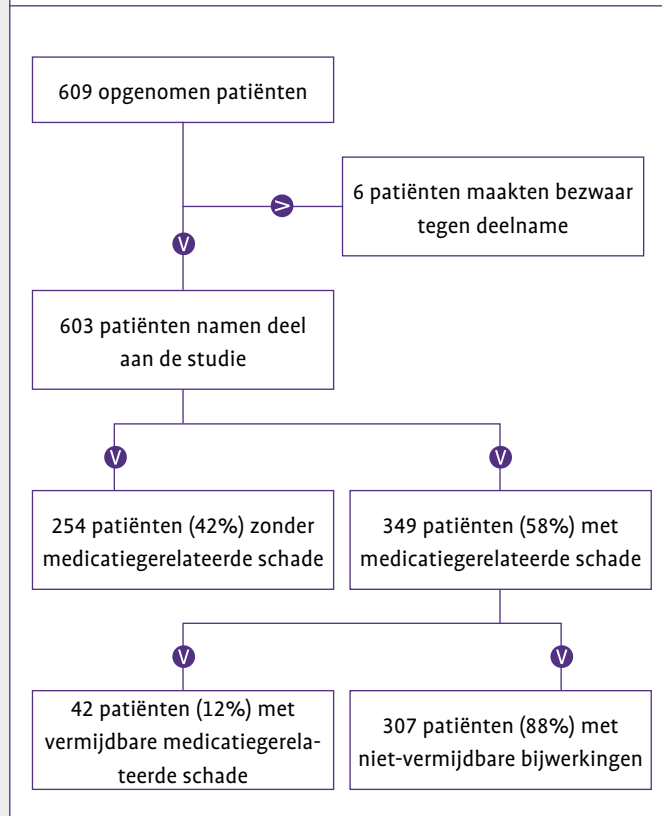
† Het totale aantal gevonden vermijdbare schades en bijwerkingen is hoger dan het totale aantal patiënten, aangezien bij sommige patiënten meer dan één keer medicatiegerelateerde schade optrad.

kundige statussen. Vervolgens werden in een tweestapprocedure niet-vermijdbare en vermijdbare schade geïdentificeerd.

Vermijdbare medicatiegerelateerde schade

Vermijdbare medicatiegerelateerde schade werd gedefinieerd als: ‘een ongewenst voorval dat een verband heeft met zowel een geneesmiddel als een medicatiefout’ [3]. Kort samengevat: nadat de gegevens van alle mogelijke klachten en symptomen van de patiënten waren verzameld, werden alle medicatieopdrachten van alle deelnemende patiënten onderzocht op medicatiefouten. Het

FIGUUR 1
Stroomdiagram van de studiepopulatie



causale verband tussen de medicatiefout en de klachten en symptomen van de patiënt werd beoordeeld met behulp van het vereenvoudigde Yale-algoritme (tabel 1) [16]. Het causale verband werd beoordeeld als ‘onwaarschijnlijk’ (score < 0), ‘mogelijk’ (0 ≤ score ≤ 3) of ‘waarschijnlijk’ (score = 4). Bij een mogelijk of waarschijnlijk verband werd de gebeurtenis gedefinieerd als ‘vermijdbare medicatiegerelateerde schade’. Deze methode hebben wij gevalideerd en elders uitvoerig beschreven [17].

Bijwerkingen

Bijwerkingen werden gedefinieerd volgens de WHO-definitie [18]. Het verband tussen de gevonden klachten en symptomen die niet als vermijdbare medicatiegerelateerde schade waren geclassificeerd, en de door de patiënt gebruikte geneesmiddelen, werd beoordeeld in een afzonderlijke procedure. Het causale verband tussen het geneesmiddel en een ongewenst voorval werd opnieuw met behulp van het vereenvoudigde Yale-algoritme beoordeeld (tabel 1), waarbij dezelfde drempelwaarden gebruikt werden voor een onwaarschijnlijk, mogelijk of waarschijnlijk verband met de gebruikte medicatie. Klachten en symptomen met een mogelijk en een waarschijnlijk verband werden als ‘bijwerking’ beoordeeld. Alle beoordelingen werden door twee beoordelaars via consensus bereikt.

In dit onderzoek gebruikten we ‘medicatiegerelateerde schade’ als overkoepelende term voor vermijdbare en niet-vermijdbare schade (bijwerkingen) door geneesmiddelen.

TABEL 3

Meest voorgeschreven geneesmiddelen aan 349 patiënten met medicatiegerelateerde schade*

ATC-classificatie	Geneesmiddelgroep	Vermijdbare schade; n (%)	Bijwerkingen; n (%)
A	maagdarmkanaal en metabolisme	1 (1,9)	141 (15,1)
B	bloed en bloedvormende organen	11 (20,4)	61 (6,5)
C	hart vaatstelsel	8 (14,8)	214 (22,9)
D	dermatologica	0 (0,0)	1 (0,1)
G	urogenitale stelsel en geslachtshormonen	0 (0,0)	9 (1,0)
H	systemische hormoonpreparaten	0 (0,0)	33 (3,5)
J	antimicrobiële middelen voor systemisch gebruik	7 (13,0)	97 (10,4)
L	oncolytica en immunomodulantia	0 (0,0)	10 (2,6)
M	skeletspierstelsel	5 (9,3)	33 (3,5)
N	zenuwstelsel	17 (31,5)	298 (31,9)
P	antiparasitica, insecticide en insectenwerende middelen	0 (0,0)	5 (0,5)
R	ademhalingsstelsel	5 (9,3)	31 (3,3)
S	zintuiglijke organen	0 (0,0)	2 (0,2)
Totaal†		54 (100)‡	935 (100)‡

ATC: *anatomical therapeutic chemical*-classificatiesysteem.

* Deze tabel beschrijft de relatie tussen aantal en percentage gevonden medicatiegerelateerde schades en de meest gebruikte geneesmiddelen op het hoogste niveau van het ATC-classificatiesysteem.

† De percentages tellen niet exact op tot 100% door afrondingsverschillen.

‡ Het totale aantal gevonden vermijdbare schades en bijwerkingen is hoger dan het totale aantal patiënten, aangezien bij sommige patiënten meer dan één keer medicatiegerelateerde schade optrad.

Determinanten

De determinanten voor medicatiegerelateerde schade die in dit onderzoek werden onderzocht, waren organisatorische factoren (ziekenhuis, afdeling), patiëntkenmerken (geslacht, leeftijd, opnameduur), medicatiegerelateerde factoren (aantal medicatieopdrachten en type geneesmiddel) en de klinische toestand van de patiënt [4, 6-9]. We gebruikten multimorbiditeit, dat wil zeggen het totale aantal diagnoses, om de klinische toestand van een patiënt te beschrijven. Hierbij was onze hypothese dat patiënten bij een groter aantal diagnoses gevoeliger zouden zijn voor medicatiegerelateerde schade.

Statistische analyse

Om vast te stellen welke determinanten een onafhankelijke bijdrage leverden aan de kans op medicatiegerelateerde schade, voerden wij na een univariate analyse een multivariate analyse uit volgens een logistisch regressiemodel. Ruwe en gecorrigeerde *odds ratios* (OR) met 95%-betrouwbaarheidsinterval (BI95) werden berekend. In twee modellen werden patiënten met een of meer vermijdbare medicatiegerelateerde symptomen (model 1) of bijwerkingen (model 2) afzonderlijk vergeleken met patiënten zonder medicatiegerelateerde schade. Opnameduur (in dagen), leeftijd (in jaren), aantal medicatieopdrachten en aantal diagnoses werden als continue variabelen geanalyseerd.

Resultaten

Gedurende de onderzoeksperiode werden 609 patiënten op de onderzoeksafdelingen opgenomen, van wie er 6 (ongeveer 1%) niet aan het onderzoek deel wilden nemen. In totaal ondervonden 349 (58%) van de 603 opgenomen patiënten 1 of meerdere keren medicatiegerelateerde schade (figuur 1). Bij 42 van hen (12%; 7% van de totale onderzochte populatie) werd een causaal verband tussen de schade en een medicatiefout vastgesteld. De overige 307 patiënten (88%; 51% van de totale onderzochte populatie) werden geclassificeerd als patiënten die een bijwerking (niet-vermijdbare schade) ondervonden (figuur 1).

De 349 patiënten met medicatiegerelateerde schade ondervonden 935 bijwerkingen en 54 keer vermijdbare medicatiegerelateerde schade, wat neerkwam op een gemiddelde van bijna 3 symptomen per patiënt. De meest voorkomende medicatiegerelateerde symptomen waren obstipatie, diarree, dyspneu, een verhoogde *international normalized ratio* (INR), misselijkheid, duizeligheid en vallen (tabel 2).

De geneesmiddelen die het vaakst gerelateerd waren aan het optreden van zowel vermijdbare medicatiegerelateerde schade als van bijwerkingen, waren middelen die inwerken op het zenuwstelsel (ATC-code N), middelen voor het cardiovasculaire systeem (ATC-code C), antimicrobiële middelen voor systemisch gebruik (ATC-code J) en middelen die inwerken op het bloed en de bloedvormende organen (ATC-code B) (tabel 3). Patiënten met vermijdbare medicatiegerelateerde schade gebruikten vaak middelen voor

TABEL 4

Risicofactoren voor patiënten met vermijdbare schade of bijwerkingen versus patiënten zonder medicatiegerelateerde schade

Determinanten*	Geen schade; n (%)† (n = 254)	Model 1‡		
		Vermijdbare schade; n (%)† (n = 42)	OR (BI95)	OR _{adj} § (BI95)
Geslacht				
• man	127 (50,0)	17 (40,5)	ref.	ref.
• vrouw	127 (50,0)	25 (59,5)	1,47 (0,76-2,86)	1,20 (0,48-2,99)
Gemiddelde leeftijd in jaren (SD)**	58,7 (19,03)	77,6 (10,7)	1,09 (1,06-1,13)¶	1,07 (1,03-1,11)¶
Ziekenhuisafdeling				
• interne geneeskunde	99 (39,0)	17 (40,5)	ref.	ref.
• gastro-enterologie/reumatologie	144 (56,7)	5 (11,9)	0,20 (0,07-0,57)¶	0,22 (0,06-0,77)¶
• geriatrie	11 (4,3)	20 (47,6)	10,60 (4,31-25,98)¶	7,78 (2,15-28,13)¶
Gemiddelde opnameduur in dagen (SD)**	6,13 (5,3)	20,8 (17,2)	1,21 (1,15-1,28)¶	1,13 (1,06-1,21)¶
Multimorbiditeit; gemiddelde (SD)**	3,13 (1,63)	4,8 (1,6)	1,72 (1,41-2,11)¶	1,90 (1,44-2,50)¶
Aantal medicatieopdrachten; gemiddelde (SD)**	7,1 (4,9)	18,2 (9,2)	1,29 (1,20-1,39)¶	1,25 (1,16-1,35)¶
Type geneesmiddel (ATC-classificatie)				
• maagdarmkanaal en metabolisme (A)	185 (72,8)	38 (90,5)	3,54 (1,22-10,30)¶	0,37 (0,09-1,48)
• bloed en bloedvormende organen (B)	130 (51,2)	37 (88,0)	7,06 (2,69-18,54)¶	2,33 (0,71-7,59)
• hart vaatstelsel (C)	130 (51,2)	31 (73,8)	2,69 (1,30-5,58)¶	0,67 (0,23-1,91)
• antimicrobiële middelen voor systemisch gebruik (J)	84 (33,1)	23 (54,8)	2,45 (1,26-4,75)¶	0,90 (0,36-2,30)
• zenuwstelsel (N)	133 (52,4)	35 (83,3)	4,55 (1,95-10,62)¶	2,58 (0,86-7,79)
• overige	145 (57,1)	36 (85,7)	4,51 (1,84-11,09)¶	0,88 (0,27-2,89)

ATC: anatomical therapeutic chemical-classificatiesysteem; BI95: 95%-betrouwbaarheidsinterval; OR: odds ratio; OR_{adj}: gecorrigeerde OR; ref.: referentie; SD: standaarddeviatie.

* Determinanten voor het voorkomen van vermijdbare schade (model 1), respectievelijk bijwerkingen (model 2), versus geen medicatiegerelateerde schade, werden geïdentificeerd aan de hand van de ongecorrigeerde en gecorrigeerde *odds ratios* met hun 95%-betrouwbaarheidsintervallen.

† Het aantal patiënten met of zonder – al dan niet vermijdbare – medicatiegerelateerde schade.

‡ Geanalyseerd versus geen medicatiegerelateerde schade.

§ Gecorrigeerd voor multimorbiditeit, type geneesmiddel ATC-code B (bloed en bloedvormende organen) en aantal medicatieopdrachten.

◇ Gecorrigeerd voor alle andere variabelen.

¶ Statistisch significant verschil.

** Geanalyseerd als continue variabele.

het zenuwstelsel, middelen die inwerken op het bloed en de bloedvormende organen, cardiovasculaire geneesmiddelen en systemische antimicrobiële middelen. Middelen voor het spijsverteringskanaal en de stofwisseling (ATC-code A) waren de derde meest voorkomende oorzaak van bijwerkingen, maar waren zelden gerelateerd met vermijdbare schade.

De continue variabelen 'multimorbiditeit', 'opnameduur' en 'aantal medicatieopdrachten' waren significante determinanten voor zowel vermijdbare schade als bijwerkingen (tabel 4). Opname op de afdeling Geriatrie leidde tot een verhoogd risico op zowel vermijdbare schade als bijwerkingen. Daarentegen leidde opname op de afdelingen Gastro-enterologie en Reumatologie tot een lager risico op beide types geneesmiddelgerelateerde schade. Andere significante determinanten, maar alleen voor bijwerkingen, waren het vrouwelijke geslacht en het gebruik van middelen met een werking op het zenuwstelsel, beide leidend tot een verhoogd

risico. In het multivariate model was leeftijd een significante determinant voor alleen vermijdbare schade (tabel 4). Omdat slechts 42 patiënten met vermijdbare schade te maken kregen, beperkten we onze correctie in model 1 (geen schade versus vermijdbare schade) tot een maximum van drie determinanten (naast de centrale determinant). We corrigeerden hiervoor elke onderzochte determinant alleen voor het aantal medicatieopdrachten, voor geneesmiddelen met ATC-code B en voor multimorbiditeit. De selectie van deze determinanten werd bepaald door de gevonden associatie in de univariate analyse en ondersteund door de in de literatuur beschreven associatie van deze determinanten met schade [12]. De determinant waarin we vooral geïnteresseerd waren, multimorbiditeit, vertoonde in de univariate analyse ook weer een sterk verband met vermijdbare schade, en werd daarom geselecteerd.

In model 2 (geen schade versus bijwerking) namen we alle deter-

Model 2‡

Bijwerking; n (%)† (n = 307)	OR (BI95)	OR _{adj} ◊ (BI95)
118 (38,4)	ref.	ref.
189 (61,6)	1,60 (1,24-2,24)¶	1,77 (1,12-2,80)¶
68,7 (18,4)	1,03 (1,02-1,04)¶	0,99 (0,98-1,01)
119 (38,8)	ref.	ref.
84 (27,4)	0,48 (0,33-0,71)¶	0,40 (0,24-0,65)¶
104 (33,9)	7,87 (4,00-15,47)¶	3,82 (1,73-8,45)¶
15,84 (12,2)	1,20 (1,15-1,24)¶	1,11 (1,07-1,16)¶
4,03 (1,95)	1,32 (1,20-1,46)¶	1,28 (1,14-1,45)¶
14,7 (9,3)	1,21 (1,16-1,25)¶	1,13 (1,06-1,21)¶
268 (87,3)	2,56 (1,66-3,96)¶	1,06 (0,56-2,03)
231 (75,2)	2,90 (2,03-4,14)¶	1,20 (0,73-1,98)
224 (72,3)	2,57 (1,18-3,66)¶	1,00 (0,60-1,71)
156 (50,8)	2,09 (1,48-2,95)¶	1,12 (0,69-1,82)
257 (83,7)	4,68 (3,16-6,91)¶	1,83 (1,09-3,07)¶
208 (67,8)	1,58 (1,12-2,23)¶	0,55 (0,33-0,92)¶

minanten mee die significant waren in de univariate analyse.

Beschouwing

In ons onderzoek ondervonden 349 patiënten (58%) een of meer keren medicatiegerelateerde schade tijdens hun opname. Bij het merendeel (n = 307; 51% van alle deelnemende patiënten) was er sprake van niet-vermijdbare bijwerkingen. Slechts 7% van alle patiënten ondervond schade die was veroorzaakt door een medicatiefout. Dit was de situatie na de invoering van het CPOE-systeem, waardoor, zoals wij eerder beschreven, het aantal medicatiefouten significant was verminderd [3].

De determinanten voor zowel vermijdbare schade als voor bijwerkingen vertoonden een aanzienlijke overlap (multimorbiditeit, opnameduur, aantal medicatieopdrachten, en opname op een geriatrische, gastro-enterologische of reumatologische afdeling). De meest algemeen voorkomende vermijdbare schade en bijwer-

kingen die patiënten ondervonden waren obstipatie, diarree, dyspneu, een verhoogde INR, misselijkheid, duizeligheid en vallen. Hoewel de meeste van deze symptomen niet ernstig van aard waren, kunnen ze wel de kwaliteit van leven van de opgenomen patiënten beïnvloeden.

In ons onderzoek ondervonden opgenomen patiënten na implementatie van een CPOE-systeem vooral schade die niet door medicatiefouten was veroorzaakt, maar optrad bij correct gebruik van het geneesmiddel (bijwerkingen). Dit betekent dat basale CPOE-systemen niet voldoende in staat zijn bijwerkingen te voorkomen, omdat ze in de eerste plaats gericht zijn op het opsporen van medicatiefouten, zoals geneesmiddeleninteracties of overdoseringen. Een vergelijkbaar hoog aantal bijwerkingen ten opzichte van vermijdbare medicatiegerelateerde schade werd al eerder in een ziekenhuissetting waargenomen [4, 19]. In dit geval had een medicatiebeoordeling door apothekers geleid tot een afname van vermijdbare schade, maar werd geen effect gezien op het aantal bijwerkingen.

Een mogelijke verklaring voor het hoge aantal door ons gevonden symptomen ten opzichte van eerder onderzoek is dat deze onderzoeken gericht waren op ernstige, levensbedreigende of fatale schade [8, 11], terwijl wij ook niet-ernstige schade hebben meegenomen. De door ons geraadpleegde verpleegkundige statussen worden elders vaak niet geraadpleegd, maar gelden als een goede bron voor minder ernstige schade zoals misselijkheid, huiduitslag of psychische veranderingen. Verpleegkundigen staan het nauwst in contact met de patiënten en hun familie en zijn daardoor het eerst op de hoogte van klachten [20]. We denken dat deze minder ernstige schade vanuit het perspectief van ziekenhuispatiënten zeer belangrijk is en hun welzijn negatief kan beïnvloeden. Daarom behoren ze voldoende aandacht te krijgen. Hoewel de meeste van deze symptomen misschien niet te voorkomen zijn, zou een aantal ervan in een vroeg stadium gunstig beïnvloed kunnen worden door bijvoorbeeld het geneesmiddel te staken, de dosis aan te passen, of in sommige gevallen een middel toe te voegen ter verlichting van de symptomen. Andere verklaringen voor het hoge aantal door ons gevonden symptomen is het feit dat prospectief of retrospectief statusonderzoek zoals door ons toegepast, de gevoeligste aanpak is om medicatiefouten en medicatiegerelateerde schade op te sporen [21, 22]. Daarnaast hebben we een lage drempelwaarde gebruikt om het causale verband tussen de klachten en symptomen en de medicatie te beoordelen.

De determinanten die we voor vermijdbare schade en bijwerkingen hebben geïdentificeerd, waren ongeveer dezelfde als elders zijn beschreven, namelijk het aantal medicatieopdrachten, de opnameduur, organisatorische factoren (opname op de geriatrische afdeling geeft een verhoogd risico en op de gastro-enterologische of reumatologische afdeling een verlaagd risico) [13, 23, 24], en ook multimorbiditeit [25]. De rol van geneesmiddelenklassen was minder uitgesproken. Onze bevindingen benadrukken hoe belangrijk het is om patiënten met multimorbiditeit nauwgezet te volgen, zodat bijwerkingen en vermijdbare schade die mogelijk beheersbaar zijn (bijvoorbeeld door symptoombehandeling of staken van het middel) opgespoord kunnen worden. Leeftijd was een risicofactor voor vermijdbare schade. Dit benadrukt dat er voldoende aandacht aan ouderen besteed moet worden, omdat zij

een kwetsbare groep vormen met vaak meerdere aandoeningen, waarvoor zij meerdere geneesmiddelen krijgen [26]. Dit onderzoek bevestigt dat vrouwen vergeleken met mannen een hoger risico hebben op bijwerkingen, wat verklaard kan worden door intrinsieke, geslachtsgebonden verschillen in farmacokinetische, immunologische, hormonale en gedragsmatige factoren [27, 28]. Bij patiënten op een geriatrische afdeling werden meer niet-vermijdbare bijwerkingen waargenomen, wat verklaard kan worden door een verhoogde alertheid van het medische, verpleegkundige en apothekerspersoneel op het feit dat vooral zwakke, oudere patiënten gevoeliger kunnen zijn voor medicatieschade [29, 30]. Tegenwoordig zijn de interventies in ziekenhuisprocessen voornamelijk gericht op het verminderen van het aantal medicatiefouten en van vermijdbare schade. Uit ons onderzoek blijkt echter dat dit misschien veranderd moet worden, zodat ook de beheersing van bijwerkingen kan worden gewaarborgd. ICT-systemen zijn nog niet voldoende in staat deze niet-vermijdbare bijwerkingen op te sporen. Daarom zouden ziekenhuismedewerkers die de patiënt rechtstreeks verzorgen, meer aandacht moeten besteden aan de medicatieveiligheid. De ziekenhuisapotheker zou hierbij een rol kunnen spelen. Vroege opsporing en beheersing van niet-vermijdbare bijwerkingen kan aanzienlijk bijdragen aan het welzijn van opgenomen patiënten, zelfs wanneer deze bijwerkingen – vergeleken met de reden van opname – als onbelangrijk worden beschouwd.

Conclusie

In dit onderzoek is aangetoond dat medicatiegerelateerde schade bij ziekenhuispatiënten veel voorkomt. De meeste interventies in ziekenhuisprocessen, zoals het gebruikmaken van een elektronisch voorschrijfsysteem en een klinisch beslissingsondersteunend systeem (CPOE/CDSS) of een medicatiebeoordeling, zijn gericht op vermijdbare schade. Het merendeel van de schade is echter juist niet-vermijdbaar, zelfs wanneer een CPOE-systeem wordt toegepast.

Dit werk is mede mogelijk gemaakt door een onvoorwaardelijke subsidie van ZonMw (nummer 94504109). J.G.W. Kosterink ontving van Amgen een vergoeding voor een expert meeting.

LITERATUUR

- Kohn L, Corrigan J, Donaldson M; Committee on Quality of Health Care in America, Institute of Medicine. To err is human: building a safer health system. Washington: National Academy Press; 1999.
- Ammenwerth E, Schnell-Inderst P, Machan C, et al. The effect of electronic prescribing on medication errors and adverse drug events: a systematic review. *J Am Med Inform Assoc.* 2008;15:585-600.
- van Doormaal JE, van den Bemt PM, Zaal RJ, et al. The influence of computerized prescribing on medication errors and preventable adverse drug events: an interrupted time series study. *J Am Med Inform Assoc.* 2009;16:816-25.
- Nebeker JR, Hoffman JM, Weir CR, et al. High rates of adverse drug events in a highly computerized hospital. *Arch Intern Med.* 2005;165:1111-6.
- Eslami S, de Keizer NF, Abu-Hanna A. The impact of computerized physician medication order entry in hospitalized patients: a systematic review. *Int J Med Inform.* 2008;77:365-76.
- Aronson JK, Ferner RE. Preventability of drug-related harms – part II: proposed criteria, based on frameworks that classify adverse drug reactions. *Drug Saf.* 2010;33:995-1002.
- Rommers MK, Teepe-Twiss IM, Guchelaar HJ. Preventing adverse drug events in hospital practice: an overview. *Pharmacoepidemiol Drug Saf.* 2007;16:1129-35.
- Krähenbuhl-Melcher A, Schlienger R, Lampert M, et al. Drug-related problems in hospitals: a review of the recent literature. *Drug Saf.* 2007;30:379-407.
- Hoonhout LH, de Bruijne MC, Wagner C, et al. Nature, occurrence and consequences of medication-related adverse events during hospitalization: a retrospective chart review in the Netherlands. *Drug Saf.* 2010;33:853-64.
- Jain V, Pitchumoni CS. Gastrointestinal side effects of prescription medications in the older adult. *J Clin Gastroenterol.* 2009;43:103-10.
- Lazarou J, Pomeranz BH, Corey PN. Incidence of adverse drug reactions in hospitalized patients: a meta-analysis of prospective studies. *JAMA.* 1998;279:1200-5.
- Leendertse AJ, Egberts AC, Stoker LJ, et al. Frequency of and risk factors for preventable medication-related hospital admissions in the Netherlands. *Arch Intern Med.* 2008;168:1890-6.
- Van den Bemt PM, Egberts AC, Lenderink AW, et al. Risk factors for the development of adverse drug events in hospitalized patients. *Pharm World Sci.* 2000;22:62-6.
- Kuperman GJ, Bobb A, Payne TH, et al. Medication-related clinical decision support in computerized provider order entry systems: a review. *J Am Med Inform Assoc.* 2007;14:29-40.
- ATC/DDD index 2011 (online). Oslo: WHO Collaborating Centre for Drug Statistics Methodology; 2011. www.whocc.no/atc_ddd_index. Geraadpleegd 2011 mrt 8.
- Kramer MS, Leventhal JM, Hutchinson TA, et al. An algorithm for the operational assessment of adverse drug reactions: background, description, and instructions for use. *JAMA.* 1979;242:623-32.
- van Doormaal JE, Mol PG, van den Bemt PM, et al. Reliability of the assessment of preventable adverse drug events in daily clinical practice. *Pharmacoepidemiol Drug Saf.* 2008;17:645-54.
- WHO-UMC Causality Assessment System. Uppsala: World Health Organization – Uppsala Monitoring Centre; 2006. www.who-umc.org. Geraadpleegd 2012 nov 7.
- Schnipper JL, Kirwin JL, Cotugno MC, et al. Role of pharmacist counseling in preventing adverse drug events after hospitalization. *Arch Intern Med.* 2006;166:565-71.
- Weir C, Hoffman J, Nebeker JR, et al. Nurse's role in tracking adverse drug events: the impact of provider order entry. *Nurs Adm Q.* 2005;29:39-44.
- Jha AK, Kuperman GJ, Teich JM, et al. Identifying adverse drug events: development of a computer-based monitor and comparison with chart review and stimulated voluntary report. *J Am Med Inform Assoc.* 1998;5:305-14.
- Morimoto T, Gandhi TK, Seger AC, et al. Adverse drug events and medication errors: detection and classification methods. *Qual Saf Health Care.* 2004;13:306-14.
- Bates DW, Leape LL, Petrycki S. Incidence and preventability of adverse drug events in hospitalized adults. *J Gen Intern Med.* 1993;8:289-94.
- Camargo AL, Cardoso Ferreira MB, Heineck I. Adverse drug reactions: a cohort study in internal medicine units at a university hospital. *Eur J Clin Pharmacol.* 2006;62:143-9.
- Field TS, Gurwitz JH, Avorn J, et al. Risk factors for adverse drug events among nursing home residents. *Arch Intern Med.* 2001;161:1629-34.
- Leendertse AJ, de Koning FH, Goudswaard AN, et al. Preventing hospital admissions by reviewing medication (PHARM) in primary care: design of the cluster randomised, controlled, multi-centre PHARM-study. *BMC Health Serv Res.* 2011;11:4.
- Rademaker M. Do women have more adverse drug reactions? *Am J Clin Dermatol.* 2001;2:349-51.
- Anderson GD. Gender differences in pharmacological response. *Int Rev Neurobiol.* 2008;83:1-10.
- Passarelli MC, Jacob-Filho W, Figueras A. Adverse drug reactions in an elderly hospitalised population: inappropriate prescription is a leading cause. *Drugs Aging.* 2005;22:767-77.
- Egger T, Dormann H, Ahne G, et al. Identification of adverse drug reactions in geriatric inpatients using a computerised drug database. *Drugs Aging.* 2003;20:769-76.