

Veranderingen in geneesmiddelengebruik voorafgaand aan ziekenhuisopname wegens obstructieve longziekten

Karin J. Velthove ^{ab*}, Hubert G.M. Leufkens ^a, René C. Schweizer ^c, Wouter W. van Solinge ^{ab} en Patrick C. Souverein ^a

^a Disciplinarygroep Farmaco-epidemiologie en Farmacotherapie, Departement Farmaceutische Wetenschappen, Universiteit Utrecht.

^b Afdeling Klinische chemie en hematologie, Universitair Medisch Centrum Utrecht.

^c Afdeling Longziekten, Universitair Medisch Centrum Utrecht.

* Correspondentie: kvelthove@yahoo.com.

Kernpunten

- Het gebruik van respiratoire geneesmiddelen, orale corticosteroïden en antibiotica stijgt in de periode voorafgaand aan een ziekenhuisopname wegens obstructieve longziekten.
- Het gebruik van drie of meer respiratoire geneesmiddelen, van orale corticosteroïden en van antibiotica is geassocieerd met een respectievelijk tweemaal, viermaal en driemaal zo hoge kans op ziekenhuisopname voor obstructieve longziekten.
- Er is behoefte aan markers om exacerbaties in een vroeg stadium te identificeren.
- Het geneesmiddelengebruik van patiënten met ernstige obstructieve longziekten moet continu worden geëvalueerd.

Obstructieve longziekten behoren tot de veelvoorkomende oorzaken van morbiditeit en mortaliteit [1, 2]. Obstructieve longziekten kunnen worden onderverdeeld in twee complexe ziektebeelden: astma en COPD. Wereldwijd komt astma voor bij 1-18% van de volwassenen [2, 3], terwijl COPD een prevalentie heeft van 9-10% bij volwassenen van 40 jaar of ouder [4, 5]. Epidemiologische studies bij patiënten met obstructieve longziekten concentreren zich met name op ziekenhuisopname als uitkomst, omdat zo'n opname een grote impact heeft vanuit klinisch, sociaal en economisch oogpunt [6-9].

De resultaten van grote observationele studies in Europa en de Verenigde Staten laten zien dat 30-80% van de patiënten hun ziekte onvoldoende onder controle heeft, wat kan leiden tot exacerbaties [2, 10]. Maar niet iedere exacerbatie van obstructieve longziekten leidt tot een ziekenhuisopname. Indien mogelijk worden exacerbaties in de thuissituatie behandeld met stootkuren corticosteroïden, al dan niet in combinatie met antibiotica [11-13]. Bovendien worden patiënten in de aanloop naar een ziekenhuisopname op verschillende manieren behandeld [14]. Als patiënten vervolgens toch worden opgenomen in het ziekenhuis, blijkt voor een aanzienlijk deel (22-61%) van de patiënten een heropname op een later moment nodig te zijn [15-17]. Daarom zijn de aanloop naar een ziekenhuisopname en de behandeling van een exacerbatie

Abstract

Medication changes prior to hospitalization for obstructive lung disease: a case-crossover study

Objective

To evaluate medication changes in the period prior to hospitalization for obstructive lung disease and to quantify the association between medication use and the risk of hospitalization.

Design

Case-crossover study.

Methods

We used the Pharmaco record linkage system, that contains drug dispensing data from community pharmacies and hospital admission data. Patients included in the study were adults hospitalized for obstructive lung disease between 2005 and 2007. The index date of the case period was the date of hospitalization, control moments were set at 3, 6, 9 and 12 months before admission. For each patient, all prescriptions prior to the date of hospitalization were identified. Medication use was ascertained in a 90 day time window prior to each case or control moment.

Results

We identified 1481 patients who were hospitalized for obstructive lung disease. It appeared that respiratory medication use increased in the 90 days prior to hospitalization. Hospitalization was associated with the use of 3 or more respiratory drugs (OR 2.2, CI95 1.8-2.8), systemic glucocorticoids (OR 4.5, CI95 3.8-5.4) and antibiotics (OR 3.1, CI95 2.7-3.6).

Conclusions

The use of systemic glucocorticoids, antibiotics, and other respiratory drugs increased prior to hospitalization for obstructive lung disease. These results could be indicative of the development and/or treatment of an exacerbation. There is a need for markers to detect exacerbations in an early phase in order to start treatment as early as possible and possibly prevent hospitalizations for obstructive lung disease.

PW Wetenschappelijk Platform 2010;4(6):104-108

Dit artikel is een enigszins bewerkte vertaling van: Velthove KJ, Leufkens HG, Schweizer RC, van Solinge WW, Souverein PC. Medication changes prior to hospitalization for obstructive lung disease: a case-crossover study. *Ann Pharmacother* 2010;44(2):267-73.

in de thuissituatie even belangrijk als de opname zelf. Onderzoeken die acute uitkomsten bestuderen, gebruiken vaak een case-crossover-studieopzet [18-20]. In een dergelijke opzet fungeert elke patiënt als zijn eigen controle, waardoor versturende factoren zoals genetische factoren, persoonlijkheid en opleidingsniveau

Tabel 1**Geneesmiddelengebruik in case- en controleperioden**

Karakteristiek	Caseperioden (%) n= 1481	Controleperioden (%) n= 5875	OR (BI95)
Respiratoire geneesmiddelen			
Inhalatiecorticosteroïden	767 (51,8)	2806 (47,8)	1,4 (1,2-1,7)
Kortwerkende β_2 -agonisten	583 (39,4)	1914 (32,6)	2,0 (1,7-2,4)
Langwerkende β_2 -agonisten	718 (48,5)	2623 (44,6)	1,5 (1,2-1,8)
Kortwerkende muscarineantagonisten	236 (15,9)	915 (15,6)	1,1 (0,8-1,4)
Langwerkende muscarineantagonisten	363 (24,5)	1244 (21,2)	1,7 (1,4-2,2)
Xanthinederivaten	107 (7,2)	421 (7,2)	1,1 (0,7-1,6)
Montelukast	54 (3,6)	188 (3,2)	1,5 (0,9-2,5)
Aantal respiratoire geneesmiddelen [□]			
• 0	422 (28,5)	1944 (33,1)	referentie
• 1-2	447 (30,2)	1795 (30,6)	1,6 (1,3-2,0)
• ≥ 3	612 (41,3)	2136 (36,4)	2,2 (1,8-2,8)
Orale corticosteroïden	741 (50,0)	1772 (30,2)	4,5 (3,8-5,4)
Antibiotica	786 (53,1)	1941 (33,0)	3,1 (2,7-3,6)
Geneesmiddelen voor comorbiditeiten			
Cardiovasculaire aandoeningen	833 (56,2)	3194 (54,4)	1,4 (1,1-1,8)
Angststoornissen	601 (40,6)	2304 (39,2)	1,3 (1,0-1,7)
Dyspepsie	535 (36,1)	1820 (31,0)	1,9 (1,6-2,3)
Depressie	357 (24,1)	1421 (24,2)	1,0 (0,7-1,3)
Diabetes mellitus	236 (15,9)	917 (15,6)	1,2 (0,8-1,9)
Rinitis	215 (14,5)	808 (13,8)	1,1 (0,9-1,4)
Pijn of inflammatie	204 (13,8)	793 (13,5)	1,0 (0,8-1,3)

OR: oddsratio; BI95: 95%-betrouwbaarheidsinterval

[□] respiratoire geneesmiddelen die zijn meegenomen: inhalatiecorticosteroïden, β_2 -agonisten, muscarineantagonisten, xanthinederivaten en montelukast

worden geëlimineerd [21]. Deze benadering kan ook nuttig zijn bij farmaco-epidemiologische studies met ziekenhuisopname als uitkomst, waarbij het kan gaan om gunstige geneesmiddeleffecten, maar bijvoorbeeld ook om potentieel schadelijke geneesmiddeleffecten [18] die kunnen leiden tot ziekenhuisopname [3, 21-25]. Gegeven de complexiteit van het ziektebeloop, is een case-cross-over-studie opziet hier uitermate nuttig.

Het doel van deze studie is het geneesmiddelengebruik in de aanloop naar ziekenhuisopname voor obstructieve longziekten te evalueren en de associaties tussen geneesmiddelengebruik en het risico op ziekenhuisopname te kwantificeren.

Methoden

Voor deze studie is de Pharmo-database gebruikt. Pharmo bevat informatie over de demografie en de volledige medicatiehistorie, gebaseerd op aflevergegevens van openbare apotheken, van meer dan twee miljoen patiënten in meer dan 25 regio's in Nederland vanaf 1985 [26]. Deze database is gekoppeld aan informatie omtrent ziekenhuisopnames en andere registers zoals laboratoriumuitslagen en huisartsgegevens.

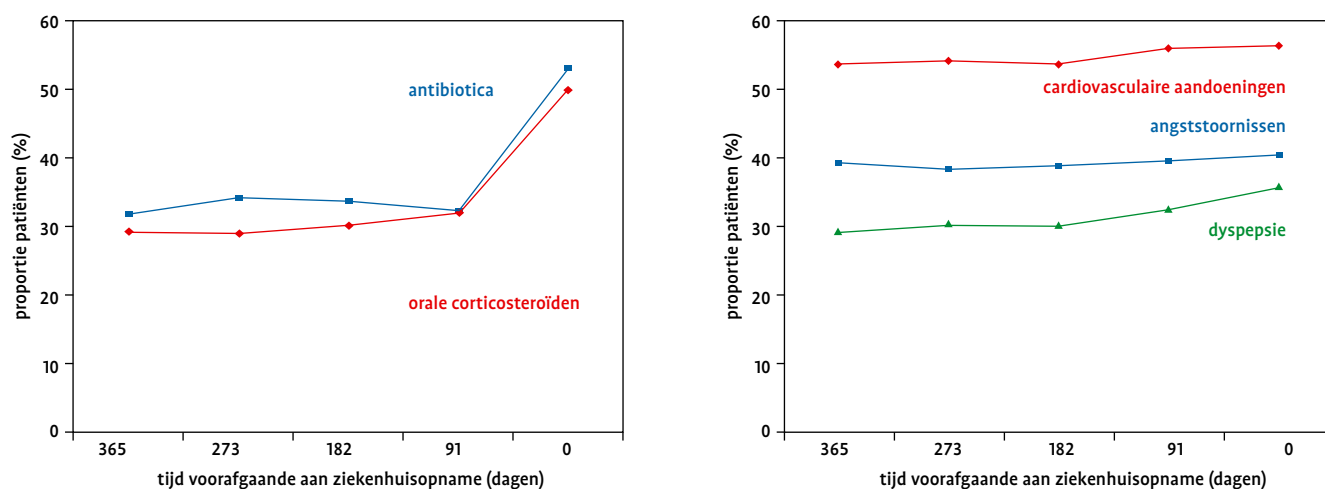
Voor deze studie is gebruikgemaakt van aflevergegevens van

geneesmiddelen en van informatie over ziekenhuisopnames. De medicatiehistorie bevat informatie over het afgeleverde geneesmiddel, de afleverdatum, het type voorschrijver, de afgeleverde hoeveelheid, de dosering en de geschatte gebruiksduur. Alle geneesmiddelen zijn gecodeerd volgens de Anatomical Therapeutic Chemical (ATC) classificatie. Het ziekenhuisregister bevat alle ziekenhuisopnames in Nederland, met informatie over primaire en secundaire ontslagdiagnose, diagnostische, chirurgische en behandelingsprocedures, type en frequentie van consulten met specialisten en datum van opname en ontslag. Alle diagnoses zijn gecodeerd volgens de International Classification of Diseases, 9de editie (ICD-9-CM) [26]. Studies die met de Pharmo-database worden uitgevoerd, zijn in overeenstemming met de Nederlandse privacy- en ethiekwetgeving. Met een steekproef van patiënten in de Pharmo-database is een case-crossoverstudie uitgevoerd. De studiepopulatie bestond uit alle patiënten uit deze steekproef die in de periode 2005-2007 een eerste ziekenhuisopname ondergingen met als primaire ontslagdiagnose obstructieve longziekten [chronische bronchitis (ICD-9-CM code 491), emfyseem (492), astma (493) en chronische luchtwegobstructie, niet elders geclassificeerd (496)] [7, 27]. De patiënten die in deze periode een opname hadden voor zowel astma als COPD (n = 18) zijn

Figuur 1

Geneesmiddelengebruik in case- en controleperioden

In de caseperiode (voorafgaand aan ziekenhuisopname) werden orale corticosteroïden en antibiotica relatief vaak gebruikt (links). Van alle geneesmiddelen voor comorbiditeiten was het geneesmiddelengebruik voor cardiovasculaire aandoeningen en dyspepsie verhoogd in de periode voorafgaand aan opname (rechts).



geëxcludeerd, vanwege onzekerheid over de correcte diagnose. Patiënten kwamen in aanmerking voor inclusie wanneer zij 18 jaar of ouder waren ten tijde van de ziekenhuisopname en voorafgaand aan de opname een medicatiehistorie van minimaal zes maanden hadden.

Elke patiënt leverde een caseperiode en een tot vier controleperioden, afhankelijk van de duur van de beschikbare medicatiehistorie [28]. De indexdatum van de caseperiode was de datum van ziekenhuisopname. Daar recepten voor chronische aandoeningen in Nederland meestal drie maanden beslaan, zijn de controleperioden gesteld op drie, zes, negen en twaalf maanden voor ziekenhuisopname. Patiënten met een opname in deze controleperioden zijn geëxcludeerd uit het cohort.

Voor elke patiënt zijn alle aflevergegevens voorafgaand aan de ziekenhuisopname in kaart gebracht. Het geneesmiddelengebruik is geëvalueerd in perioden van negentig dagen voor elke case- of controleperiode [7], daar dit de meest voorkomende duur van een recept is in Nederland. Het gebruik van respiratoire geneesmiddelen (ATC-code R03) is dichotoom gemeten, in overeenstemming met andere studies [12, 27, 29]. De geneesmiddelen die bestudeerd werden, waren inhalatiecorticosteroïden, kort- en langwerkende β_2 -agonisten, kort- en langwerkende muscarineantagonisten, xanthinderivaten en montelukast. Het gebruik van deze geneesmiddelen is samengenomen als het aantal respiratoire geneesmiddelen in elke periode door het aantal geneesmiddelen in verschillende therapeutische klassen te sommeren. Ook het gebruik van orale corticosteroïden en antibiotica is geëvalueerd in elke periode. Comorbiditeiten die in ogenschouw zijn genomen waren rinitis (gedefinieerd als het gebruik van antihistaminica en/of geneesmiddelen voor nasale toediening), diabetes mellitus (gebruik van bloedglucoseverlagende middelen), cardiovasculaire aandoeningen

(gebruik van bètablokkers, calciumantagonisten, ACE-remmers, angiotensine-II-antagonisten, diuretica, en/of statines), dyspepsie (gebruik van histamine-II-receptorantagonisten of protonpompremmers), pijn of inflammatie (gebruik van NSAID's), depressie (gebruik van antidepressiva) en angststoornissen (gebruik van benzodiazepines). Deze comorbiditeiten komen vaak voor bij patiënten met obstructieve longziekten [30, 31].

Voor elke patiënt is het geneesmiddelengebruik tijdens de caseperiode vergeleken met dat tijdens de controleperioden. Conditionele logistische regressie is gebruikt bij de bestudering van de associatie tussen geneesmiddelengebruik en het risico op ziekenhuisopname voor obstructieve longziekten, uitgedrukt in oddsratio's (OR) met 95%-betrouwbaarheidsintervallen (BI95).

Resultaten

In totaal zijn 1481 patiënten in de studie geïncludeerd. De gemiddelde leeftijd van de patiënten was 66,5 (standaarddeviatie 14,4) jaar, 53,4% was vrouw en 83,4% werd opgenomen voor COPD. Het gebruik van respiratoire geneesmiddelen nam toe in de periode voorafgaand aan de ziekenhuisopname (tabel 1). In de controleperioden gebruikte 33,1% van de patiënten geen respiratoire geneesmiddelen, 30,6% gebruikte een of twee geneesmiddelen voor respiratoire aandoeningen en 36,4% gebruikte drie of meer respiratoire geneesmiddelen. De proportie patiënten die drie of meer respiratoire geneesmiddelen gebruikten, nam toe in de periode voorafgaand aan ziekenhuisopname, deze toename was geassocieerd met een tweemaal zo hoge kans op opname (OR 2,2; BI95 1,8-2,8, tabel 1).

Tijdens de controleperioden gebruikte 30,2% van de patiënten orale corticosteroïden, terwijl dit in de caseperiode tot 50,0% steeg (figuur 1 links). Het gebruik van corticosteroïden en antibiotica was

geassocieerd met een respectievelijk viermaal (OR 4,5; BI95 3,8-5,4) en driemaal (OR 3,1, BI95 2,7-3,6) zo hoge kans op ziekenhuisopname (tabel 1).

Van de comorbiditeiten die in ogenschouw zijn genomen, waren alleen cardiovasculaire aandoeningen (OR 1,4; BI95 1,1-1,8) en dyspepsie (OR 1,9; BI95 1,6-2,3) geassocieerd met een verhoogde kans op opname (tabel 1). De prevalentie van geneesmiddelengebruik voor de andere comorbiditeiten was relatief constant in de controleperioden en tussen case- en controleperioden waren geen grote verschillen (figuur 1 rechts).

Beschouwing en conclusie

De resultaten van deze studie onder patiënten met een ziekenhuisopname voor obstructieve longziekten laten zien dat het gebruik van respiratoire geneesmiddelen verhoogd is in de periode voorafgaand aan opname. Het toegenomen gebruik van kortwerkende β_2 -agonisten voor opname (OR 2,0; BI95 1,7-2,4) kan een weerspiegeling zijn van een verminderde controle van de ziekte. Het gebruik van orale corticosteroïden, antibiotica en andere respiratoire geneesmiddelen nam toe in de periode voorafgaand aan ziekenhuisopname. De resultaten laten ook zien dat ziekenhuisopname voor obstructieve longziekten geassocieerd was met cardiovasculaire aandoeningen en dyspepsie. Het is bekend dat beide comorbiditeiten obstructieve longziekten kunnen verergeren [3, 32, 33]. De resultaten van deze studie kunnen een indicatie zijn voor de ontwikkeling en/of de behandeling van een exacerbatie. Er is behoefte aan markers om exacerbaties in een vroeg stadium te kunnen herkennen, om in staat te zijn zo snel mogelijk met behandeling te kunnen starten en mogelijk ziekenhuisopnames voor obstructieve longziekten te voorkomen.

Door de heterogeniteit in de patiëntenpopulatie met obstructieve longziekten blijft het een uitdaging een ziekenhuisopname te kunnen voorspellen. Zo'n opname voorspellen en mogelijk voorkomen heeft een aanzienlijk klinisch belang. Exacerbaties in obstructieve longziekten zijn negatief geassocieerd met de longfunctie [34-36] en met een normalisatie van het aantal eosinofielen in sputum [10], maar zulke parameters zijn moeilijk te implementeren in de routinebehandeling van de ziekte. Huisartsen en apothekers hebben behoefte aan makkelijk – mogelijk automatisch – meetbare parameters om patiënten met een hoog risico voor ziekenhuisopname te kunnen identificeren. Daarom hebben we in deze studie het risico op ziekenhuisopname gemeten als functie van geneesmiddelengebruik. Hierbij is gevonden dat het geneesmiddelengebruik is toegenomen in de periode voorafgaand aan opname. Ongeacht de oorzaak van deze toename blijkt dat patiënten meer medicatie nodig hebben voorafgaand aan een ziekenhuisopname voor obstructieve longziekten. Daarom kan dit geneesmiddelengebruik functioneren als marker voor de ernst van obstructieve longziekten. Of deze veranderingen in geneesmiddelengebruik een rol spelen in de oorzaak van de ziekenhuisopname, of dat patiënten hun geneesmiddelen weliswaar ophalen, maar niet trouw gebruiken, of dat de veranderingen in geneesmiddelengebruik de ziekenhuisopname wel konden uitstellen maar niet konden voorkomen, moet bestudeerd worden in toekomstig onderzoek. Orale corticosteroïden en antibiotica kunnen bijvoorbeeld worden gecategoriseerd op basis van de actieve stof en het gebruik zou kunnen worden vergeleken

met de richtlijnen. Veranderingen in geneesmiddelengebruik kunnen een weerspiegeling zijn van verslechtering van de aandoening.

De resultaten van deze studie zijn in overeenstemming met andere studies die laten zien dat veranderingen in geneesmiddelengebruik geassocieerd zijn met ziekenhuisopname [21, 37]. Een belangrijke aanbeveling voor de klinische praktijk is daarom dat het geneesmiddelengebruik van patiënten met ernstige obstructieve longziekten continu moet worden geëvalueerd. Apothekers kunnen hierbij een centrale rol spelen gezien het feit dat zij een overzicht hebben van alle receptgeneesmiddelen die aan een patiënt worden voorgeschreven, of deze recepten nu van de huisarts of van de longarts afkomstig zijn. Bovendien is een apotheker in staat met behulp van de medicatiehistorie in te schatten of er voldoende therapietrouw is met betrekking tot de onderhoudsmedicatie en of er niet sprake is van overmatig gebruik van rescuemedicatie.

Voor artsen en apothekers is het raadzaam alert te zijn bij een toenemend aantal medicatieveranderingen. Door nauw contact te houden met patiënten die een hoog risico op ziekenhuisopname hebben, bijvoorbeeld met behulp van telemonitoring [10] of het meten van de longfunctie [38], kunnen exacerbaties in een vroeg stadium worden opgespoord. Succesvolle behandeling van deze exacerbaties kan leiden tot een afname van het aantal ziekenhuisopnames voor obstructieve longziekten. Als een patiënt toch moet worden opgenomen, moet een arts goed geïnformeerd worden over de medicatiehistorie van de patiënt. Het is immers bekend dat ziekenhuisopname geassocieerd is met het discontinueren van thuismedicatie [37]. Na ontslag is het wenselijk de patiënt op te nemen in een begeleidingsprogramma om het risico op heropname of bezoek aan de eerste hulp te verkleinen [39, 40]. Kortom, meer focus op de continuïteit van zorg bij de overgang naar een andere instantie binnen de gezondheidszorg, zoals ziekenhuisopname of ontslag uit een ziekenhuis, is wenselijk.

De resultaten van deze studie moeten worden geïnterpreteerd in de context van haar beperkingen. Ten eerste kan het gedrag van de patiënt – zoals rookgedrag of therapietrouw – van dag tot dag variëren, wat kan leiden tot verstoring van de vergelijking tussen case- en controleperioden. Het lijkt echter onwaarschijnlijk dat dit een verklaring is voor de resultaten in deze studie. Ten tweede zijn case-crossoverstudies van oorsprong ontwikkeld om het effect van tijdelijke blootstellingen op het risico van een bepaalde uitkomst te bestuderen. Men zou derhalve kunnen suggereren dat het geneesmiddelengebruik voor obstructieve longziekten niet een tijdelijke, maar een chronische blootstelling is. Evenwel is in deze studie de case-crossoveropzet gebruikt om veranderingen in geneesmiddelengebruik in verschillende perioden voorafgaand aan ziekenhuisopname te bestuderen. Deze veranderingen zijn wel veranderlijk in de tijd.

Concluderend kan worden gesteld dat veranderingen in gebruik van respiratoire geneesmiddelen in de periode voorafgaand aan ziekenhuisopname een weerspiegeling is van een vroege ontwikkeling van een exacerbatie. Er is behoefte aan markers om deze exacerbaties in een vroeg stadium te kunnen identificeren om in staat te zijn zo snel mogelijk een behandeling te kunnen starten en zo mogelijk ziekenhuisopnames te voorkomen. Bovendien is meer focus nodig op de continuïteit van de zorg tijdens de overgang naar een andere instantie in de gezondheidszorg.

LITERATUUR

- 1 From the global strategy for the diagnosis management and prevention of COPD. Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD). 2008. <http://www.goldcopd.org>.
- 2 From the global strategy for asthma management and prevention. Global Initiative for Asthma (GINA). 2008, <http://www.ginasthma.org>.
- 3 Shireman TI, Heaton PC, Gay WE, et al. Relationship between asthma drug therapy patterns and healthcare utilization. *Ann Pharmacother* 2002;36:557-64.
- 4 Halbert RJ, Natoli JL, Gano A, et al. Global burden of COPD: systematic review and meta-analysis. *Eur Respir J* 2006;28:523-32.
- 5 Siva R, Green RH, Brightling CE, et al. Eosinophilic airway inflammation and exacerbations of COPD: a randomised controlled trial. *Eur Respir J* 2007;29:906-13.
- 6 McKnight J, Scott A, Menzies D, et al. A cohort study showed that health insurance databases were accurate to distinguish chronic obstructive pulmonary disease from asthma and classify disease severity. *J Clin Epidemiol* 2005;58:206-8.
- 7 Blais L, Ernst P, Boivin JF, et al. Inhaled corticosteroids and the prevention of readmission to hospital for asthma. *Am J Respir Crit Care Med* 1998;158:126-32.
- 8 Ekberg-Aronsson M, Lofdahl K, Nilsson JA, et al. Hospital admission rates among men and women with symptoms of chronic bronchitis and airflow limitation corresponding to the GOLD stages of chronic obstructive pulmonary disease – a population-based study. *Respir Med* 2008;102:109-20.
- 9 Geelhoed EA, Brameld KJ, Holman CD, et al. Readmission and survival following hospitalization for chronic obstructive pulmonary disease: long-term trends. *Intern Med J* 2007;37:87-94.
- 10 Thomson NC, Chaudhuri R. Identification and management of adults with asthma prone to exacerbations: can we do better? *BMC Pulm Med* 2008;8:27.
- 11 Gerrits CM, Herings RM, Leufkens HG, et al. Asthma exacerbations during first therapy with long acting beta 2-agonists. *Pharm World Sci* 1999;21:116-9.
- 12 van Ganse E, van der Linden PD, Leufkens HG, et al. Asthma medications and disease exacerbations: an epidemiological study as a method for asthma surveillance. *Eur Respir J* 1995;8:1856-60.
- 13 Boyter AC, Steinke DT. Changes in prescribing of inhaled corticosteroids (1999-2002) in Scotland. *Pharmacoepidemiol Drug Saf* 2005;14:203-9.
- 14 Simpson AJ, Matusiewicz SP, Brown PH, et al. Emergency pre-hospital management of patients admitted with acute asthma. *Thorax* 2000;55:97-101.
- 15 Velthove KJ, Souverein PC, van Solinge WW, et al. Effects of corticosteroid use on readmission in obstructive lung disease. *Respir Med* 2010;104:211-8.
- 16 Almagro P, Barreiro B, Ochoa de Echaguen A, et al. Risk factors for hospital readmission in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Respiration* 2006;73:311-7.
- 17 Gudmundsson G, Gislason T, Janson C, et al. Risk factors for rehospitalisation in COPD: role of health status, anxiety and depression. *Eur Respir J* 2005;26:414-9.
- 18 Schneeweiss S, Sturmer T, Maclure M. Case-crossover and case-time-control designs as alternatives in pharmacoepidemiologic research. *Pharmacoepidemiol Drug Saf* 1997;6 Suppl 3:S51-9.
- 19 Barbone F, McMahon AD, Davey PG, et al. Association of road-traffic accidents with benzodiazepine use. *Lancet* 1998;352:1331-6.
- 20 Redelmeier DA, Tibshirani RJ. Association between cellular-telephone calls and motor vehicle collisions. *N Engl J Med* 1997;336:453-8.
- 21 Handoko KB, Zwart-van Rijkom JE, Hermens WA, et al. Changes in medication associated with epilepsy-related hospitalisation: a case-crossover study. *Pharmacoepidemiol Drug Saf* 2007;16:189-96.
- 22 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.
- 23 Kongkaew C, Noyce PR, Ashcroft DM. Hospital admissions associated with adverse drug reactions: a systematic review of prospective observational studies. *Ann Pharmacother* 2008;42:1017-25.
- 24 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.
- 25 Peyriere H, Cassan S, Floutard E, et al. Adverse drug events associated with hospital admission. *Ann Pharmacother* 2003;37:5-11.
- 26 Herings RM, Bakker A, Stricker BH, et al. Pharmaco-morbidity linkage: a feasibility study comparing morbidity in two pharmacy based exposure cohorts. *J Epidemiol Community Health* 1992;46:136-40.
- 27 Gerrits CM, Herings RM, Leufkens HG, et al. N-acetylcysteine reduces the risk of re-hospitalisation among patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Eur Respir J* 2003;21:795-8.
- 28 Maclure M, Mittleman MA. Should we use a case-crossover design? *Annu Rev Public Health* 2000;21:193-221.
- 29 Blais L, Suissa S, Boivin JF, et al. First treatment with inhaled corticosteroids and the prevention of admissions to hospital for asthma. *Thorax* 1998;53:1025-9.
- 30 Roede BM, Bresser P, Bindels PJ, et al. Antibiotic treatment is associated with reduced risk of a subsequent exacerbation in obstructive lung disease: an historical population based cohort study. *Thorax* 2008;63:968-73.
- 31 ten Brinke A, Sterk P, Masclee A, et al. Risk factors of frequent exacerbations in difficult-to-treat asthma. *Eur Respir J* 2005;26:812-8.
- 32 Malfertheiner P, Hallerback B. Clinical manifestations and complications of gastroesophageal reflux disease (GERD). *Int J Clin Pract* 2005;59:346-55.
- 33 Pistelli R, Lange P, Miller DL. Determinants of prognosis of COPD in the elderly: mucus hypersecretion, infections, cardiovascular comorbidity. *Eur Respir J Suppl* 2003;40:10S-4S.
- 34 Frey U, Suki B. Complexity of chronic asthma and chronic obstructive pulmonary disease: implications for risk assessment, and disease progression and control. *Lancet* 2008;372:1088-99.
- 35 In 't Veen J, Smits H, Hiemstra P, et al. Lung function and sputum characteristics of patients with severe asthma during an induced exacerbation by double-blind steroid withdrawal. *Am J Respir Crit Care Med* 1999;60:3-9.
- 36 Velthove KJ, Bracke M, Souverein PC, et al. Identification of exacerbations in obstructive lung disease through biomarkers. *Biomarkers* 2009;14:523-8.
- 37 Stuffken R, Heerdink ER, de Koning FH, et al. Association between hospitalization and discontinuity of medication therapy used in the community setting in the Netherlands. *Ann Pharmacother* 2008;42:933-9.
- 38 Tovar JM, Gums JG. Monitoring pulmonary function in asthma and COPD: point-of-care testing. *Ann Pharmacother* 2004;38:126-33.
- 39 Jack BW, Chetty VK, Anthony D, et al. A reengineered hospital discharge program to decrease rehospitalization: a randomized trial. *Ann Intern Med* 2009;150:178-87.
- 40 Karapinar-Carkit F, Borgsteede SD, Zoer J, et al. Effect of medication reconciliation with and without patient counseling on the number of pharmaceutical interventions among patients discharged from the hospital. *Ann Pharmacother* 2009;43:1001-10.