

Vergelijking van potentiële risicofactoren voor medicatiefouten met en zonder schade

Rianne J. Zaal ^{a*}, Jasperien E. van Doormaal ^b, Bertil W. Lenderink ^c, Peter G.M. Mol ^d, Jos G.W. Kosterink ^e, Toine C.G. Egberts ^{fg}, Flora M. Haaijer-Ruskamp ^h en Patricia M.L.A. van den Bemt ^{ij}

^a Ziekenhuisapotheker i.o., ZiekenhuisApotheek Midden-Brabant, TweeSteden ziekenhuis en St. Elisabeth Ziekenhuis, Tilburg.

^b Apotheker/onderzoeker, Afdeling klinische farmacie en apotheek, Rijksuniversiteit Groningen en Universitair Medisch Centrum Groningen.

^c Ziekenhuisapotheker, Allcare4IT, Loon op Zand.

^d Apotheker/onderzoeker, Afdeling klinische farmacologie, Rijksuniversiteit Groningen en Universitair Medisch Centrum Groningen.

^e Ziekenhuisapotheker, Afdeling klinische farmacie en apotheek, Rijksuniversiteit Groningen en Universitair Medisch Centrum Groningen.

^f Hoogleraar, Divisie Farmaco-epidemiologie en Farmacotherapie, Utrecht Institute for Pharmaceutical Sciences, Bètafaculteit, Universiteit Utrecht.

^g Ziekenhuisapotheker, Afdeling klinische farmacie, Universitair Medisch Centrum Utrecht.

^h Hoogleraar, Afdeling klinische farmacologie, Rijksuniversiteit Groningen en Universitair Medisch Centrum Groningen.

ⁱ Onderzoeker, Divisie Farmaco-epidemiologie en Farmacotherapie, Utrecht Institute for Pharmaceutical Sciences, Bètafaculteit, Universiteit Utrecht.

^j Ziekenhuisapotheker, Afdeling ziekenhuisfarmacie, Erasmus MC, Rotterdam.

* Correspondentie: rzaal@tsz.nl.

Kernpunten

- Medicatiefouten die tot schade leiden en medicatiefouten zonder schade hebben een aantal determinanten gemeen: ziekenhuis, afdeling en antimicrobiële middelen.
- Gemeenschappelijke determinanten liggen vooral op organisatorisch niveau.

De laatste jaren is het verbeteren van medicatieveiligheid een van de speerpunten binnen de ziekenhuisfarmacie geworden. Ongeveer 6% van alle medicatieopdrachten bevat fouten, waarvan naar schatting 10% tot schade bij de patiënt leidt [1]. Of schade daadwerkelijk optreedt hangt onder andere af van de organisatie van het medicatieproces (op welke manieren fouten worden ontdekt, ondervangen en gecorrigeerd), de intrinsieke toxiciteit van het geneesmiddel en de gevoeligheid van de patiënt voor geneesmiddelgerelateerde schade. Daarnaast varieert de kans op schade per type medicatiefout; met name therapeutische voorschrijffouten resulteren vaker in schade dan administratieve voorschrijffouten [2-5].

Terwijl het voorkómen van daadwerkelijke schade het uiteindelijke doel is van medicatieveiligheidsinitiatieven, worden medicatiefouten vaak als surrogaateindpunt gebruikt in medicatieveiligheids-

Abstract

Comparison of potential risk factors for medication errors with and without patient harm

Objective

To compare determinants for medication errors leading to patient harm with determinants for medication errors without patient harm.

Design

A two-way case-control design was used to identify determinants for medication errors without harm (substudy 1) and determinants for medication errors causing harm (substudy 2).

Methods

Data of patients admitted to five internal medicine wards of two Dutch hospitals during five months were collected prospectively by chart review. Medication errors were identified and classified by two pharmacists. Consensus between five pharmacists was reached on the causal relationship between medication errors and patient harm. Data analysis was performed by multivariate logistic regression.

Results

We included 7286 medication orders, of which 3315 without errors (controls), and identified 5622 medication errors without harm (cases substudy 1) and 102 medication errors causing harm (cases substudy 2). Hospital, ward and the therapeutic class of anti-infectives were associated with both medication errors without harm [hospital odds ratio (OR) 1.40; 95% confidence interval (CI) 95 1.21-1.63, TweeSteden hospital (TSz) geriatrics OR 2.03; CI 95 1.73-2.38, TSz general internal medicine OR 1.44; CI 95 1.23-1.69, and anti-infectives OR 1.28; CI 95 1.06-1.56] and medication errors with harm (hospital OR 4.91; CI 95 3.02-7.79, TSz geriatrics OR 5.76; CI 95 2.52-13.15, TSz general internal medicine OR 1.44; CI 95 2.82-15.02, and anti-infectives OR 4.20; CI 95 2.24-7.90).

Conclusions

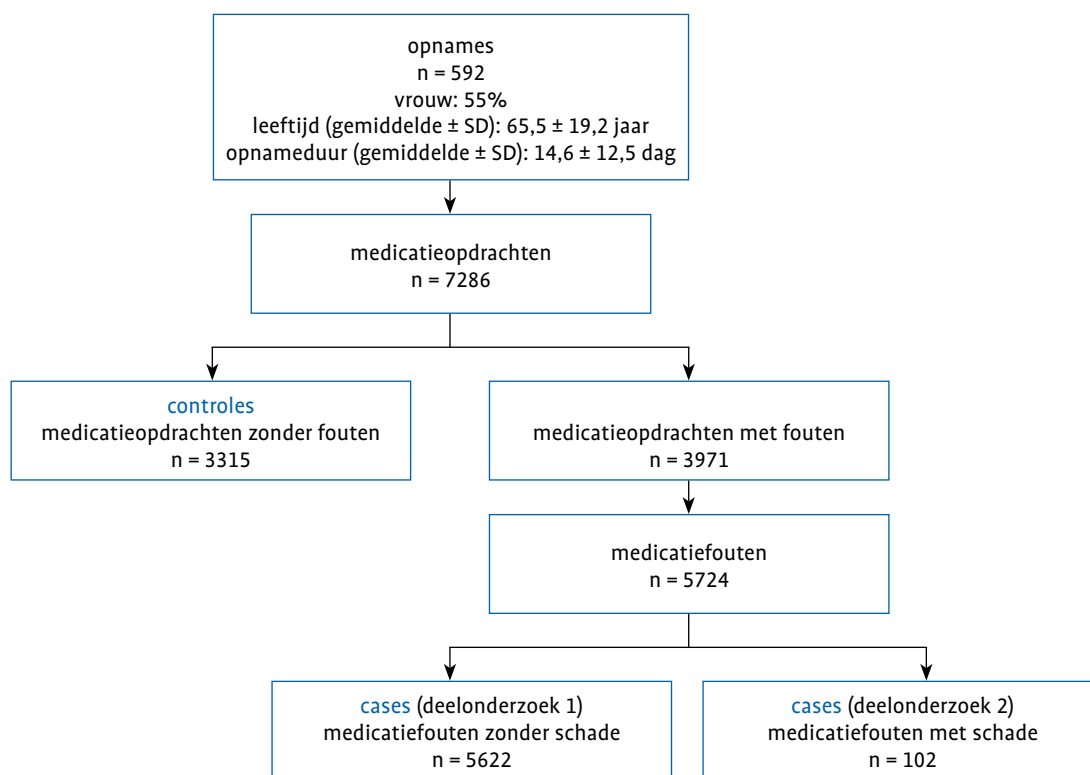
This study shows that organisational determinants (hospital, ward) are comparable for medication errors with and without harm. For conclusions on patient-related and medication-related determinants studies with larger sample sizes are needed.

PW Wetenschappelijk Platform 2010;4(1):2-6

derzoeken, omdat deze gemakkelijker te detecteren zijn dan schade. Het is echter onbekend of de risicofactoren voor medicatiefouten die tot schade leiden overeenkomen met de risicofactoren voor medicatiefouten die niet tot schade leiden. Het doel van dit onderzoek is daarom determinanten voor medicatiefouten met schade te vergelijken met determinanten voor medicatiefouten zonder schade.

Figuur 1

Patiëntkarakteristieken, medicatieopdrachten en medicatiefouten



Methoden

Onderzoeksopzet en setting

Dit onderzoek is een tweezijdig case-controle-onderzoek. In het eerste deelonderzoek zijn medicatiefouten zonder schade (cases) vergeleken met foutloze medicatieopdrachten (controles) om determinanten te identificeren voor medicatiefouten die niet tot schade leiden. In het tweede deelonderzoek zijn medicatiefouten met schade (cases) vergeleken met wederom foutloze medicatieopdrachten (controles) om determinanten te identificeren voor medicatiefouten die tot schade leiden. Geïdentificeerde determinanten in deelonderzoek 1 zijn vervolgens vergeleken met de geïdentificeerde determinanten in deelonderzoek 2.

Dit onderzoek is onderdeel van het onderzoek Physician Order Entry and Medication Safety (POEMS) naar de invloed van elektronisch voorschrijven op medicatiefouten, patiëntschaade en daarmee samenhangende kosten [5, 6]. Het POEMS-onderzoek is een prospectief interventieonderzoek, uitgevoerd op twee afdelingen (een geriatrische en een algemene interne afdeling) van het TweeSteden ziekenhuis in Tilburg en Waalwijk en drie afdelingen (twee algemene interne en een gastro-enterologische/reumatologische afdeling) van het Universitair Medisch Centrum Groningen. Voor het huidige onderzoek zijn gegevens gebruikt uit de periode voor implementatie van het elektronische voorschriftstelsel.

Patiënten en gegevensverzameling

Van juli tot november 2005 zijn alle patiënten geïnccludeerd die langer dan 24 uur opgenomen waren op de onderzoeksafdelingen. De patiënten ontvingen informatie over het onderzoek en konden bezwaar maken tegen inclusie. Omdat het onderzoek binnen het proces van kwaliteitsverbetering van de ziekenhuizen viel, achtte de Medisch Ethische Toetsingscommissie beoordeling niet nodig. Patiëntgegevens (leeftijd, geslacht), medische gegevens (voorgeschiedenis, reden van opname, diagnoses) en onbedoelde klinische gebeurtenissen werden geëxtraheerd uit de medische en verpleegkundige status. Alle voorgeschreven medicatieopdrachten tijdens opname en de toedienlijsten zijn door twee apothekers op medicatiefouten beoordeeld.

Classificatie van medicatiefouten en medicatiegerelateerde schade

De medicatiefouten zijn ingedeeld volgens de classificatie van de Nederlandse Vereniging van Ziekenhuisapothekers [7]. In dit onderzoek zijn alleen voorschrijf- en overschrijffouten beoordeeld. Medicatiefouten zijn volgens de index van de National Coordinating Council for Medication Error Reporting and Preventing (NCC MERP) verdeeld in fouten die niet tot schade leiden (NCC-MERP-categorieën B tot en met D) en fouten die tot schade leiden (NCC-MERP-categorieën E tot en met I) [8]. Een klinische gebeurtenis is gedefinieerd als

schade veroorzaakt door een medicatiefout als door vijf apothekers consensus was bereikt over een relatie met een medicatiefout. Om deze relatie tussen medicatiefout en schade te beoordelen hebben wij een algoritme ontwikkeld [5, 6]. Dit algoritme is gebaseerd op de NCC-MERP-index en de eerste drie items van het Yale-algoritme [6, 8, 9].

Gegevensanalyse

De gegevens zijn verwerkt met MS Access 2003 en geanalyseerd met SPSS versie 16.0. Univariate logistische regressieanalyse is uitgevoerd op het niveau van de medicatieopdracht. Eén medicatieopdracht kan meerdere medicatiefouten bevatten; analyse is voor iedere medicatiefout apart uitgevoerd. Determinanten die statistisch significant ($p < 0,05$) waren geassocieerd met fouten in de univariate analyse, zijn ingevoerd volgens de entermethode tot een multivariaat logistisch model. Determinanten die de bèta-coëfficiënt met ten minste 10% veranderden, zijn geïncloseerd in het model. Ruwe en gecorrigeerde oddsratio's met 95%-betrouwbaarheidsintervallen zijn berekend.

Resultaten

In het onderzoek zijn 592 opnames van 558 patiënten geïncloseerd; 4 patiënten zijn geëxcludeerd wegens bezwaar tegen deelname. Tijdens deze opnames zijn 7286 medicatieopdrachten uitgeschreven, waarvan 3315 foutloze medicatieopdrachten (controles). In de overige medicatieopdrachten zijn 5724 medicatiefouten geïdentificeerd, waarvan 5622 fouten zonder schade (cases deelonderzoek 1) en 102 fouten met schade (cases deelonderzoek 2) (figuur 1).

Resultaten van de multivariate analyse zijn weergegeven in tabel 1. Na multivariate analyse zijn de volgende determinanten geïdentificeerd voor medicatiefouten zonder schade: ziekenhuis, afdeling, overname van de patiënt, opnameduur, aantal medicatieopdrachten per patiënt tijdens opname, weekdag van voorschrijven, toedienroute van het geneesmiddel en de farmacotherapeutische groepen hartvaatstelsel, urogenitale stelsel en geslachtshormonen, systemische hormoonpreparaten, antimicrobiële middelen, skeletspierstelsel, zenuwstelsel en ademhalingsstelsel. Hiervan waren de volgende determinanten tevens significant geassocieerd met medicatiefouten die tot schade hebben geleid: ziekenhuis, afdeling en antimicrobiële middelen. De overige determinanten die zijn geïdentificeerd voor medicatiefouten zonder schade, vertoonden geen associatie met medicatiefouten die leiden tot schade in de univariate analyse of er waren onvoldoende cases voor analyse.

Overige onderzochte determinanten (heropname, geslacht, leeftijd, creatinineklaring < 50 ml/min tijdens opname, polyfarmacie, doseerfrequentie lager dan eenmaal daags, medicatieopdrachten die zijn voorgeschreven in het weekend, overige toedienroutes en overige farmacotherapeutische groepen) waren niet geassocieerd met medicatiefouten zonder schade noch met medicatiefouten met

schade (resultaten niet weergegeven). Er zijn geen determinanten geïdentificeerd voor medicatiefouten met schade die niet zijn geïdentificeerd als determinant voor medicatiefouten zonder schade.

Beschouwing

Voor zover ons bekend is dit het eerste onderzoek dat determinanten voor medicatiefouten zonder schade en determinanten voor medicatiefouten met schade vergelijkt.

Het ziekenhuis, de afdeling en antimicrobiële middelen bleken determinanten te zijn voor beide categorieën medicatiefouten. Ondanks de verzameling van meer dan 7000 medicatieopdrachten, zou het relatief lage aantal medicatiefouten met schade kunnen verklaren waarom de meeste determinanten voor medicatiefouten zonder schade in dit onderzoek niet significant geassocieerd zijn met medicatiefouten met schade.

De determinanten ziekenhuis en afdeling wijzen erop dat fouten (met en zonder schade) vaker voorkomen in het TweeSteden ziekenhuis dan in het Universitair Medisch Centrum Groningen. Zelfs na correctie voor mogelijke versturende factoren is het aannemelijk dat het personeel of lokale processen van invloed zijn op de prevalentie van medicatiefouten, ongeacht het gevolg. Er kan daarom geconcludeerd worden dat medicatiefouten een acceptabel surrogaateindpunt zijn voor organisatorische risicofactoren. Dit komt overeen met de resultaten uit eerder onderzoek, waaruit blijkt dat organisatorische factoren van invloed zijn op medicatiefouten en vermijdbare geneesmiddelgerelateerde schade [2, 4, 10-13].

Door het beperkte aantal medicatiefouten die tot schade leiden, kunnen geen definitieve conclusies getrokken worden over patiënt- of medicatiegerelateerde risicofactoren, behalve wellicht voor antimicrobiële middelen.

Behalve het beperkte aantal medicatieopdrachten met schade heeft dit onderzoek enkele andere beperkingen. Ten eerste zijn slechts vijf afdelingen in twee ziekenhuizen onderzocht, waardoor de resultaten niet kunnen worden geëxtrapoleerd naar andere medische specialismen of ziekenhuizen. Ten tweede waren de medicatieopdrachten handgeschreven. Introductie van een elektronisch voorschrijfsysteem verandert de prevalentie van medicatiefouten, waardoor mogelijk ook de risicofactoren voor medicatiefouten kunnen veranderen [14]. Ten derde zouden de risicofactoren voor medicatiefouten en de daaruit voortvloeiende schade kunnen verschillen tussen opdrachten voor het continueren van thuismedicatie (transmurale fouten) en opdrachten voor nieuwe medicatie. Omdat het in het POEMS-onderzoek niet nodig was thuismedicatie exact te definiëren, konden we deze determinant niet onderzoeken. Tot slot zijn alleen voorschrijf- en overschrijffouten beschouwd in dit onderzoek. Voor een compleet overzicht van determinanten voor medicatiefouten met en zonder schade zouden ook distributiefouten, toedienfouten en murale fouten bestudeerd moeten worden.

Tabel 1

Associaties van determinanten met medicatiefouten zonder schade en medicatiefouten met schade na multivariate logistische regressieanalyse

Potentiële determinant	Medicatiefouten zonder schade (deelonderzoek 1)				Medicatiefouten met schade (deelonderzoek 2)		
	Controles n (%)	Cases n (%)	OR _{cor}	BI95	Cases n (%)	OR _{cor}	BI95
Organisatorische kenmerken							
Ziekenhuis							
• TSz (UMCG is referentie)	1459 (44)	3468 (62)	1,40	1,21-1,63 ◇	81 (79)	4,91	3,02-7,97 ◇
Afdeling							
• UMCG Algemene interne	732 (22)	904 (16)	ref.		7 (7)	ref.	
• UMCG Gastro-enterologie/reumatologie	1124 (34)	1250 (22)	0,93	0,79-1,08	14 (14)	1,73	0,68-4,41
• TSz Geriatrie	796 (24)	2250 (40)	2,03	1,73-2,38 ◇	49 (48)	5,76	2,52-13,15 ◇
• TSz Algemene interne	663 (20)	1218 (22)	1,44	1,23-1,69 ◇	32 (31)	6,51	2,82-15,02 ◇
Overgenomen van (n = 8255/3056)							
• thuis (referentie)	1566 (53)	3175 (60)	ref.		56 (60)	△	
• andere ziekenhuisafdeling	254 (9)	446 (8)	0,68	0,58-0,81 ◇	9 (10)	△	
• verpleeghuis	1151 (39)	1663 (32)	0,86	0,78-0,96 ◇	29 (31)	△	
Patiëntkenmerken							
• opnameduur (dagen; gemiddelde ± SD) □	19,2 ± 15,5	22,2 ± 17,0	1,02	1,01-1,02 ◇	20,4 ± 11,7	△	
• aantal medicatieopdrachten (gemiddelde ± SD) □	18,2 ± 10,7	19,2 ± 17,0	0,99	0,99-1,00 ◇	18,3 ± 9,1	△	
Kenmerken van de medicatieopdracht							
Dag van voorschrijven (n = 8899/3398)							
• maandag	631 (19)	959 (17)	ref.		18 (18)	△	
• vrijdag	587 (18)	1120 (20)	1,22	1,05-1,41 ◇	18 (18)	△	
• zaterdag	203 (6)	352 (6)	1,28	1,04-1,57 ◇	7 (7)	△	
Toedienroute							
• oraal	2346 (71)	3701 (66)	ref.		72 (71)	△	
• dermaal	19 (1)	123 (2)	3,31	1,31-8,41 ◇	0 (0)	△	
• rectaal	62 (2)	280 (5)	3,19	2,33-4,37 ◇	2 (2)	△	
Farmacotherapeutische groep (ATC-code)							
• maagdarmkanaal en metabolisme (A)	835 (25)	1166 (21)	ref.		20 (20)	ref.	
• hartvaatstelsel (C)	716 (22)	831 (15)	0,82	0,71-0,94 ◇	10 (10)	0,48	0,22-1,03
• urogenitale stelsel en geslachtshormonen (G)	40 (1)	35 (1)	0,59	0,36-0,96 ◇	1 (1)	0,84	0,11-6,51
• systemische hormoonpreparaten (H)	126 (4)	249 (4)	1,63	1,26-2,10 ◇	1 (1)	0,37	0,05-2,77
• antimicrobiële middelen (J)	264 (8)	454 (8)	1,28	1,06-1,56 ◇	23 (23)	4,20	2,24-7,90 ◇
• skeletspierstelsel (M)	86 (3)	172 (3)	1,62	1,20-2,20 ◇	2 (2)	1,08	0,25-4,75
• zenuwstelsel (N)	537 (16)	1415 (25)	1,85	1,60-2,14 ◇	25 (25)	1,62	0,89-2,98
• ademhalingsstelsel (R)	104 (3)	324 (6)	2,30	1,54-3,43 ◇	5 (5)	2,15	0,78-5,94

OR_{cor}: gecorrigeerde oddsratio; BI95: 95%-betrouwbaarheidsinterval; TSz: TweeSteden ziekenhuis;
 UMCG: Universitair Medisch Centrum Groningen; ref.: referentie
 ◇ statistisch significant verschil
 △ multivariate analyse niet uitgevoerd, omdat univariate analyse geen significante resultaten heeft opgeleverd
 □ geanalyseerd als continue variabele

De kracht van dit onderzoek is de epidemiologische benadering. Bovendien hebben wij het daadwerkelijke gevolg van de medicatiefouten vastgesteld, terwijl vaak de potentiële schade wordt ingeschat. Vervolgonderzoek met een grotere groepsgrootte voor medicatiefouten leidend tot schade is aanbevolen. Dergelijk

onderzoek zou ook andere typen fouten en meer determinanten moeten bestuderen.

Concluderend: medicatiefouten met schade en medicatiefouten zonder schade hebben een aantal determinanten gemeen, voornamelijk op organisatorisch niveau.

Gebaseerd op het registratieonderzoek van R.J. Zaal.

Het POEMS-onderzoek is gesubsidieerd door de Nederlandse organisatie voor gezondheidsonderzoek en zorginnovatie ZonMw.

LITERATUUR

- 1 Krahenbuhl-Melcher A, Schlienger R, Lampert M, et al. Drug-related problems in hospitals: a review of the recent literature. *Drug Saf* 2007;30(5):379-407.
- 2 Bates DW. Frequency, consequences and prevention of adverse drug events. *J Qual Clin Pract* 1999;19(1):13-7.
- 3 Bates DW, Cullen DJ, Laird N, et al. Incidence of adverse drug events and potential adverse drug events. Implications for prevention. ADE Prevention Study Group. *JAMA* 1995;274(1):29-34.
- 4 Leape LL, Bates DW, Cullen DJ, et al. Systems analysis of adverse drug events. ADE Prevention Study Group. *JAMA* 1995;274(1):35-43.
- 5 van Doormaal JE, van den Bemt PMLA, Mol PGM, et al. Medication errors: the impact of prescribing and transcribing errors on preventable harm in hospitalised patients. *Qual Saf Health Care* 2009;18(1):22-7.
- 6 van Doormaal JE, Mol PGM, van den Bemt PMLA, et al. Reliability of the assessment of preventable adverse drug events in daily clinical practice. *Pharmacoepidemiol Drug Saf* 2008;17(7):645-54.
- 7 van den Bemt PMLA, Egberts ACG. Drug-related problems: definitions and classifications. *EJHP Practice* 2007;13(1):62-4.
- 8 NCC MERP index for categorizing medication errors. Maryland: National Coordinating Council for Medication Error Reporting and Preventing. www.nccmerp.org/pdf/indexColor2001-06-12.pdf. Geraadpleegd 4 februari 2009.
- 9 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(7):623-32.
- 10 Dean B, Schachter M, Vincent C, et al. Causes of prescribing errors in hospital inpatients: a prospective study. *Lancet* 2002;359(9315):1373-8.
- 11 Kanjanarat P, Winterstein AG, Johns TE, et al. Nature of preventable adverse drug events in hospitals: a literature review. *Am J Health Syst Pharm* 2003;60(17):1750-9.
- 12 Lesar TS, Briceland L, Stein DS. Factors related to errors in medication prescribing. *JAMA* 1997;277(4):312-7.
- 13 Bates DW, Miller EB, Cullen DJ, et al. Patient risk factors for adverse drug events in hospitalized patients. ADE Prevention Study Group. *Arch Intern Med* 1999;159(21):2553-60.
- 14 van Doormaal JE, van den Bemt PMLA, 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(6):816-25.

NEDERLANDS FARMACEUTISCH ONDERZOEK IN DE INTERNATIONALE LITERATUUR

Kosteneffectiviteit van HPV-vaccinatie (1)

Jos Kosterink

Baarmoederhalskanker behoort wereldwijd tot de meest voorkomende maligne aandoeningen onder vrouwen. In Nederland is de incidentie 600-700 nieuw-gediagnosticeerde gevallen per jaar. De implementatie van een vaccinatiestrategie die gericht is op de meest voorkomende oncogene types van humaan papillomavirus (HPV) reduceert de baarmoederhalskanker aanzienlijk. De onderzoekers hebben kosten, besparingen en behaalde gezondheidswinst onderzocht van eventuele toevoeging van vaccinatie tegen HPV-16/18 aan het nationale Nederlandse screeningsprogramma. In dit geval gaat het om de toegevoegde waarde bij 12-jarigen. Hiertoe hebben ze een bestaand cohortmodel aangepast voor de Nederlandse situatie.

In de base-case-analyse is berekend dat de implementatie van HPV-vaccinatie zal resulteren in een zogenaamde incrementele kosten/effectiviteit-ratio (ICER) van € 22.700 per gewonnen levensjaar (LYG) of € 18.500 per voor kwaliteit gecorrigeerd gewonnen levensjaar (QALY). In de sensitiviteitsanalyses is de robuustheid van deze gunstige kosten/effectiviteit-ratio bevestigd. De ICER bleek sensitief voor de prijs van het vaccin, voor de discontering van kosten en van levensjaren en voor de duur van de door het vaccin

bewerkstelligde bescherming. Lange bescherming is cruciaal voor de gunstigste kosten/effectiviteit-ratio. Mogelijk speelt ook het type vaccin een rol als het gaat om effectiviteit en immunogeniteit. De onderzoekers concluderen uit deze resultaten dat vaccinatie van 12-jarige meisjes ter preventie van baarmoederhalskanker – toegevoegd aan het nationale screeningsprogramma (uitstrijkje) – in een situatie met een relatief lage incidentie, zeer waarschijnlijk kosteneffectief is vergeleken met een uitstrijkje alleen. Ondanks deze positieve uitkomst zal het noodzakelijk zijn rekening te houden met een aantal ontwikkelingen en deze goed te volgen, waaronder analyses van budgettaire impact en ethische afwegingen in het licht van vaccinatie en screening. Daarom zullen op initiatief van de Nederlandse overheid grote vervolgstudies moeten plaatsvinden, om het uiteindelijke klinische resultaat van HPV-vaccinatie en het effect op veranderingen van bereidheid tot screening en het seksuele gedrag te onderzoeken.

Rogoza RM, Westra TA, Ferko N, Tamminga JJ, Drummond MF, Daemen T, Wilschut JC, Postma MJ. Cost-effectiveness of prophylactic vaccination against human papillomavirus 16/18 for the prevention of cervical cancer: Adaption of an existing cohort model to the situation in the Netherlands. *Vaccine* 2009;27:4776-83.