

Integratie van informatie over in het ziekenhuis opgetreden bijwerkingen in een eerstelijnsinformatiesysteem; eerste stap

Carolien M.J. van der Linden ^{a*}, René J.E. Grouls ^b,
Paul A.F. Jansen ^c, Martine Newton-Boerjan ^d,
Toine C.G. Egberts ^e en Erik H.M. Korsten ^f

^a Klinisch geriater en klinisch farmacoloog, Catharina Ziekenhuis Eindhoven.

^b Ziekenhuisapotheker en klinisch farmacoloog, Catharina Ziekenhuis Eindhoven.

^c Klinisch geriater en klinisch farmacoloog, UMC Utrecht; EPHOR Expertisecentrum Pharmacotherapie bij Ouderen, Utrecht.

^d Aios klinische geriatrie, Catharina Ziekenhuis Eindhoven.

^e Hoogleraar klinische farmaco-epidemiologie, Universiteit Utrecht; hoofd ziekenhuisapotheek, UMC Utrecht.

^f Anesthesioloog, Catharina Ziekenhuis Eindhoven; hoogleraar signal processing systems, TU Eindhoven.

* Correspondentie: carolien.vd.linden@catharinaziekenhuis.nl.

Kernpunten

- Redenen voor staken van medicatie (inclusief bijwerkingen) in het ziekenhuis kunnen vastgelegd worden met behulp van beslissingsondersteunende software.
- De integratie van informatie betreffende in het ziekenhuis opgetreden bijwerkingen in een eerstelijnssoftwarestelsel is technisch mogelijk.
- Huisartsen beoordelen een dergelijke integratie als zeer nuttig.

Inleiding

Medicatiegerelateerde problemen komen frequent voor en leiden ook regelmatig tot ziekenhuisopname [1-5]. Verschillende studies lieten zien dat een aanzienlijk deel van deze problemen te voorkomen was [4, 6, 7]. Vermijdbare medicatiegerelateerde problemen kunnen het gevolg zijn van een behandeling die niet strookt met de huidige kennis of richtlijnen, bijvoorbeeld het voorschrijven van een geneesmiddel aan een patiënt bij wie hiervoor een contra-indicatie bestaat, of het voorschrijven van een combinatie van medicijnen waarvan een klinisch relevante interactie bekend is [8].

Een andere oorzaak van een vermijdbaar medicatiegerelateerd probleem is het voorschrijven van een geneesmiddel aan een patiënt die van datzelfde middel eerder een bijwerking ondervond. Alhoewel het zeer vanzelfsprekend lijkt dat dit fenomeen van rescriptie na een bijwerking voorkomen moet worden, komt het toch tamelijk regelmatig voor. In een studie waarin apothekers gedurende een jaar systematisch

ABSTRACT

Integration of information on adverse drug reactions occurring in a hospital into an information system of primary care centres; first step

OBJECTIVE

To develop a software application that alerts general practitioners (GPs) and community pharmacists when a drug is prescribed that earlier caused an allergy or other adverse drug reaction (ADR) in the patient during hospital admission. Probable causes of rescription after an ADR are insufficient documentation of reasons for discontinuation, insufficient communication of ADRs to GPs and to community pharmacists, and lack of alerting rescription after an ADR.

DESIGN AND METHODS

We developed an electronic clinical decision support (CDS) module that forced hospital physicians to document reasons for medication discontinuation, including ADRs, integrated information on ADRs into the test environment of the information system of primary care centres, and alerted rescription after an ADR. We investigated feasibility of this connection using written structured questionnaires after a short presentation to GPs. We demonstrated the CDS module to 12 participating GPs and one community pharmacist.

RESULTS

The GPs rated all items with median scores of 2 or lower on a five-point Likert scale, meaning that GPs expect that the CDS module is easy to use, has few barriers to acceptance, has a high expected usefulness and that they intend to use it when implemented. The expected usefulness of the CDS module was rated with the best scores. Multiple barriers were met realising this integration.

CONCLUSION

GPs and a community pharmacist expected that a CDS module integrating information on ADRs documented in the hospital into the primary care information system is very useful.

van der Linden CMJ, Grouls RJE, Jansen PAF, Newton-Boerjan M, Egberts TCG, Korsten EHM. Integratie van informatie over in het ziekenhuis opgetreden bijwerkingen in een eerstelijnsinformatiesysteem; eerste stap. PW Wetenschappelijk Platform. 2014;8:a1426.

medicatievoorschriften van artsen in een ziekenhuis evalueerden, werden 4 fouten per 1000 medicatieopdrachten gevonden. Van de fouten met mogelijk risico voor de patiënt werd 12,1% veroorzaakt door het voorschrijven van een geneesmiddel waarvoor de patiënt een bekende allergie had [9].

In een eerdere studie van onze hand op twee Nederlandse afdelingen geriatrie bleek dat 27% van de geneesmiddelen die eerder tijdens opname gestaakt waren vanwege een bijwerking, binnen een half jaar opnieuw aan dezelfde patiënt werd voorgeschreven [10]. Waarschijnlijke oorzaken van represcriptie na een bijwerking in deze studie waren: onvoldoende overdracht van bijwerkingen naar huisartsen (slechts de helft van alle opgetreden bijwerkingen werd vermeld in de ontslagbrief) en naar openbaar apothekers (geen enkele bijwerking werd doorgegeven aan de apotheker). Daarnaast bleken huisartsen slechts één op de vijf van de in de ontslagbrief vermelde bijwerkingen in hun eigen dossier te verwerken. Ook het genereren van bewakingssignalen op represcriptie na een bijwerking bleek veelal afwezig.

Een voorwaarde voor een goede overdracht van bijwerkingen en andere redenen voor staken is een goede documentatie van redenen voor het staken van geneesmiddelen. Uit een dossierstudie op twee afdelingen interne geneeskunde en twee afdelingen geriatrie in twee Nederlandse ziekenhuizen bleek dat bij 40% van de tijdens opname gestaakte middelen geen reden hiervoor was vastgelegd [11].

Het is algemeen geaccepteerd dat elektronisch voorschrijven van geneesmiddelen in combinatie met elektronische beslissingsondersteunende systemen het aantal vermijdbare bijwerkingen kan reduceren [12, 13]. De specifieke functionaliteiten die nodig zijn om kwaliteit en veiligheid van farmacotherapie te verbeteren, zijn eerder beschreven [14]. In vergelijking met andere industrieën blijft de gezondheidszorg echter achter in de toepassing van informatietechnologie (IT). Factoren die de acceptatie van IT-systemen in de zorg belemmeren, zijn onder andere onderbreking van de werkroutine van artsen, gebrek aan bewijs dat ze op harde eindpunten voordeel opleveren en organisatorische bezwaren [15].

Wij ontwikkelden een elektronische beslissingsondersteunende module die, gekoppeld aan het ziekenhuisinformatiesysteem, artsen dwingt tot het documenteren van een reden voor staken van geneesmiddelen en waarschuwt bij represcriptie na een bijwerking. Deze module beschreven wij in een eerdere publicatie [16]. Om represcriptie na een bijwerking niet alleen tijdens het verblijf in het ziekenhuis te voorkomen maar ook na ontslag, moet de informatie over de bijwerking ook beschikbaar zijn voor de huisarts en de openbaar apotheker, en moet ook in de eerste lijn bewaakt worden op ongewenste herstart.

Voor deze studie hebben wij de module gekoppeld aan de testomgeving van het informatiesysteem van een coöperatie van tien eerstelijnsgezondheidscentra. Het doel van deze studie is tweeledig. In de eerste plaats beschrijven we

de koppeling tussen enerzijds de elektronische beslissingsondersteunende module waarmee bijwerkingen in het ziekenhuis worden vastgelegd, en anderzijds het informatiesysteem van de gezondheidscentra. Daarnaast vroegen wij huisartsen en een openbaar apotheker naar hun mening over dit systeem aangaande onder andere het gebruiksgemak en het nut van de module en de koppeling.

Methoden

Softwaremodule en koppeling

Wij ontwikkelden een elektronische beslissingsondersteunende module en implementeerden deze op twee afdelingen van het Catharina Ziekenhuis Eindhoven. Deze module was gekoppeld aan het ziekenhuisinformatiesysteem en liet elke keer dat een geneesmiddel gestaakt werd een pop-up-schermdisplay zien. Dit pop-up-schermdisplay dwong artsen om een reden voor het staken aan te geven, waarbij de arts kon kiezen uit een lijst van redenen: ‘onvoldoende effect’, ‘niet meer geïndiceerd’, ‘contra-indicatie’, ‘mogelijk bijwerking’, ‘interactie’, ‘palliatie’, ‘switch naar andere toedieningsvorm’ en ‘anders’ (bij deze laatste optie kan vrije tekst ingevuld worden). Als de reden voor staken een andere reden is dan een bijwerking, keert de arts na het selecteren van de reden meteen terug in de voorschrijfmodule van het ziekenhuisinformatiesysteem.

Als ‘mogelijk bijwerking’ wordt geselecteerd als reden voor staken, wordt de arts gevraagd om een beschrijving van de bijwerking te geven. Hierbij wordt gebruikgemaakt van een zoekfunctie in een vertaalde MedDRA-database (Medical Dictionary for Regulatory Activities) [17]. Daarnaast moet de arts vastleggen of de bijwerking ernstig is en wat zijn/haar advies zou zijn aan een arts die hetzelfde middel opnieuw aan dezelfde patiënt wil voorschrijven (keuze uit: ‘niet meer voorschrijven’, ‘extra monitoring nodig’, of ‘anders’ met vrije tekst). De module laat een waarschuwingsschermdisplay zien op het moment dat een geneesmiddel waarvan bij die patiënt een bijwerking is gedocumenteerd, opnieuw aan dezelfde patiënt wordt voorgeschreven.

Overige gegevens over deze module en gegevens over vastgelegde redenen voor staken, bijwerkingen en waarschuwingen bij represcriptie na een bijwerking hebben wij eerder beschreven [16].

Voor deze studie is de module gekoppeld aan de testomgeving van een informatiesysteem van een coöperatie van tien eerstelijnsgezondheidscentra in Eindhoven. Informatie over een opgetreden bijwerking van een virtuele patiënt werd via een bestaande verbinding (OZIS: Open Zorg Informatie Systeem) en EDIFACT-berichten (Electronic Data Interchange For Administration, Commerce and Transport) digitaal verstuurd naar de testomgeving van het eerstelijnsinformatiesysteem [18]. Het bericht bevatte informatie over de opgetreden bijwerking: verschijnsel, ernst, en het advies bij toekomstige represcriptie. Daarnaast werden gegevens meegestuurd over de arts die de bijwerking documenteerde:

Tabel 1 Scores van huisartsen (n = 12) op de vijfpunts Likert-schaal*

Vragen uit vragenlijst	Mediaan (spreiding)
Verwacht gebruikersgemak (mediaanscore groep)	1,5
1. Het gebruik van de module lijkt mij gemakkelijk	1 (1-2)
2. Het is moeilijk voor mij bekwaam te worden in het gebruik van de module	2 (1-3)
3. De informatie in de waarschuwing is duidelijk	1 (1-2)
4. De aanvullende informatie in de decursus is gemakkelijk te vinden	1 (1-4)
Verwacht nut (mediaanscore groep)	1
5. Het gebruik van de module zal de medicatieveiligheid verbeteren	1 (1-2)
6. Het gebruik van de module verhoogt mijn alertheid met betrekking tot het opnieuw voorschrijven na een bijwerking	1 (1-3)
7. Door deze module zal ik minder vaak een geneesmiddel voorschrijven waar de patiënt eerder een bijwerking van had	1 (1-3)
8. Door het gebruik van de module zal ik in het algemeen alerter zijn op het opnieuw voorschrijven na een bijwerking	1 (1-4)
Belemmeringen voor acceptatie (mediaanscore groep)	2
9. Ik verwacht dat het gebruik van de module veel tijd zal kosten	2 (2-3)
10. Ik verwacht weinig tijd nodig te hebben om de module te gebruiken	1,5 (1-5)
11. Het vinden van de aanvullende informatie in de decursus zal veel tijd kosten	2 (2-4)
12. Ik verwacht moeite te hebben met de interpretatie van de gegevens	2 (1-4)
Intentie tot gebruik (mediaanscore groep)	2
13. Als er een melding komt over een eerdere bijwerking zal ik mijn voorschrijfgedrag aanpassen	1 (1-2)
14. Ik ben van plan bij iedere waarschuwing de informatie over de bijwerking in de decursus op te zoeken	2 (1-4)
15. Na een waarschuwing over een opgetreden bijwerking zal ik overleggen met de arts die vermeld staat	3 (1-4)
16. Denkt u dat deze module ook werkt bij herhaalrecepten?	2 (1-4)
17. Wilt u de module in de toekomst gaan gebruiken in uw praktijk?	1 (1-2)

* Een lage score op de vijfpunts Likert-schaal betekent een positieve mening over de bruikbaarheid van de module en de koppeling.

naam en telefoonnummer. Deze informatie werd automatisch geregistreerd in de decursus van het huisartsendossier. Daarnaast werd deze bijwerking automatisch vastgelegd in de intolerantiemodule van het huisartsen- en apothekersdossier. De huisartsen en apothekers hoefden geen handeling te verrichten om deze informatie in hun systemen vast te leggen. Het vastleggen in de intolerantiemodule leidt ertoe dat het eerstelijnsinformatiesysteem een waarschuwing genereert bij represcriptie.

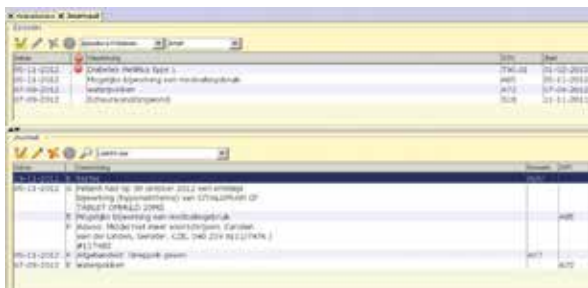
Bruikbaarheidsonderzoek

Via een huisarts die vanaf het begin bij het ontwikkelen van de module betrokken is geweest, zijn 12 huisartsen en 1 openbaar apotheker bereid gevonden een demonstratie te bekijken en een vragenlijst in te vullen. Na een demonstratie van de module aan huisartsen en openbaar apotheker lieten we schermafbeeldingen zien van de informatie die was geïmporteerd in het huisartsendossier en in de intolerantiemodule, en van de waarschuwing die volgt op represcriptie.

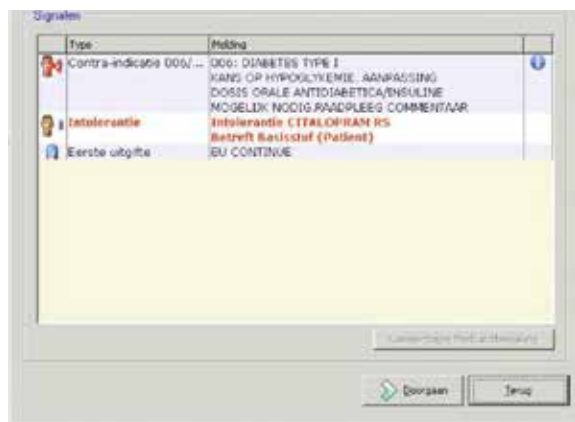
Na deze korte presentatie legden we de huisartsen en openbaar apotheker een schriftelijke enquête voor die zij

onafhankelijk van elkaar invulden. Omdat een gevalideerde vragenlijst over dit onderwerp niet bestond, hebben we zelf een vragenlijst opgesteld. We gebruikten hierbij het Technology Acceptance Model, dat ervan uitgaat dat acceptatie van technologie bepaald wordt door attitude, ervaren nut en ervaren gebruikersgemak [19]. We hebben vragen geformuleerd over verwacht nut en verwacht gebruikersgemak, aangezien er nog geen ervaring met het systeem opgedaan was. Na intensieve evaluatie van de vragenlijst met hulp van een ervaren onderzoeker van het Nivel (LvD, zie de dankbetuiging), hebben we items over 'belemmeringen voor acceptatie' en 'intentie tot gebruik' toegevoegd. De vragenlijst bestond uiteindelijk uit vier vragen over verwacht gebruikersgemak, vier vragen over verwacht nut, vijf vragen over intentie tot gebruik en vier vragen over belemmeringen voor acceptatie, in totaal zeventien vragen (tabel 1). De deelnemers werd gevraagd om op elke vraag een antwoord te kiezen op een vijfpunts Likert-schaal [20]. Aan het eind van de vragenlijst werd gevraagd om in vrije tekst commentaar te geven. Na het invullen van de vragenlijsten volgde een mondelinge discussie met de onderzoekers over eventuele

Figuur 1 De decursus ('journaal') uit het huisartsen-dossier



Figuur 2 Een waarschuwing die de intolerantiemodule genereert na rescriptie



vragen en adviezen van de deelnemers voor de verdere ontwikkeling en implementatie van de module.

Gegevensanalyse

De uitkomsten van de vragenlijsten werden geanalyseerd met SPSS 19.0. De beschrijvende uitkomsten werden gerapporteerd met mediaan en spreiding. Een lage score op de vijfpunts Likert-schaal betekende een positieve mening over de bruikbaarheid van de module. Een score van 3 was neutraal en een score van 4 of 5 betekende een negatieve opvatting. Het aantal deelnemers was te klein om interne betrouwbaarheid te meten. De commentaren in de vrijetekstvelden aan het einde van de vragenlijst zijn kwalitatief weergegeven.

Resultaten

De informatie betreffende in het ziekenhuis opgetreden bijwerkingen werd middels de koppeling van de module automatisch geïntegreerd op twee plekken in het eerstelijnsinformatiesysteem: in de decursus en in de intolerantiemodule. Figuur 1 is een afbeelding van deze informatie in de

decursus. Figuur 2 toont welke waarschuwing de intolerantiemodule genereert na rescriptie.

Twee onderzoekers (CvdL en MNB) bezochten drie gezondheidscentra en presenteerden de module aan 12 huisartsen en 1 openbaar apotheker. De opvattingen van de huisartsen zijn weergegeven in tabel 1. Op alle items was de mediane score 2 of lager, wat betekent dat de huisartsen verwachten dat de module gemakkelijk is in gebruik, weinig belemmeringen voor acceptatie kent en een groot verwacht nut heeft, en dat zij de intentie hebben de module te gebruiken als deze geïmplementeerd wordt. Het item 'verwacht nut' had de beste score. Eén vraag naar de intentie om contact op te nemen met de arts die de bijwerking vastlegde in het ziekenhuis (vraag 15) had een score van 3, wat betekent dat ze mogelijk geen contact op zouden nemen met die arts. De huisartsen meldden nadien dat de informatie in de waarschuwing voldoende duidelijk was en dat ze daarom geen behoefte zouden hebben om contact op te nemen.

De deelnemende apotheker scoorde 2,25 op verwacht gebruiksgemak, 1 op verwacht nut, 2,5 op belemmeringen voor acceptatie en 2 op intentie tot gebruik, scores die allemaal een positieve mening weergeven over de module.

In het vrijetekstveld onderaan de enquête vulden 5 van de 12 huisartsen wat in. Al deze 5 huisartsen waren van mening dat de module bij zou dragen aan patiëntveiligheid of kwaliteit van zorg. Eén huisarts drong aan op het verder uitrollen van de module naar alle afdelingen van het ziekenhuis, zodat hij informatie over bijwerkingen zou ontvangen van alle specialisten.

Tijdens de mondelinge discussie na het invullen van de vragenlijsten werden enkele technische onderwerpen besproken en adviseerden de huisartsen om de patiënten te informeren over de bij hen opgetreden bijwerking en om de informatie over de opgetreden bijwerkingen op te nemen in de ontslagbrief en in het ontslagrecept.

Beschouwing

Deze studie laat zien dat het mogelijk is om informatie over in het ziekenhuis opgetreden bijwerkingen automatisch in een eerstelijnsinformatiesysteem te integreren. Een kleine groep huisartsen en een openbaar apotheker zijn van mening dat dit nuttig is, gemakkelijk te gebruiken, weinig belemmeringen voor gebruik kent en dat zij de intentie hebben deze module te gebruiken op het moment dat die beschikbaar komt. De deelnemers gaven de beste score op het thema verwacht nut, waarschijnlijk omdat zij verbeteringen verwachtten op het gebied van veiligheid en van continuïteit en kwaliteit van zorg. Gemiddeld genomen verwachtten zij dat de module gemakkelijk in het gebruik zal zijn, waarschijnlijk doordat de module informatie integreert in het eerstelijnsinformatiesysteem dat de deelnemers reeds jaren gebruiken. Daardoor is een speciale training overbodig.

Sterktes en zwaktes

In Nederland zijn ziekenhuizen en eerstelijnszorgcentra

gescheiden instellingen met gescheiden softwaresystemen. Voor zover wij weten is dit in Nederland de eerste keer dat informatie die geregistreerd werd in het ziekenhuis, rechtstreeks geïntegreerd werd in een eerstelijnsinformatiesysteem.

Een beperking van de huidige studie is het kleine aantal deelnemers, waardoor vraagtekens geplaatst kunnen worden bij de representativiteit van deze groep. Het feit dat slechts één apotheker deelnam maakt de waarde van de score van deze apotheker beperkt. Daarnaast kon de interne betrouwbaarheid van de vragenlijst niet getest worden door het geringe aantal deelnemers. Verder is bij de selectie van deelnemende huisartsen en apotheker mogelijk sprake geweest van selectiebias. Verder dient vermeld te worden dat de groep mediaan laag scoorde op de vragenlijst, wat betekende dat zij een positieve mening hadden over de module en de koppeling, maar de reeks van scores liet ook enkele scores tussen 3 en 5 zien (neutraal tot negatief). Zoals gezegd bestond geen gevalideerde vragenlijst en is een vragenlijst ontwikkeld.

Praktische belemmeringen

We hebben samengewerkt met de softwareleverancier van het informatiesysteem van een coöperatie van tien eerstelijnsgezondheidscentra in Eindhoven. Bij het tot stand brengen van de koppeling tussen de module (die gekoppeld was aan het ziekenhuisinformatiesysteem) en het eerstelijnsinformatiesysteem hebben we vele obstakels ontmoet. De softwareleverancier van het eerstelijnsinformatiesysteem leek terughoudend in het faciliteren van deze koppeling. De redenen daarvoor werden niet duidelijk. Om deze terughoudendheid te overwinnen is veel tijd en energie geïnvesteerd in de contacten met de softwareleverancier, wat er uiteindelijk in resulteerde dat we een koppeling konden maken met de testomgeving van het eerstelijnsinformatiesysteem. Wij werken nog aan het koppelen met de productieomgeving van het eerstelijnsinformatiesysteem.

Een ander probleem bij het tot stand brengen van de koppeling betrof de gebruikte medicatiecodes in de twee informatiesystemen. De beslissingsondersteunende module werkte binnen het ziekenhuis aanvankelijk met ATC-codes (*anatomical-therapeutic-chemical*). Om informatie uit te kunnen wisselen met het eerstelijnsinformatiesysteem was het nodig over te schakelen naar het gebruik van stamnaamcodes (SNK, G-Standaard).

Een ander nadeel van de module is het feit dat updates in het ziekenhuisinformatiesysteem het functioneren van de module konden beïnvloeden. Dit maakt continue monitoring en onderhoud nodig. Een obstakel voor toekomstig gebruik is het feit dat de berichten werden verstuurd over het OZIS-netwerk, dat binnenkort ophoudt te bestaan.

Implicaties voor praktijk en onderzoek

Toekomstige ontwikkelingen zouden gericht moeten zijn op verdere integratie van eerstelijns- en ziekenhuisinformatiesystemen.

Daarvoor is nauwere samenwerking tussen gezondheidszorgorganisaties en softwareleveranciers nodig. Onze beslissingsondersteunende module verstuurt nu informatie over opgetreden bijwerkingen in het ziekenhuis naar de eerste lijn. Toekomstige ontwikkelingen zouden ook informatie over bijwerkingen vanuit de eerste lijn beschikbaar moeten maken in het ziekenhuis.

Speciale aandacht is nodig voor de invloed die updates van informatiesystemen (van het ziekenhuis of in de eerste lijn) kunnen hebben op het functioneren van dergelijke modules. Het is hierom nodig om beslissingsondersteunende systemen te testen voordat updates of nieuwe releases worden doorgevoerd van de informatiesystemen waaraan de module gekoppeld is. Uiteraard zal verder onderzoek nodig zijn naar het effect van een betere integratie van systemen op de kwaliteit van zorg en op gezondheidsuitkomsten bij patiënten.

Conclusies

Het is mogelijk om in het ziekenhuis gedocumenteerde informatie over bijwerkingen te integreren in een eerstelijnsinformatiesysteem. Deze koppeling werd door een kleine groep huisartsen en een openbaar apotheker gezien als nuttig en gemakkelijk te gebruiken. Bij het tot stand brengen van de koppeling tussen ziekenhuis- en eerstelijnsinformatiesysteem moesten vele obstakels overwonnen worden.

Wij zijn Liset van Dijk van het Nivel zeer erkentelijk voor haar hulp bij het ontwikkelen van de vragenlijst. Wij bedanken Paul de Clercq en Harald van den Meerdendonk van Medecs voor hun hulp bij het ontwikkelen, implementeren en onderhouden van de beslissingsondersteunende module en de integratie daarvan met het eerstelijnsinformatiesysteem. Wij danken Egbert van Gelder en Dick Oomen van PharmaPartners voor hun hulp bij het tot stand brengen van de koppeling met het eerstelijnsinformatiesysteem. Wij danken ook de deelnemende huisartsen, in het bijzonder Han-Paul Spiers, en openbaar apotheker van de Stichting Gezondheidscentra Eindhoven. Geen belangenverstrengeling gemeld.

Literatuur

- van den Bemt PM, Egberts TC, de Jong-van den Berg LT, Brouwers JR. Drug-related problems in hospitalised patients. *Drug Saf.* 2000 apr;22(4):321-33.
- Davies EC, Green CF, Taylor S, Williamson PR, Mottram DR, Pirmohamed M. Adverse drug reactions in hospital in-patients: a prospective analysis of 3695 patient-episodes. *PLoS One.* 2009;4(2):e4439.
- de Vries EN, Ramrattan MA, Smorenburg SM, Gouma DJ, Boermeester MA. The incidence and nature of in-hospital adverse events: a systematic review. *Qual Saf Health Care.* 2008 jun;17(3):216-23.
- Leendertse AJ, Egberts AC, Stoker LJ, van den Bemt PM; HARM Study Group. Frequency of and risk factors for preventable medication-related hospital admissions in the Netherlands. *Arch Intern Med.* 2008 sep 22;168(17):1890-6.
- Davies EC, Green CF, Mottram DR, Pirmohamed M. Interpreting adverse drug reaction (ADR) reports as hospital patient safety incidents. *Br J Clin Pharmacol.* 2010 jul;70(1):102-8.
- Hakkarainen KM, Hedna K, Petzold M, Hägg S. Percentage of patients with preventable adverse drug reactions and preventability of adverse drug reactions – a meta-analysis. *PLoS One.* 2012;7(3):e33236.

- 7 Howard RL, Avery AJ, Slavenburg S, et al. Which drugs cause preventable admissions to hospital? A systematic review. *Br J Clin Pharmacol*. 2007 feb;63(2):136-47.
- 8 Franceschi M, Scarcelli C, Niro V, et al. Prevalence, clinical features and avoidability of adverse drug reactions as cause of admission to a geriatric unit: a prospective study of 1756 patients. *Drug Saf*. 2008;31(6):545-56.
- 9 Lesar TS, Briceland L, Stein DS. Factors related to errors in medication prescribing. *JAMA*. 1997 jan 22-29;277(4):312-7.
- 10 van der Linden CM, Kerskes MC, Bijl AM, Maas HA, Egberts AC, Jansen PA. Represcription after adverse drug reaction in the elderly: a descriptive study. *Arch Intern Med*. 2006 aug 14-28;166(15):1666-7.
- 11 van der Linden CM, Jansen PA, van Geerenstein EV, et al. Reasons for discontinuation of medication during hospitalization and documentation thereof: a descriptive study of 400 geriatric and internal medicine patients. *Arch Intern Med*. 2010 jun 28;170(12):1085-7.
- 12 Bell DS, Cretin S, Marken RS, Landman AB. A conceptual framework for evaluating outpatient electronic prescribing systems based on their functional capabilities. *J Am Med Inform Assoc*. 2004 jan-feb;11(1):60-70.
- 13 Shane R. Computerized physician order entry: challenges and opportunities. *Am J Health Syst Pharm*. 2002 feb 1;59(3):286-8.
- 14 Tamblin R, Huang A, Kawasumi Y, et al. The development and evaluation of an integrated electronic prescribing and drug management system for primary care. *J Am Med Inform Assoc*. 2006 mrt-apr;13(2):148-59.
- 15 Yarbrough AK, Smith TB. Technology acceptance among physicians: a new take on TAM. *Med Care Res Rev*. 2007 dec;64(6):650-72.
- 16 van der Linden CM, Jansen PA, van Marum RJ, Grouls RJ, Egberts TC, Korsten EH. An electronic system to document reasons for medication discontinuation and to flag unwanted prescriptions in geriatric patients. *Drugs Aging*. 2012 dec;29(12):957-62.
- 17 MedDRA – the Medical Dictionary for Regulatory Activities. McLean: MedDRA MSSO. www.meddra.org/. Geraadpleegd 2014 mei 2.
- 18 UN/EDIFACT: the United Nations rules for Electronic Data Interchange for Administration, Commerce and Transport. Genève: United Nations Economic Commission for Europe. www.unece.org/trade/untdid/welcome.html. Geraadpleegd 2013 feb.
- 19 Venkatesh V, Davis FD. A theoretical extension of the technology acceptance model: four longitudinal field studies. *Manage Sci*. 2000 feb;46(2):186-204.
- 20 Streiner DL, Norman GR. Health measurement scales. A practical guide to their development and use. 3e ed. Oxford: Oxford University Press; 2003.

NEDERLANDS FARMACEUTISCH ONDERZOEK IN DE INTERNATIONALE LITERATUUR

2014;8:E1414

Suikers bij sproeidrogen verbeteren stabiliteit en immunogeniteit van hepatitis-B-vaccin

Wen Liem

Het hepatitis-B-vaccin bestaat uit suspensies waarin het virus is geadsorbeerd aan aluminiumfosfaat of aluminiumhydroxide. Omdat deze formulering instabiel is bij bevriezing en bij verhoogde temperaturen is de bewaartemperatuur vastgesteld op 2-8°C. Hierom dienen deze producten koel bewaard te worden en door middel van koeltransport te worden getransporteerd. Deze zogenaamde *cold chain* is kostenverhogend en is een behoorlijke uitdaging, met name in de gebieden met een hoge prevalentie, zoals Zuidoost-Azië en Afrika. De opslagcondities kunnen worden verbeterd door het vaccin te drogen. In droge toestand is de moleculaire mobiliteit verlaagd, waardoor het vaccin minder snel degradeert. Maar eiwitten kunnen ook ernstig beschadigd raken in deze omstandigheden.

Het is bekend dat suikers stabiliserende eigenschappen hebben die tijdens droging en opslag degradatie kunnen voorkomen. Om als stabilisator te fungeren dient de suiker glasachtig te worden bij de droging en te blijven tijdens de opslag. In het onderzoek van Tonnis e.a. is onderzocht of suiker met een hoge glastransitietemperatuur (T_g) kan

worden gebruikt om een stabiel gevriesdroogde hepatitis-B-vaccin te verkrijgen. Inuline en een combinatie van dextran en trehalose zijn onderzocht. Het vriesdrogen is gedaan door middel van sproeidrogen vanwege het verkrijgen van kleine deeltjes, die in de toekomst mogelijk geschikt kunnen zijn voor pulmonale toediening.

Uit het onderzoek komt naar voren dat sproeidrogen in een matrix van inuline of een combinatie van dextran en trehalose, leidt tot een stabiel hepatitis-B-vaccin dan het aan aluminiumhydroxide gebonden product. Tevens leek de immuunrespons te verbeteren, wat tot een betere bescherming tegen het hepatitis-B-virus zou kunnen leiden.

- Tonnis WF, Amorij JP, Vreeman MA, Frijlink HW, Kersten GF, Hinrichs WL. Improved storage stability and immunogenicity of hepatitis B vaccine after spray-freeze drying in presence of sugars. *Eur J Pharm Sci*. 2014 mei 13;55:36-45.

Liem W. Suikers bij sproeidrogen verbeteren stabiliteit en immunogeniteit van hepatitis-B-vaccin. *PW Wetenschappelijk Platform*. 2014;8:e1414.