

RIVM rapport 267031001 / 2004

MEDICATIEVEILIGHEID : BRONNEN VAN AANDACHT

Onderzoek naar bruikbare informatiebronnen in Nederlandse ziekenhuizen

PWJ Caspers

Dit onderzoek werd verricht in opdracht en ten laste van IGZ, in het kader van project 267031, PATENT – Patiëntveiligheid bij gebruik van geneesmiddelen.

Abstract

This study was set up to explore one of the issues of potential risk in health care, drug use. The availability of information sources in Dutch hospitals, which were deemed suitable to examine and improve medication safety, was evaluated by means of an internationally oriented literature study and contact with the main supplier of computerized hospital systems to Dutch hospitals. The objective was to inventory such sources, assess their suitability for use as an indicator of medication safety, and explore the availability of these sources in the Netherlands.

It was concluded that much information is present in hospitals that can be used to examine and improve medication safety. Considering the advancing automation in hospitals, these data could become increasingly employable and analysable. Suitable automated systems are now becoming available to a wider extent, although - to date - such systems have been implemented in Dutch hospitals on a limited scale only. This wider availability will provide an opportunity for, but also alert care institutions such as hospitals to, their responsibilities, especially in view of the estimated extent of drug-related problems presently.

Very few suitable indicators are available to compare hospitals on issues of medication safety. In this report several indicators are proposed that can be used by the Dutch Health Care Inspectorate in future to compare the level of organisation of hospitals for the benefit of medication safety. These additional indicators comprise the presence of an adequate, computerised medication system, providing both an overview of medication on the individual patient level, as well as information on relevant patient characteristics, being available to the physician at the time of prescribing medication. The proposed indicators also consist of the presence of a quality assurance system based on the recording and analysis of interventions made by the pharmacy and the transmural facility centre; easy, voluntary reporting of adverse drug events, where reports are recorded in a database and subsequently analysed, and targeted research for the detection of adverse drug events. The recognition of these events is, in turn, based on specific medication orders (e.g. antidotes), laboratory results and test requests, along with examination of the medical files of specific subpopulations of patients. These include patients who had passed away in hospital or been transferred to intensive care, or those who had encountered specific traumas or complications during hospitalisation. Finally, another proposed indicator is the application of systems that use information already available in the hospital for the prevention or early detection of potential cases of adverse drug events through so-called 'alerts' informing the health care provider concerned.

Inhoud

Samenvatting	4
1. Inleiding	5
2. Doelstellingen	6
3. Medicatieveiligheid	7
4. Indicatoren voor medicatieveiligheid	9
5. Onderzoek naar informatiebronnen	12
6. Gebruik van bronnen ter bevordering van medicatieveiligheid	20
7. Discussie	23
8. Conclusies en aanbevelingen	27
Literatuur	29
Bijlage 1 : Afkortingen	32
Bijlage 2 : Onderzoeken naar medicatieveiligheid intramuraal	33

Samenvatting

Dit rapport gaat in op een onderdeel van potentieel risicovolle zorg, namelijk geneesmiddelgebruik in ziekenhuizen. Door middel van literatuuronderzoek en contact met de softwareleverancier, die het grootste deel van de ziekenhuizen in Nederland verzorgt, is onderzocht welke informatiebronnen binnen ziekenhuizen beschikbaar zijn om medicatieveiligheid in het ziekenhuis te onderzoeken en te verbeteren. De gehanteerde doelstellingen waren het inventariseren van dergelijke bronnen, het beoordelen van de geschiktheid van dergelijke bronnen om als indicator voor medicatieveiligheid gebruikt te worden, en het onderzoeken van de beschikbaarheid van dergelijke bronnen in Nederland. Geconcludeerd is dat in ziekenhuizen een schat aan informatie aanwezig is om onderzoek te doen naar medicatieveiligheid en om te gebruiken om gezondheidsschade te voorkomen of zo snel mogelijk op te merken. Met de toename van de automatisering in ziekenhuizen kunnen deze gegevens steeds beter inzetbaar en analyseerbaar beschikbaar komen. De beschikbaarheid van ziekenhuisinformatiesystemen die dit in meer of minder mate kunnen bewerkstelligen neemt toe maar ziekenhuizen hebben dergelijke systemen nog maar beperkt geïmplementeerd. De informatie is dus aanwezig maar wordt door ziekenhuizen zelf nog maar beperkt gebruikt om de veiligheid bij de toepassing van geneesmiddelen te onderzoeken en daar waar mogelijk te verbeteren. Hier ligt een grote kans voor ziekenhuizen om hun verantwoordelijkheid in te vullen, zeker gezien de zorgen omtrent medicatieveiligheid en de genoemde schattingen omtrent schade.

Externe indicatoren om de medicatieveiligheid in de ziekenhuizen te vergelijken blijken slechts zeer beperkt beschikbaar. Een aantal structuurindicatoren wordt voorgesteld die in de toekomst mogelijk gehanteerd kunnen worden door de Inspectie voor de Gezondheidszorg als indicator voor medicatieveiligheid in ziekenhuizen aanvullend op de indicator ‘de integrale beschikbaarheid van het volledige medicatieoverzicht voor de behandelend arts tijdens het patiënten contact’ die thans onderdeel is van de basisset prestatie-indicatoren ziekenhuizen. Deze aanvullende indicatoren omvatten:

1. de aanwezigheid van een goed functionerende medicatiebewaking, waarbij naast volledig medicatieoverzicht per patiënt, ook relevante patiëntkenmerken beschikbaar zijn bij voorschrijven,
2. de aanwezigheid van een kwaliteitssysteem gebaseerd op
 - het vastleggen en analyseren van interventies door de apotheek en het transmurale steunpunt,
 - het laagdrempelig doen van meldingen, vastleggen en analyseren,
 - gericht onderzoek doen naar aspecten van medicatieveiligheid op basis van specifieke medicatieafleveringen, laboratoriumuitslagen en onderzoeksaanvragen,
 - gericht onderzoek doen onder sub-populaties zoals overleden patiënten, patiënten met onverwachte opname op de ‘intensive care’, en patiënten met specifieke trauma’s of complicaties, en
3. de toepassing van systemen waarbij informatiebronnen aanwezig in het ziekenhuis gebruikt worden om mogelijke gevallen van gezondheidsschade door medicatie te voorkomen of te traceren en betrokken zorgverleners hierover te informeren door middel van zogenaamde ‘alerts’.

1. Inleiding

Na de publicatie van het rapport ‘To Err Is Human, Building a Safer Health System’¹ in 1999 van het Amerikaanse Institute of Medicine (IOM) is een stevige discussie op gang gekomen, zowel binnen de gezondheidszorg als in de media, over de veiligheid van medische zorg. De daarin gepubliceerde gegevens roepen het schrikbeeld op van onveilige situaties in de gezondheidszorg. Situaties die niet veroorzaakt worden door falende producten of technieken maar door een falende toepassing als gevolg van inadequate organisatie en/of werkwijzen. Spitste de discussie zich in eerste instantie toe op de juistheid van deze gegevens en de extrapoleerbaarheid naar de Nederlandse situatie, inmiddels zijn zowel de betrokken beroepsgroepen als de Inspectie voor de Gezondheidszorg (IGZ) doordrongen van het feit dat veel inspanningen vereist zijn op dit gebied.

Patiëntveiligheid is een actueel speerpunt van de IGZ. Medicatieveiligheid, patiëntveiligheid ten aanzien van het gebruik van geneesmiddelen, is daarvan een belangrijk onderdeel. Sinds enkele jaren zijn vele initiatieven op dit gebied tot stand gekomen, onder andere geïnitieerd door het Kwaliteitsinstituut voor de Gezondheidszorg (CBO)². De Nederlandse Vereniging van Ziekenhuis Apothekers (NVZA) heeft in oktober 2002 medicatieveiligheid tot een speerpunt van haar beleid voor de eerstkomende twee jaar uitgeroepen. In opdracht van de IGZ werkt het Rijksinstituut voor Volksgezondheid en Milieu (RIVM) aan een risicomodel om risicovolle organisaties en werkwijzen in beeld te krijgen zodat de IGZ gericht en wetenschappelijk onderbouwd haar inspectieactiviteiten hierop kan richten.

Dit rapport gaat in op een onderdeel van potentieel risicovolle zorg, namelijk geneesmiddelgebruik in ziekenhuizen. Onderzocht is welke informatiebronnen binnen ziekenhuizen beschikbaar zijn om medicatieveiligheid in het ziekenhuis te onderzoeken en te verbeteren.

2. Doelstellingen

Dit rapport beschrijft een onderzoek naar de beschikbaarheid van informatiebronnen in het ziekenhuis die gebruikt kunnen worden om de medicatieveiligheid in het ziekenhuis te onderzoeken en die mogelijk geschikt zijn als indicator.

De doelstellingen zijn drieledig:

1. inventariseren van dergelijke bronnen,
2. beoordelen van de geschiktheid van dergelijke bronnen om als indicator voor medicatieveiligheid gebruikt te worden, en
3. onderzoeken van de beschikbaarheid van dergelijke bronnen in Nederland.

3. Medicatieveiligheid

In het in de inleiding genoemde rapport van het IOM staat aangegeven dat in de Verenigde Staten jaarlijks 4000 tot 7000 personen sterven ten gevolge van medicatiefouten.

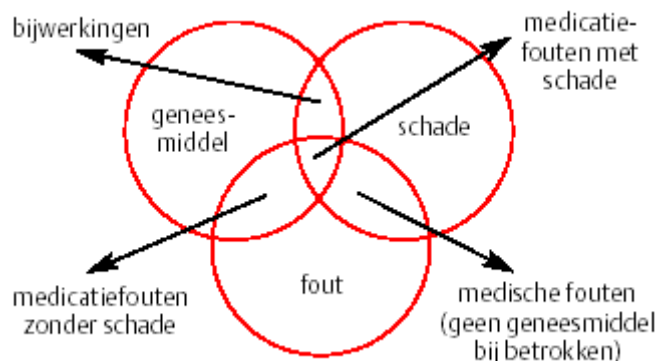
Geëxtrapoleerd naar de Nederlandse situatie zou dit, op basis van de bevolkingsaantallen, overeenkomen met 250 tot 400 fatale gevallen per jaar als gevolg van medicatiefouten.

Daarnaast zullen nog veel meer gevallen in meer of mindere mate tot, eventueel blijvende, gezondheidsschade leiden. Gegevens van Nederland hierover zijn niet beschikbaar.

Medicatieveiligheid kan worden onderverdeeld in intrinsieke veiligheid, ten aanzien van op zich correct uitgevoerde zorg, en extrinsieke veiligheid, ten aanzien van het optreden van medicatiefouten. Onder intrinsieke veiligheid vallen bijwerkingen van geneesmiddelen en onder extrinsieke veiligheid fouten bij voorschrijven, afleveren en toedienen. Ten behoeve van een heldere discussie en omgang met medicatieveiligheid hebben Van der Bemt et al. in 2002 een voorstel gedaan tot een praktische indeling van geneesmiddelgerelateerde problemen^{3,4}.

Hierbij wordt een classificatie gehanteerd van de oorzaak, bijwerking of type medicatiefout, alsmede een classificatie van de ernst van de gevolgen. Voor de classificatie van de ernst van de bijwerkingen stelt zij de codering van de World Health Organization (WHO) voor die ook door de European Agency for the Evaluation of Medicinal Products (EMA) en de International Conference on Harmonisation (ICH) geadopteerd zijn⁵.

Voor de classificatie van de ernst van medicatiefouten stelt zij de classificatie van de National Coordinating Council for Medication Error Reporting and Prevention (NCCMERP) voor.



Figuur 1 Medicatieveiligheid⁴

Wat betreft de indeling van de oorzaak moet ook duidelijk zijn dat niet elke medicatiefout leidt tot schade en niet elke schade veroorzaakt wordt door medicatiefouten (zie figuur 1).

Voor definities en indelingen zie tabellen 1, 2, en 3.

Deze keuze van indeling en definities is door de NVZA geadopteerd en zal ook in dit rapport gebruikt worden.

Tabel 1 Definities medicatieveiligheid^{3,4}

Nederlandse term	Angelsaksische term	Omschrijving
Geneesmiddel gerelateerde probleem	Drug related problem	A circumstance that involves a patient's drug treatment that actually or potentially interferes with the achievement of an optimal outcome ⁶ .
Medicatiefout	Medication error	Any error in the process of prescribing, dispensing or administering a drug whether there are adverse consequences or not ⁷ .
Bijwerking	Adverse drug reaction (ADR)	Any response to a drug which is noxious and unintended and which occurs at doses normally used in humans for prophylaxis, diagnosis or therapy of disease, or for the modification of physiological function given that this noxious response is not due to a medication error ⁸ .
Gezondheidsschade door medicatie	Adverse drug event (ADE)	An injury related to the use of a drug, although the causality of this relationship may not be proven ⁷ .

Tabel 2 Onderverdeling medicatiefouten

Medicatiefout	Omschrijving
Voorschrijffouten - administratief en procedureel - dosering - therapiekeuze	Fouten die optreden in het proces van voorschrijven van een geneesmiddel
Transcriptiefouten	Fouten die optreden bij het overschrijven of vertalen van de medicatieopdracht van de arts
Afleverfouten	Fouten in de aflevering van het geneesmiddel door de apotheek
Toedienfouten	Fouten bij het toedienen van het geneesmiddel aan en door de patiënt
Transmurale fouten	Fouten die optreden bij de overgang van eerste lijn naar tweede lijn en vice versa.

Tabel 3 Classificatie van de ernst van medicatiefouten⁴

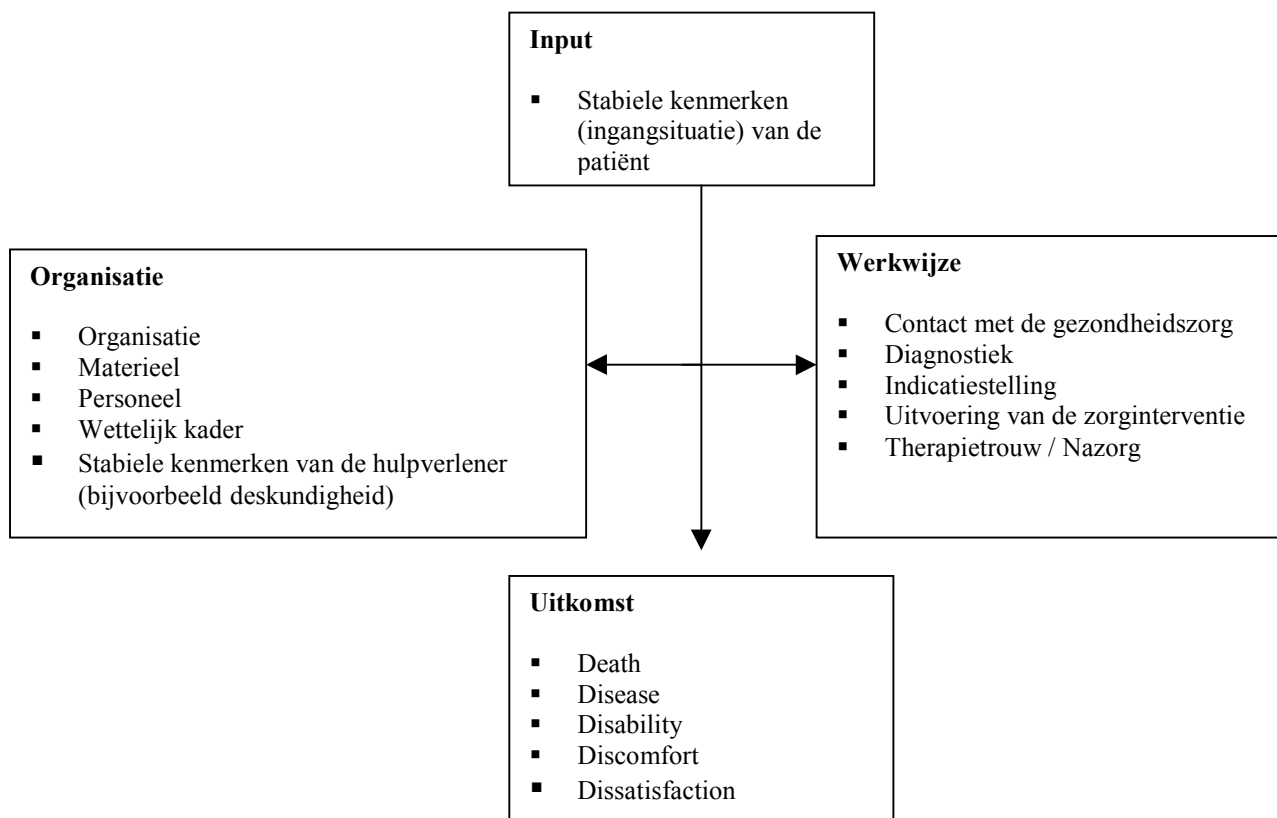
A Er is een fout gemaakt, maar de medicatie heeft de patiënt niet bereikt
B Er is een fout gemaakt en de medicatie bereikt de patiënt maar er is geen schade veroorzaakt ▪ B1: medicatie is niet toegediend ▪ B2: medicatie is toegediend
C Er is een fout gemaakt waardoor de patiënt frequenter gemonitord moet worden, maar schade blijft uit
D Er is een fout opgetreden die schade oplevert ▪ D1: tijdelijke schade met noodzaak tot behandeling ▪ D2: tijdelijke schade waardoor verlenging van opname nodig is ▪ D3: blijvende schade ▪ D4: bijna dood
E Er is een fout gemaakt die resulteert in het overlijden van de patiënt

4. Indicatoren voor medicatieveiligheid

Risicomodel

In 2001 heeft het RIVM in opdracht van de IGZ een instrument ontwikkeld dat een rationele basis zou moeten vormen voor de toezichtstrategie, het zogenaamde risicomodel⁹. Met dit risicomodel kunnen risico's binnen de gezondheidszorg voorspeld en bepaald worden en kunnen keuzes in te inspecteren inspectieobjecten wetenschappelijk onderbouwd gemaakt worden.

De filosofie van dit risicomodel is dat negatieve uitkomsten in de gezondheidszorg veroorzaakt worden door organisatie en werkwijze van de zorgverlener (zie figuur 2).

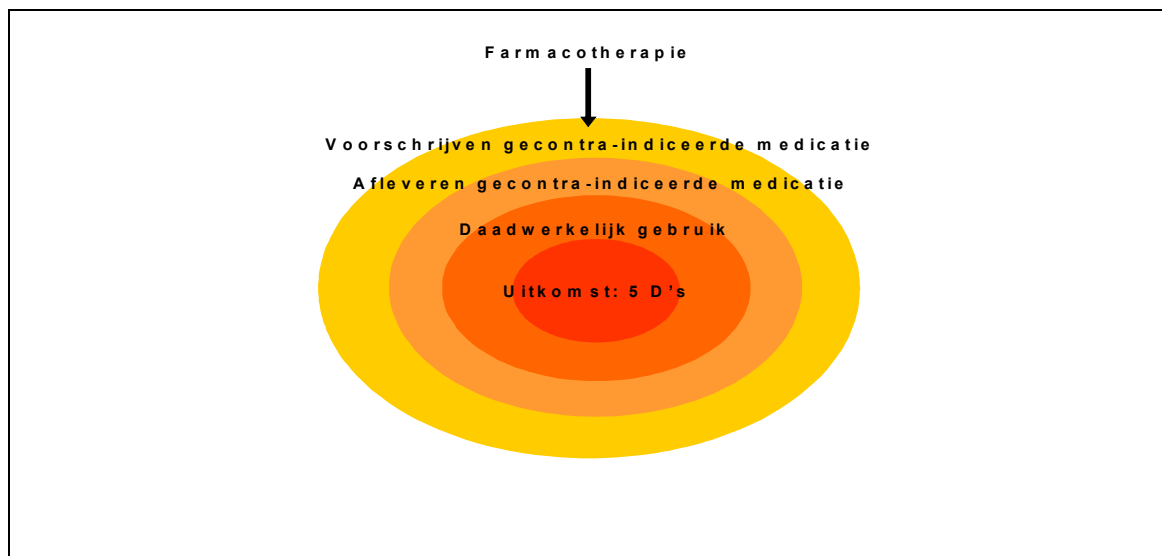


Figuur 2 Risicomodel

Volgens dit risicomodel dienen uitkomsten van gezondheidsschade daar waar mogelijk gemeten te worden te samen met de mogelijk relevante organisatie- en werkwijze-kenmerken van de individuele zorgverleners. Het is gebruikelijk om vijf mogelijke uitkomstmaten voor kwaliteitbewaking aan te dragen: sterfte, ziekte, beperkingen, ongemak en ontevredenheid (de 5d's, zo genoemd op basis van de Engelse termen 'death, disease, disability, discomfort, dissatisfaction')¹⁰. Vervolgens kunnen relaties tussen deze uitkomsten en kenmerken onderzocht worden. Prioritering van toezicht kan plaatsvinden op basis van uitkomsten van gezondheidsschade alsmede op basis van de aanwezigheid bij individuele zorgverleners van kenmerken die gerelateerd zijn gebleken aan negatieve uitkomsten van zorg. Daarnaast kunnen zorgverleners geïnformeerd worden over deze, zogenaamde, belaste kenmerken. De IGZ doet thans ervaring op met dit model in samenwerking met de diverse beroepsgroepen binnen de gezondheidszorg. Bij voorkeur wordt dit model toegepast

gebruikmakend van de deskundigheid van de betreffende beroepsgroep. Uiteindelijk dienen de zorgverleners zelf voor een optimale patiëntveiligheid zorg te dragen. Naast een onderlinge vergelijking van zorgverleners biedt dit model echter ook mogelijkheden om binnen een zorgorganisatie onderzoek te verrichten en verbetering gericht door te voeren om tot meer patiëntveiligheid te komen.

In geval van afwezigheid van direct meetbare uitkomsten kunnen zogenaamde voorspellers (proxies) gebruikt worden. Een voorbeeld van een proxie is het optreden van medicatiefouten. Bij voorkeur is de relatie tussen uitkomst en voorspeller volledig. Vaak zal dit echter niet het geval zijn en bouwt het gebruik van een voorspeller een bepaalde onzekerheid in. Het is duidelijk dat de keuze van een voorspeller daarom goed onderbouwd dient te worden. Een en ander is als voorbeeld uitgewerkt voor intramurale medicatieveiligheid in het geval van gecontra-indiceerde of interacterende medicatie (zie figuur 3). Uitkomsten ten aanzien van gezondheidsschade en voorspellers kunnen gebruikt worden als indicatoren van zorg. Zij dienen dan echter wel geschikt te zijn als indicator.



Figuur 3 Relatie tussen voorspellers en uitkomsten

Indicatoren

Bij de evaluatie van de kwaliteit en veiligheid van zorg gaan indicatoren een steeds belangrijkere rol spelen. Onderscheid kan gemaakt worden tussen externe en interne indicatoren¹¹. Externe indicatoren kunnen onder andere door overheid, inspectie en zorgverleners, maar steeds meer ook door patiënten als consument gebruikt worden ter beoordeling van de kwaliteit van zorgverleners en zorginstellingen. Zij gaan een belangrijke rol spelen bij de werkzaamheden van de inspectie, onder andere bij de toepassing van het risicomodel, maar ook bij de onderhandelingen tussen zorgverleners en zorgverzekeraars en het vaststellen van tariefstructuren. Met behulp van dergelijke indicatoren kunnen zorgverleners onderling vergeleken worden en kunnen zorgverleners hun positie ten opzichte van andere zorgverleners bepalen ('benchmarking').

Interne indicatoren kunnen door zorgverleners of zorginstellingen gebruikt worden ter sturing en verbetering van de zorgprocessen. Allereerst kunnen de huidige zorgprocessen beoordeeld worden en kunnen, bijvoorbeeld ten aanzien van patiëntveiligheid, kritische processen herkend en verbeterd worden. De resultaten van de verbeteringen kunnen vervolgens weer geëvalueerd worden met behulp van deze indicatoren.

De eisen aan en kenmerken van externe- en interne indicatoren kunnen aanzienlijk verschillen.

Met name voor externe indicatoren is validatie cruciaal. Relevante verschillen tussen zorginstellingen zoals het soort verleende zorg, patiëntenpopulatie, en werkgebied mogen de resultaten niet onevenredig beïnvloeden. Om hiervoor te kunnen corrigeren zijn derhalve over het algemeen grote steekproeven nodig, moeten de gegevens van verschillende zorgketens worden geaggregeerd en moeten bij voorkeur data over langere perioden worden gebruikt. Ook zal het meestal niet haalbaar of wenselijk zijn om gegevens aanvullend te verzamelen. Gebruik zal gemaakt worden van bestaande registraties.

Voor interne indicatoren is validatie minder kritisch daar de metingen binnen dezelfde omstandigheden plaats kunnen vinden waardoor het aantal variabelen goed te overzien of controleerbaar is¹¹. Door bekendheid met de situatie kunnen resultaten ook beter geduid worden. Verzameling van gegevens kan eventueel tijdens of kort na het zorgproces, zonodig aanvullend, plaatsvinden. Maar ook bij interne evaluaties zal getracht worden het aantal extra werkzaamheden ter verzameling van de gegevens zo klein mogelijk te laten zijn. Interne indicatoren kunnen soms heel eenvoudig zijn.

Validatie omvat onder andere de beoordeling van sensitiviteit, specificiteit en voorspellende waarde. Systematisch onderzoek naar deze eigenschappen is van belang om vast te stellen in hoeverre een indicator daadwerkelijk een weerspiegeling geeft van het zorgprocesprobleem. Het zorgproces dient derhalve voldoende geanalyseerd te worden¹⁰. Een andere eis die aan de indicator gesteld dient te worden is de haalbaarheid. Haalbaarheid hangt samen met de beschikbaarheid van de gegevens of de mogelijkheid tot verzamelen, de hierbij behorende financiële aspecten, maar ook met de eventuele extra belasting van zorgverleners welke ten kosten zou kunnen gaan van het verlenen van zorg. Een kostenbaten analyse dient uitgevoerd te worden.

In het kader van medicatieveiligheid kan de volgende definitie goed gebruikt worden: een indicator is een meetbaar element van de gezondheidszorg dat een aanwijzing is voor mogelijk sub-optimale zorg¹⁰.

5. Onderzoek naar informatiebronnen

Methoden

Allereerst is een literatuuronderzoek uitgevoerd. Relevante literatuur is verzameld door het uitvoeren van zoekopdrachten in de Pubmed database en het nalopen van de referenties in de geselecteerde artikelen. Na bestudering van deze literatuur is een overzicht gemaakt van mogelijk bronnen. Deze bronnen zijn vervolgens beoordeeld op geschiktheid om gebruikt te worden als indicator. Beoordeling heeft plaatsgevonden op basis van de eisen die aan indicatoren gesteld worden (zie hoofdstuk 4) en, indien relevant, is geconcludeerd of de bron geschikt is als interne en/of als externe indicator.

Vervolgens is beperkt onderzoek gedaan naar de beschikbaarheid, nu en in de toekomst, van dergelijke bronnen in Nederland. Hiertoe heeft onder andere een gesprek plaatsgevonden met de belangrijkste leverancier van softwaresystemen voor ziekenhuizen, Torex-Hiscom, die ongeveer 70% van de Nederlandse ziekenhuizen verzorgt.

Resultaten

In bijlage 2 is een overzicht opgenomen van alle relevante, in dit onderzoek geëvalueerde publicaties die gevonden zijn in de internationale literatuur. Op basis van de inventarisatie van deze publicaties is een overzicht gemaakt van de mogelijke bronnen. Deze bronnen worden hierna puntsgewijs besproken. Een onderverdeling wordt gemaakt tussen bronnen die informatie bevatten omtrent voorspellers van potentiële gezondheidsschade, zoals voorschrijffouten, kwaliteit medicatiebewaking, aflever- en toedienfouten, en bronnen omtrent daadwerkelijk optreden van gezondheidsschade door medicatie (uitkomsten).

Voorspellers van gezondheidsschade door medicatie

Medicatiefouten kunnen resulteren in gezondheidsschade. In tabel 2 is een onderverdeling weergegeven van medicatiefouten. In de literatuur worden de volgende bronnen beschreven die gebruikt worden om medicatiefouten in beeld te krijgen en eventueel te kwantificeren.

1. Interventies door de ziekenhuisapotheek

Bij de uitvoering van medicatiebewaking door de ziekenhuisapotheek vinden interventies plaats in de door artsen voorgeschreven medicatie. Deze interventies geven inzicht in de kwaliteit van voorschrijven. In diverse onderzoeken is op basis van deze interventies het voorschrijven van artsen beoordeeld^{12,13,14,15,16}. Een overzicht van de interventies verschaft veel informatie over de aard van de voorschrijffouten zoals het type (dosering, medicamentkeuze, onvolledigheid recept), de potentiële ernst van de fout, de betrokken medicatie, de betrokken voorschrijvers, de betrokken specialismen, de betrokken afdelingen, de omstandigheden bij voorschrijven en de voorschrijfprocedure. Hoewel ten gevolge van de interventie de gevolgen van de voorschrijffout niet opgetreden zullen zijn, is het onjuist te concluderen dat er derhalve geen risico's zijn verbonden aan dergelijke voorschrijffouten. Medicatiebewaking is een extra zekerheid maar hier kan niet volledig op gebouwd worden. Niet alle voorschrijffouten zullen altijd door medicatiebewaking ondervangen worden. Artsen schrijven ook poliklinisch voor en voorgeschreven ontslagmedicatie gaat niet altijd via het ziekenhuisapotheeksysteem. Het educatieve effect van medicatiebewaking is minstens zo belangrijk. Het combineren van goede medicatiebewaking met actieve terugkoppeling, evaluatie en verbeteringen zal resulteren in meer medicatieveiligheid, ook extramuraal. De relatie tussen interventies, als kwaliteitsmaat van voorschrijven, en medicatieveiligheid is niet eenduidig. Indien de medicatiebewaking niet goed georganiseerd is zal dat resulteren in weinig interventies, ook bij slecht voorschrijfgedrag. Als externe indicator zijn interventies

pas enigszins bruikbaar indien de organisatie en uitvoering van de medicatiebewaking in de ziekenhuisapotheken vergelijkbaar is. Afdelingen verzorgd door dezelfde apotheek, net zo goed als artsen binnen hetzelfde ziekenhuis, kunnen eventueel wel vergeleken worden.

Derhalve zijn interventies wel geschikt als interne indicator, met name indien deze gestructureerd vastgelegd worden in een database, beschikbaar voor analyse¹².

In Nederland worden zover bekend interventies slechts beperkt vastgelegd. Extramuraal kan met de gegevens van interventies weinig gedaan worden zonder de bereidwilligheid van de voorschrijvers om van deze gegevens gebruik te maken om tot kwaliteitsverbetering te komen. Daar waar voorschrijvers en apothekers binnen dezelfde zorginstelling werken, zoals bijvoorbeeld in ziekenhuizen, zijn interventies een goede bron om tot kwaliteitsverbetering te komen.

Bij de thans in Nederland beschikbare ziekenhuissoftwaresystemen worden de medicatiebewakingssignalen die bij invoer van voorschriften gegenereerd worden over het algemeen wel vastgelegd, de afhandeling echter niet altijd, net zo min als de interventies.

2. Analyse van medicatieoverzichten in het ziekenhuis

De medicatiebewaking kan na het voorschrijven beschouwd worden als de tweede stap in de keten van voorschrijven tot toedienen van medicatie. Beoordeling van het resultaat van voorschrijven en medicatiebewaking zou plaats kunnen vinden met behulp van aflevergegevens. Deze aflevergegevens dienen dan wel patiëntspecifiek beschikbaar te zijn bij voorkeur te samen met relevante patiëntgegevens zoals contra-indicaties waaronder allergieën en bepaalde diagnoses, en andere specifieke patiëntkenmerken zoals nier- of leverinsufficiëntie. In de literatuur is maar een beperkt aantal onderzoeken hierover gevonden.

In één onderzoek is, na introductie in het ziekenhuis van medicatiebewakingsoftware ter controle op interacties, deze retrospectief toegepast op eerder voorgeschreven en ook afgeleverde medicatie uit een periode voor deze introductie¹⁷. De medicatie van 2547 patiënten is onderzocht. In deze medicatie zijn 326 potentieel ernstige interacties waargenomen bij 173 (6,8%) van de 2547 patiënten. De meest voorkomende interactie betrof het gecombineerd gebruik van calcium en fluorochinolonen. In een ander onderzoek zijn medicatiegegevens van oudere patiënten onderzocht op de toepassing van voor ouderen minder of ongeschikte medicijnen¹⁸. Door Van Dijk is in Nederland recentelijk onderzoek gedaan naar het gebruik van interacterende medicatie in zes verpleeghuizen in de periode 1993 - 1995¹⁹. Ook hier waren interacties tussen geneesmiddelen en absorptieremmende middelen het meest voorkomend. Al deze onderzoeken betroffen met name situaties waarin voor aflevering van de geneesmiddelen geen medicatiebewaking uitgevoerd is. Uit onderzoek van IGZ in 1997 bleek dat in 9 van de 33 onderzochte verpleeghuizen geen geautomatiseerde medicatiebewaking aanwezig was²⁰. Het onderzoek van Van Dijk geeft aan hoe belangrijk structurele, geautomatiseerde medicatiebewaking is voor verpleeghuizen.

Onderzoeken naar de kwaliteit van medicatiebewaking in ziekenhuizen zijn niet gevonden. Beoordeling van de kwaliteit van medicatiebewaking is niet eenvoudig. Een database met medicatieoverzichten kan onderzocht worden op het gelijktijdig gebruik van interacterende geneesmiddelen. Echter niet alle interacties zijn daarvoor geschikt. Gekozen interacties dienen aan een aantal voorwaarden te voldoen. De interactie dient algemeen als klinisch relevant en ongewenst beschouwd te zijn. Daarnaast dient de interactie eenduidig te zijn. Met ander woorden, het gecombineerd gebruik dient altijd ongewenst te zijn en niet afhankelijk te zijn van de indicatie waarvoor het gebruikt wordt. Flankerend beleid als mogelijkheid om gecombineerd gebruik toch toe te staan moet niet mogelijk zijn. Zo kan met name in het ziekenhuis de invloed van de interactie op een bloedspiegel gevolgd worden.

Absorptieremmende medicatie kan met voldoende ruimte tussen inname of verschillende

toedieningwegen toch naast elkaar gebruikt worden. Een goed alternatief dient beschikbaar te zijn. Vanuit onderzoeksoogpunt dient de interactie tenslotte voldoende vaak voor te komen. De afhandeling van een medicatiebewakingssignaal zal altijd plaats moeten vinden met instemming van de arts. Met name in de klinische situatie zal een afweging door een arts tussen het risico van optreden van een interactie en het gebruik van een alternatief geneesmiddel of geen geneesmiddel geen voorspelbare uitkomst geven. Een geschikte interactie zal derhalve moeilijk te vinden zijn. Bij opname kan de medicatie van een patiënt reeds interacterende medicatie bevatten. Het zal niet altijd mogelijk of wenselijk zijn dit bij opname direct te veranderen.

Dit alles maakt deze bron welhaast ongeschikt om gebruikt te worden als externe indicator.

Om dergelijk vergelijkend onderzoek tussen ziekenhuizen toch uit te voeren kan gekozen worden voor data-analyse op locatie of in samengestelde databases. In het eerste geval worden de medicatiegegevens in het ziekenhuis omgezet in een database waarop een aantal zoekopdrachten uitgevoerd kan worden. In de openbare apotheek worden dergelijke diensten verleend door Paracletos, Dinxperloo. Een samengestelde database met medicatiegegevens van meerdere ziekenhuizen wordt thans opgezet door PHARMO, Institute for Drug Outcomes Research, Utrecht. Op dit moment zijn afspraken gemaakt met zes ziekenhuizen en zijn van vier van deze ziekenhuizen inmiddels gegevens opgenomen in de database. De Stichting Farmaceutische Kengetallen, Den Haag (SFK) is ook recentelijk gestart met initiatieven om een dergelijke database met ziekenhuismedicatiegegevens op te zetten. Dergelijke diensten en databases kunnen wel door ziekenhuizen gebruikt worden om hun medicatiebewakingsysteem te beoordelen of bijvoorbeeld de verschillende systemen van medicatiebewaking te vergelijken. Bijvoorbeeld systemen met centrale medicatieinvoer in de apotheek kunnen vergeleken worden met systemen waarbij de arts voorschrijft en de medicatiebewaking afhandelt. Ongewenst geneesmiddelgebruik kan opgespoord worden en de kwaliteit van de medicatiebewaking kan beoordeeld worden mede op basis van de in de ziekenhuizen beschikbare afhandelingsignalen. Zolang dergelijke databases nog onvoldoende data bevatten kan dergelijk onderzoek wel per ziekenhuis uitgevoerd worden met behulp van ontwikkelde geautomatiseerde zoekopdrachten die uitgevoerd kunnen worden op de aflevergegevens van elk individueel ziekenhuis.

Bij de thans in Nederland beschikbare ziekenhuissoftwaresystemen worden afhandelingsignalen over het algemeen niet vastgelegd. Zowel niet bij voorschrijven door de arts als bij centrale invoer in de ziekenhuisapotheek.

3. Observatie van toedienen van geneesmiddelen

Transcriptie-, aflever- en toedienfouten kunnen bepaald worden met observatiemethoden. Lacasa heeft de ‘disguised’ observatiemethode gebruikt om het gehele proces van voorschrift tot toediening te onderzoeken waarbij het uiteindelijke toedienen geobserveerd is en vergeleken is met het originele voorschrift van de arts²¹. Hiermee zijn tevens transcriptie en afleverfouten onderzocht. Bij de ‘disguised’ observatie loopt een observator mee met de verpleegkundige, die de medicatie toedient, en bekijkt de toediening van elke dosis. De verpleegkundige wordt hierbij niet op de hoogte gebracht van de werkelijke aard van het onderzoek, maar wordt onder een voorwendsel geobserveerd. Lacasa vond dat minder fouten voorkwamen indien met een elektronisch voorschrijf systeem (EVS) voorgeschreven werd. In de publicatie is niet vermeld of rekening gehouden is met interventies uitgevoerd door de apotheek tussen voorschrijven en afleveren. Deze vorm van observatie is arbeidsintensief en daardoor ook duur. Andere nadelen zijn de mogelijke invloed van de observatie op de uitkomst en de interpretatie van de waarnemer. De observator dient goed geïnstrueerd en/of getraind te worden²². Naast observeren van de fouten kunnen ook de omstandigheden waarin

deze toedienfouten plaatsvinden onderzocht worden, de ‘critical incident’ methode. Beide methoden zijn met name geschikt voor interne evaluatie van werkprocessen en vergelijking van distributieprocessen²³. Dat kan afdeling- of ziekenhuisoverstijgend zijn. Om een goede nauwkeurigheid te krijgen dient het op vergelijkbare afdelingen en in vergelijkbare ziekenhuizen uitgevoerd te worden. Ervaringen wijzen er echter op dat zelfs bij toepassing op één afdeling het lastig is significante verschillen vast te stellen. Voor een adequate analyse zal het aantal observaties erg hoog moeten zijn²³. Observatiemethoden zijn met name zinvol op de kinderafdeling en intensive care waar patiënten minder alert zijn en vaak meer geneesmiddelen toegediend krijgen en vaak ook in aangepaste doseringen na verrichting van farmaceutische handelingen. Voor gebruik als externe indicator om de kwaliteit van verschillende ziekenhuizen te vergelijken is deze methode te arbeidsintensief en derhalve ongeschikt.

4. Toedieningsregistratie

De toedieningsregistratie door verpleegkundigen kan vergeleken worden met de medicatieopdrachten van de arts. Dit geeft minder informatie dan de observatiemethode. Fouten die niet opgemerkt worden, zijn ook niet uit de registratie te halen. Een nieuwe foutenbron is deze registratie zelf. Indien registratie niet gebeurd is kan dat zijn doordat de toediening niet heeft plaatsgevonden of doordat de registratie verzuimd is. In het geval van een geautomatiseerde toedieningsregistratie, zoals bijvoorbeeld met behulp van barcodes, zijn deze zaken wel te registreren. Zo’n systeem zal er voor zorgen dat geen fiat tot toedienen van foute medicatie gegeven wordt. Te vroeg, te laat of niet toedienen kan wel uit registraties gehaald worden. Afhankelijk van het systeem kunnen transcriptiefouten nog wel aan de orde zijn. Elektronische registraties kunnen eenvoudig gebruikt worden om toediening te volgen. Intern kan de kwaliteit van toediening binnen een ziekenhuis hiermee zelfs op het niveau van individuele verpleegkundigen geëvalueerd worden. Indien algemeen ingevoerd in ziekenhuizen kunnen met behulp van de elektronische registraties, indien beschikbaar gesteld, zelfs ziekenhuizen vergeleken worden. Schriftelijke registraties zijn daarvoor ongeschikt.

Op dit moment is in een aantal ziekenhuizen een aanvang gemaakt met het invoeren van elektronische toedieningsregistratie²⁴. Dit betreft nog slechts een beperkt aantal ziekenhuizen.

5. Foutmeldingen

Een andere vorm van observatie is de spontane melding door personeel, patiënt of andere betrokkene. In Nederland dient elke zorginstelling een geschikte procedure voor de omgang met fouten en klachten te hebben. Dit wordt meestal ingevuld met een meldingscommissie incidenten patiëntenzorg (MIP) of een commissie voor de melding van fouten en bijna ongelukken (FONA). Uit literatuur blijkt dat het systeem van vrijwillig melden geen goede weerspiegeling is van de werkelijk in een ziekenhuis voorkomende medicatiefouten²⁵. Bij een onderzoek naar de kwaliteit van verschillende distributiesystemen bleek dat bij de MIP alleen ernstige fouten gemeld werden²³. Dit betekent dat deze meldingen wel inzichtgevend zijn en gebruikt kunnen worden om intern de kwaliteit te verbeteren. Bij een vergelijkbare meldingsroutine kunnen vergelijkbare afdelingen vergeleken worden. Anders geven de resultaten slechts informatie over de meldingsroutine en niet zozeer over de kwaliteit. Colen et al.²³ hebben hiervoor gecorrigeerd door als maat het percentage medicatie-incidenten op het totaal aantal gemelde incidenten te gebruiken. Indien de overige incidenten redelijk constant zijn is dit percentage inderdaad inzichtgevend. Voor gebruik als externe indicator geldt ook dat de meldingsroutine vergelijkbaar moet zijn. Correctie door het percentage medicatie-incidenten te nemen is hier niet goed mogelijk daar de samenstelling van de incidenten per afdeling en ziekenhuis wel erg kan verschillen.

6. *Analyse van ontslagmedicatie*

Bij ontslag van een patiënt uit het ziekenhuis wordt de intramurale medicatie gestopt en extramurale medicatie geïnitieerd. Hierbij treden dikwijls wijzigingen in de medicatie op. Een aantal geneesmiddelen kan gestopt worden, een aantal vervangen door een andere toedieningsvorm, of nieuwe medicatie kan gestart worden. Voorschrijffouten in ontslagmedicatie zijn onderzocht door Schumock et al.²⁶. Zij vonden 17 fouten (5,8%) in 294 voorschriften waarvan 11 potentieel significant. Elk van de 294 voorschriften was door een ziekenhuisapotheker beoordeeld. Binnen een ziekenhuis is dergelijk onderzoek wel uitvoerbaar. Op grote schaal onderzoek doen naar ontslagmedicatie is in deze vorm echter moeilijk. Ontslagmedicatie wordt vermeld in de ontslagbrief en eventueel worden recepten uitgeschreven. In het medicatieoverzicht in het ziekenhuis is deze medicatie niet opgenomen. In diverse ziekenhuizen in Nederland wordt ontslag, inclusief ontslagmedicatie, vanuit een transmuraal steunpunt begeleid. Fouten in voorschriften worden geacht daar afgehandeld te worden. In Nederland zou de kwaliteit van ontslagmedicatie onderzocht kunnen worden met behulp van de interventiegegevens van dergelijke transmurale steunpunten. Deze interventiegegevens kunnen gebruikt worden als interne indicator. Binnen het ziekenhuis kan hiermee de kwaliteit van voorschrijven onderzocht worden en kunnen verbeteringen doorgevoerd worden. In welke mate interventies thans vastgelegd worden is onbekend. Indien in een voldoende aantal ziekenhuizen vastgelegd, zouden deze gegevens vergeleken kunnen worden. Ook hiervoor geldt echter dat de relatie tussen interventies en voorschrijffouten niet eenduidig is. Indien het ziekenhuis niet over een steunpunt beschikt, vindt medicatiebewaking plaats in de openbare apotheek. Ziekenhuisspecifieke gegevens van interventies zijn daar niet beschikbaar.

Analyse op basis van de ontslagmedicatiegegevens in het ziekenhuissysteem is niet mogelijk daar dergelijke gegevens in ziekenhuizen over het algemeen niet apart vastgelegd zijn.

Uitkomsten van medicatieveiligheid

In ziekenhuizen beschikt men niet alleen over medicatiegegevens maar ook over gegevens omtrent de gezondheidstoestand van een patiënt en wijzigingen hierin. Op basis van deze gegevens is met name in het ziekenhuis goed onderzoek uit te voeren naar de relatie tussen het optreden van gezondheidsschade en mogelijke ongewenste geneesmiddeleffecten. Bij het bepalen van schade wordt in eerste instantie meestal nog geen onderscheid gemaakt tussen schade ten gevolge van een bijwerking of ten gevolge van een medicatiefout. In dit onderzoek naar geschikte bronnen om medicatieveiligheid te onderzoeken zal met name gekeken worden in welke mate een bron geschikt is om medicatiefouten te achterhalen. Vaak is het echter moeilijk dit onderscheid te maken.

In de literatuur worden de volgende bronnen beschreven die gebruikt worden om gezondheidsschade door medicatie in beeld te krijgen en eventueel te kwantificeren.

7. *Medicatieoverzichten in het ziekenhuis*

Het afleveren van bepaalde specifieke medicatie kan een signaal zijn dat een ongewenst geneesmiddeleffect opgetreden is. Voorbeelden van dergelijke specifieke medicatie zijn het opiaat-antidotum naloxon, antihistaminica, flumazenil, natriumpolystyreen, glucagon en fytomenadion^{27,28,29,30}. Toepassen van naloxon duidt op overdosering van een opiaat hetgeen kan komen door problemen met instelling en/of wisselende gevoeligheid maar ook eventueel door accidentele overdosering. Fytomenadion kan duiden op een relatieve overdosering van vitamine K antagonisten. Dit kan komen door problemen met instelling en/of wisselende gevoeligheid maar ook eventueel door accidentele overdosering of verhoogde werking door een interactie met andere medicatie. Het antihistaminicum, dat in het ziekenhuisformularium voorgeschreven staat als toepassing bij allergische reacties of zelfs anafylactische shocks, kan

gebruikt worden als signaal om het optreden van dergelijke reacties op te sporen. Deze allergieën kunnen nieuw of onbekend zijn maar kunnen ook over het hoofd gezien zijn. Elk ziekenhuis met medicatieoverzicht per patiënt is in staat om lijsten te produceren van patiënten die dergelijke medicatie ontvangen hebben en eventueel gericht nader onderzoek te doen naar de omstandigheden. Uit een inventariserend onderzoek in 1993 bleek dat in reeds 52% van de toen onderzochte Amerikaanse ziekenhuizen dergelijke overzichten gemaakt en nader onderzocht werden³¹.

8. Laboratoriumuitslagen en aanvragen laboratoriumonderzoek.

Een andere bron van potentiële gezondheidsschade door medicatie zijn bepaalde laboratoriumuitslagen en bepaalde aanvragen voor laboratoriumonderzoek^{28,29,30,32,33}.

Gebruikte signalen zijn onder andere verstoorde spiegels van kalium, glucose, digoxine, theophylline, en ciclosporine. Laboratoriumuitslagen en -aanvragen zijn in veel ziekenhuizen elektronisch, patiëntspecifiek vastgelegd en derhalve relatief eenvoudig beschikbaar voor nader onderzoek.

De hierboven genoemde gegevens zijn met name geschikt als interne indicator om kwaliteit in beeld te krijgen en doorgevoerde kwaliteitsverbeteringen te evalueren. Ook zijn ze zeer bruikbaar om mogelijke gevallen van gezondheidsschade op te sporen. Uit nader onderzoek zal dan moeten blijken of hierbij een medicatiefout in het spel was. Duiding van de gegevens is belangrijk. Zo kan het optreden van opmerkelijke verschillen of waarden soms goed te verklaren zijn door wijzigingen of verschil in het beleid in het ziekenhuis.

Ziekenhuizen kunnen hun gegevens vergelijken en daarmee de organisatie en werkwijze in de verschillende ziekenhuizen beoordelen ten aanzien van bepaalde medicatieprocessen zoals voorschrijven en medicatiebewaking. Daar hierbij duiding van de gegevens plaats dient te vinden op basis van de specifieke kenmerken van de ziekenhuizen (specialisaties, medisch beleid) is dit een activiteit die eigenlijk slechts door ziekenhuizen zelf gezamenlijk uitgevoerd kan worden. Louter de medicatie- en laboratoriumgegevens zijn ongeschikt als externe indicator.

9. Medische patiëntendossiers

Uit de diverse publicaties blijkt dat onderzoek in medische dossiers tijdrovend, zeer arbeidsintensief en kostbaar is. Dit is derhalve maar beperkt toepasbaar. Dergelijk onderzoek wordt vaak toegepast als inventarisatie van specifieke problematiek, zoals bijvoorbeeld medicatieveiligheid^{16,29,33,34,35}, of het evalueren van wijzigingen in het werkproces, zoals bijvoorbeeld het introduceren van een elektronisch voorschrijfsysteem³⁶ of participatie van een apotheker in het voorschrijfproces¹⁴. Hierbij zijn medische patiëntendossiers geschikt als bron voor een interne indicator.

Een andere mogelijkheid is om de medische dossiers van een sub-populatie te onderzoeken. Deze sub-populatie kan bijvoorbeeld samengesteld worden op basis van het voorkomen van specifieke medicatie, laboratoriumuitslagen en onderzoekaanvragen (zie ook hierboven). Een andere sub-populatie betreft de groep patiënten die overleden zijn in het ziekenhuis. Uit een Noors onderzoek bleek dat 8,7% van de sterfgevallen direct en 9,5% indirect gerelateerd waren aan medicatie³⁷. Vergelijkbaar onderzoek is uitgevoerd door Junntti-Patinen et al.³⁸. Zij vonden dat 5% zeker of waarschijnlijk gerelateerd was aan medicatie maar ook dat deze gevallen zelden voorkombaar waren gezien het ernstig ziek zijn van de patiënten. Andere sub-populaties kunnen zijn patiënten met onverwachte opname op de 'intensive care', patiënten met een hartinfarct tijdens opname in het ziekenhuis³⁹, of patiënten met een ander trauma of complicatie tijdens opname zoals delirium of allergische reactie^{30,40}.

Ook deze gegevens lenen zich alleen voor intern onderzoek.

10. Ontslaggegevens

Geraci et al.⁴¹ hebben onderzocht hoe bruikbaar ICD-9-CM coderingen (International Classification of Diseases, 9th Revision, Clinical Modification) in ontslaggegevens zijn om complicaties, waaronder gezondheidsschade door medicatie, op te sporen en te kwantificeren. Zij hebben daartoe de vermelde coderingen in de ontslaggegevens in het zogenaamde ‘patient treatment file’ vergeleken met de gegevens in het volledige patiëntendossier van 1837 patiënten in negen ziekenhuizen in de Verenigde Staten. Zij concludeerden dat deze coderingen in ontslaggegevens slecht bruikbaar zijn om complicaties te meten. Ontslaggegevens zijn wellicht wel bruikbaar om sub-populaties samen te stellen voor nader onderzoek binnen het ziekenhuis. In Nederland worden ontslaggegevens vastgelegd in ontslagbrieven. Niet bekend is of daar met vergelijkbare coderingen gewerkt wordt en in welke mate deze elektronisch toegankelijk zijn. Patiëntbrieven, waaronder ontslagbrieven, zijn over het algemeen onderdeel van een elektronisch patiëntendossier. Als zodanig zouden dergelijke ontslaggegevens elektronisch beschikbaar gemaakt kunnen worden voor analyse. Bij de invoering van het elektronisch patiëntendossier in ziekenhuizen de komende jaren zal deze bron reël bruikbaar kunnen worden, mits daar organisatorisch op ingespeeld wordt.

11. Complicatiegegevens

In de literatuur zijn alleen artikelen gevonden over het gebruik van complicatieregistratie in ontslaggegevens, zie hierboven. In Nederland is melding van complicaties resulterend in schade aan de patiënt thans niet verplicht. De IGZ heeft ziekenhuizen verzocht dergelijke meldingen wel te doen. Een wetsvoorstel tot herinvoering van deze plicht ligt klaar, maar stuit op veel weerstand. Bij veel beroepsverenigingen, onder andere van kinderartsen, worden complicatiemeldingen verzameld ter verbetering van de beroepsuitoefening. Complicaties die specialisme overstijgend zijn en een organisatorische oorzaak hebben dienen logischerwijs binnen het betreffende ziekenhuis onderzocht te worden. Of complicatiegegevens geschikt zijn als externe indicator zal moeten blijken. De kans is groot dat de routine van complicatiemelding, zelfs indien verplicht, per ziekenhuis enorm kan verschillen.

12. Meldingen

Van oudsher zijn meldingen de belangrijkste bron van informatie over complicaties in de zorg, waaronder medicatiefouten. Bij de meeste onderzoeken naar medicatieveiligheid worden meldingen dan ook gebruikt als bron^{16,27,28,29,42}. Vrijwillige meldingen aan kwaliteitscommissies zijn geen betrouwbare bron om de kwaliteit te beoordelen. Stevige onderrapportage is een bekend verschijnsel⁴³. De meldingen zijn wel geschikt om problemen te identificeren. Gestimuleerde meldingen, onder andere door organisatorische inbedding, geven betere resultaten⁴⁴. Met name indien de meldingen gestructureerd, analyseerbaar opgeslagen worden, zijn ze geschikt als interne indicator⁴².

Als externe indicator blijken meldingen ongeschikt. De bron is onbetrouwbaar daar enorme verschillen bestaan in de organisatie en routine van melden in de diverse ziekenhuizen⁴⁵. Daarnaast zal indien dergelijke meldingen gebruikt worden om de kwaliteit van ziekenhuizen te vergelijken, een ziekenhuis dat als gevolg van een goede organisatie en routine van melden een beduidend hoger aantal meldingen produceert dan andere ziekenhuizen, relatief slecht uit de bus komen. De geneigdheid om meldingen goed te organiseren zal hierdoor afnemen, met als gevolg een negatieve invloed op kwaliteitsverbeteringen.

Laagdrempelige elektronische meldingsystemen zijn over het algemeen niet ontwikkeld door de ziekenhuisautomatiseerders. Bij bestaande elektronische netwerken binnen ziekenhuizen zijn deze echter heel eenvoudig te ontwikkelen en te implementeren.

Ook bronnen buiten het ziekenhuis worden beschreven in de literatuur.

13. Klachtenmeldingen

Uit een recent onderzoek in Nederland onder het Consumentenpanel Gezondheidszorg bleek dat 85% van de gevraagde patiënten een meldpunt voor medicijnen een goed idee vindt⁴⁶. Hoewel dit onderzoek met name gericht was op het melden van bijwerkingen, blijkt hieruit wel de enorme behoefte en bereidheid van patiënten om informatie aan te dragen. Uit dat onderzoek bleek ook dat mensen in staat zijn reële klachten en bijwerkingen van medicijnen die zij gebruiken te benoemen en dat driekwart van de respondenten er geen problemen mee heeft dat hun naam bekend is bij een dergelijk meldpunt. Literatuur over ervaringen met klachtenmeldingen door patiënten is niet gevonden, behoudens officiële informatie van inspectieautoriteiten.

Patiënten kunnen klachten melden bij klachtencommissies in ziekenhuizen en bij de IGZ. De IGZ geeft in het jaarverslag van 2001 aan dat fouten in de farmaceutische zorg, met name fouten bij voorschrijven en medicatiebegeleiding, via de bestaande praktijk van meldingen nauwelijks bekend worden⁴⁷. Hoewel aangegeven wordt dat de voorkeur uitgaat naar melding door de huisarts of de apotheker, is het sinds enige tijd bij het Nederlandse Bijwerkingen Centrum Lareb ook voor patiënten mogelijk om, via internet, melding te doen van bijwerkingen. Een dergelijke aanvullende bron kan ook ontwikkeld worden door IGZ. Dit kan echter niet beschouwd worden als een betrouwbare externe indicator. De geneigdheid tot melden kan per ziekenhuispopulatie sterk verschillen.

14. Overlijdensverklaringen

Perper et al. hebben gegevens zoals verstrekt aan de lijkschouwer vergeleken met de medische dossiers⁴⁸. De omstandigheden rondom en de oorzaken van overlijden zijn onderzocht. Sterfgevallen kwamen meer voor in academische ziekenhuizen en grote ziekenhuizen. Zij vonden zeer lage cijfers die niet overeenkomen met cijfers uit andere bronnen. Onderrapportage wordt derhalve vermoed.

In Nederland bestaan verklaringen van overlijden uit een A formulier (ten behoeve van de burgerlijke stand) en een B formulier ten behoeve van het Centraal Bureau voor de Statistiek (CBS). Het B-formulier bevat medische informatie onder andere omtrent de doodsoorzaak en complicaties, en wordt in een gesloten envelop doorgestuurd naar het CBS⁴⁹. Deze gegevens zijn niet beschikbaar voor nader onderzoek naar medicatieveiligheid, daar deze gegevens alleen niet-herleidbaar gebruikt worden. Medicatiefouten worden niet als zodanig apart geregistreerd door het CBS.

In geval van overlijden van een patiënt in het ziekenhuis door een fout of complicatie dient dit gemeld te worden door de behandelend arts aan de gemeentelijke lijkschouwer die vervolgens eventueel het openbaar ministerie en de IGZ kan informeren. De noodzaak tot melden is ter beoordeling van de behandelend arts. Daar ziekenhuizen in onder andere specialismen, populatie, en routine van melden sterk kunnen verschillen is deze bron ongeschikt als indicator.

6. Gebruik van bronnen ter bevordering van medicatieveiligheid

In diverse publicaties is de organisatie en uitvoering beschreven van een geïntegreerd ziekenhuissysteem ter bevordering van medicatieveiligheid. Bronnen aanwezig in het ziekenhuis worden gebruikt om mogelijke gevallen van gezondheidsschade door medicatie te voorkomen of te traceren en betrokken zorgverleners hierover te informeren. In een aantal landen is men met dergelijke systemen al ver gevorderd en heeft men hiermee inmiddels veel ervaring opgedaan.

Levy et al.³² beschrijven een systeem waarbij artsen elke morgen een lijst met bijzondere, door een computer geselecteerde laboratoriumwaarden krijgen die kunnen duiden op het optreden van een ongewenst geneesmiddeleffect. Deze waarden betreffen mogelijke signalen voor hematotoxiciteit, hepatotoxiciteit, nefrotoxiciteit, verstoorde elektrolyten-balans, metabole complicaties en verhoogde bloedspiegels van geneesmiddelen (zie tabel 4).

Tabel 4 Laboratoriumwaarden die resulteren in een signaal aan de arts³²

<i>Hematotoxicity</i>
WBC < 2500 ⁹ ·L ⁻¹
Platelets < 50 000 ⁹ ·L ⁻¹
Eosinophilia: > 6% of WBC or > 500 ⁹ ·L ⁻¹
Drop of Hb > 2 g·dl ⁻¹ from any previous reading < 12 g·dl ⁻¹
<i>Hepatotoxicity</i>
Alkaline phosphatase > 350 i.u.·L ⁻¹
AST and/or ALT > 200 i.u.·L ⁻¹
GGTP > 120 i.u.·L ⁻¹
LDH > 800 i.u.·L ⁻¹
<i>Nephrotoxicity</i>
Serum creatinine rise > 30% from initial value
Urea > 7.5 mmol·L ⁻¹
Electrolyte disturbances
K < 3.0 mmol·L ⁻¹ , > 6 mmol·L ⁻¹
Ca < 1.9 mmol·L ⁻¹
<i>Metabolic</i>
Blood glucose > 8.0 mmol·L ⁻¹ , < 3.5 mmol·L ⁻¹
<i>Therapeutic drug monitoring</i>
Increased plasma levels (digoxin, quinidine, anticonvulsants, theophylline, cyclosporine, tacrolimus, aminoglycosides, paracetamol)

Bij evaluatie van dit systeem is geconcludeerd dat hoewel de beschikbaarheid van de laboratoriumgegevens niet anders is, deze vorm van communiceren leidt tot een reductie van het aantal door artsen niet herkende afwijkende laboratoriumwaarden van 73% naar 17% en verdubbelde het aantal herkende gevallen van gezondheidsschade door medicatie van 40% naar 83%.

Raschke et al.⁴⁰ beschrijven de toepassing van een computersysteem dat zogenaamde ‘alerts’ produceert wanneer een klinische situatie wordt geconstateerd met een verhoogd risico op gezondheidsschade door geneesmiddelen. Dit betreffen signalen om mogelijke complicaties te voorkomen (‘primary prevention alerts’) en signalen die kunnen wijzen op de aanwezigheid van dergelijke complicaties (‘secondary prevention alerts’), zie tabel 5.

Tabel 5 'Primary and secondary prevention alerts', ⁴⁰

Primary prevention alerts	
<i>Cardiac</i>	
- Arrhythmia digoxin: Patient receiving digoxin and has serum potassium level < 3.2 mmol/L, a serum magnesium level < 0.75 mmol/L, or a digoxin level > 2.5 nmol/L. Recommendation: electrolyte replacement or digoxin dose reduction. - Hyperkalemia – multiple drugs: Patient has a serum potassium level of >6.0 mmol/L and is receiving an ACE inhibitor, potassium chloride, potassium-sparing diuretics, trimethoprim sulfate, or heparin sodium. Recommendation: discontinuation of drugs. - Bradycardia – atenolol: Patient is receiving normal doses of atenolol and has an estimated creatinine clearance < 50 mL/min. Recommendation: follow specific dose recommendations from the American College of Physicians.	
<i>Central nervous system</i>	
- Phenytoin toxicity: Patient has a serum phenytoin level $\geq 10 \mu\text{mol/L}$ and a serum albumin level $\leq 30 \text{ g/L}$. Recommendation: calculate and report corrected phenytoin level. - Seizures – imipenem and meperidine: Patient receiving normal doses of meperidine hydrochloride or imipenem but has an estimated creatinine clearance < 50 mL/min. Recommendation: follow specific dose recommendations from the American College of Physicians. - Altered mental status – multiple drugs: Patient receiving normal doses of acyclovir sodium, amantadine hydrochloride, or gabapentin, but has an estimated creatinine clearance < 50 mL/min. Recommendation: follow specific dose recommendations from the American College of Physicians.	
<i>Hematologic</i>	
- Marrow suppression – multiple drugs: Patient receiving normal doses of allopurinol, azathioprine sodium, or ganciclovir sodium, but has an estimated creatinine clearance < 50 mL/min. Recommendation: follow specific dose recommendations from the American College of Physicians. - Hemorrhage – enoxaparin: Patient receiving normal dose of enoxaparin sodium, but has an estimated creatinine clearance < 10 mL/min. Recommendation: dose reduction or monitoring by antifactor Xa activity.	
<i>Renal / Metabolic</i>	
- Radiocontrast media acute tubular necrosis: patient is scheduled to undergo any radiologic procedure involving the administration of radiocontrast media. Patient also has diabetes mellitus and an estimated creatinine clearance < 50 mL/min, or a creatinine level > 132 $\mu\text{mol/L}$, or a blood urea nitrogen level > 8.5 mmol/L, or is receiving metformin hydrochloride. Recommendation: rehydrate, reduce radiocontrast media dose, or postpone study - Nephrotoxicity – aminoglycosides: Patient receiving normal doses of aminoglycosides, but has an estimated creatinine clearance < 50 mL/min. Recommendation: follow specific dose recommendations from the American College of Physicians. - Nephrotoxicity – ketorolac: Patient is older than 65 years and is receiving inappropriately high doses of ketorolac tromethamine. Recommendation: dose reduction. - Lactic acidosis – metformin: Patient is receiving metformin hydrochloride and has one of the following: creatinine level > 132 $\mu\text{mol/L}$ (man) or >124 $\mu\text{mol/L}$ (woman), scheduled to receive radiocontrast media, arterial blood pH < 7.34, serum lactate level > 0.22 mmol/L, or alanine aminotransferase or aspartate aminotransferase level > 100 U/L. Recommendation: discontinuation.	
Secondary prevention alerts	
<i>Central nervous system</i>	
Delirium: Patient is older than 65 years, and receiving haloperidol decanoate (for delirium). Recommendation: pharmacist to review all medications for possible drug-induced delirium.	
<i>Gastrointestinal tract</i>	
Pseudomembranous colitis – antibiotics: Patient is receiving diphenoxylate hydrochloride or loperamide hydrochloride, has previously received antibiotics excluding metronidazole and vancomycin hydrochloride, and has not had a <i>Clostridium difficile</i> toxin titer ordered. Recommendation: ordering <i>C. difficile</i> toxin.	
<i>Hematologic</i>	
Thrombocytopenia – multiple drugs: Patient has a verified platelet count < 50 $\times 10^9/\text{L}$ and is receiving heparin, quinidine, carbamazepine, ticlopidine hydrochloride, procainamide hydrochloride, sulfonamide diuretics, and sulfonamide antibiotics. Patient does not have an attending hematologist or receive chemotherapy. Recommendation: discontinuation.	
<i>Renal</i>	
Nephrotoxicity – multiple drugs: Patient has a decrease in estimated creatinine clearance of $\geq 20\%$ and is receiving aminoglycosides, amphotericin B, ACE inhibitors, foscarnet, cisplatin, losartan potassium, NSAID, or pentamidine. Recommendation: discontinuation.	

De 'alerts' worden eerst gescreend, onder andere door de ziekenhuisapotheker, voordat deze aan de arts doorgegeven worden. Van de 1116, gedurende een evaluatie periode geproduceerde, 'alerts' werd in 794 gevallen contact opgenomen met de arts hetgeen in 596 gevallen (75%) resulteerde in aanpassing van de therapie door de arts. Dit betrof 6,4% van de opgenomen patiënten. In 265 van deze gevallen gaf de arts aan niet bekend te zijn met het potentiële klinische probleem. In twee gevallen kwam de 'alert' te laat en is de patiënt door de complicatie overleden. De ziekenhuisapotheker spendeerde gemiddeld ongeveer 15 minuten aan de evaluatie van een 'alert'.

In bovenstaand systeem worden signalen afgegeven nadat voorgeschreven is. Beter zou zijn als signalen ter voorkoming van complicaties reeds bij voorschrijven gegeven zouden worden indien deze gegevens beschikbaar zijn. Signalen komen echter met name ook voort uit medicatie die reeds gebruikt werd voordat de patiënt in het ziekenhuis opgenomen werd.

7. Discussie

Op basis van een meta-analyse van studies uitgevoerd in ziekenhuizen in de Verenigde Staten tussen 1966 en 1996 rapporteren Lazarou et al.⁵⁰ een incidentie van ernstige gezondheidsschade of sterfgevallen door medicatie van respectievelijk 6,7% en 0,32%. Dit betreft schade veroorzaakt door bijwerkingen en medicatiefouten, exclusief toedienfouten. Inclusief toedienfouten zullen deze getallen nog hoger zijn. De resultaten van recentere studies naar schade door medicatie zijn redelijk in lijn met deze getallen^{29,51}. Geconcludeerd kan worden dat gezondheidsschade door medicatie in ziekenhuizen een aanzienlijk probleem is.

Verschillende oorzaken en preventieve maatregelen zijn uitgebreid beschreven door van der Bemt et al.³.

Uit de geëvalueerde literatuur blijkt dat in ziekenhuizen een schat aan informatie aanwezig is om onderzoek te doen naar medicatieveiligheid en om te gebruiken om gezondheidsschade te voorkomen of zo snel mogelijk op te merken. Met toename van de mate van automatisering kunnen deze gegevens steeds beter inzetbaar en analyseerbaar beschikbaar komen. Uit contacten met de softwareleverancier die het grootste deel van de ziekenhuizen in Nederland verzorgt blijkt dat de beschikbaarheid van ziekenhuisinformatiesystemen die dit in meer of minder mate kunnen bewerkstelligen toeneemt maar op dit moment ziekenhuizen dergelijke systemen nog maar beperkt geïmplementeerd hebben. Hier ligt niet alleen een grote kans maar ook de verantwoording van zorginstellingen zoals ziekenhuizen. Zeker gezien de zorgen omtrent medicatieveiligheid en de genoemde schattingen omtrent schade. In ziekenhuizen werken diverse zorgverleners binnen dezelfde zorginstelling zodat samenwerking om meer medicatieveiligheid te bewerkstelligen door directies afdwingbaar moet zijn. Verschillen in belangen en prioriteiten van verschillende zorgverleners dienen hieraan ondergeschikt gemaakt te worden.

De NVZA heeft in oktober 2002 medicatieveiligheid tot een speerpunt van haar beleid voor de eerstkomende twee jaren uitgeroepen. Uit een onderzoek uitgevoerd in 2002 blijkt dat de medicatiebewaking in Nederlandse ziekenhuizen over het algemeen nog onder de maat is⁵². Geconcludeerd is dat het plegen en het vastleggen van interventies nog niet tot de routinematige handelingen van de ziekenhuisapothek behoren en de huidige automatiseringssystemen onvoldoende uitgerust zijn voor deze taak. De NVZA is actief om deze medicatiebewaking meer handen en voeten te geven. Steeds meer ziekenhuizen krijgen de beschikking over medicatieoverzicht per patiënt, een eerste vereiste voor het kunnen uitvoeren van medicatiebewaking.

In de openbare apotheken is het uitvoeren van medicatiebewaking en structureel vastleggen van de afhandeling van medicatiebewakingssignalen inmiddels vanzelfsprekend. In ziekenhuizen dient dat ook doorgevoerd te worden. Daar waar voorschrijvers en apothekers binnen dezelfde zorginstelling werken kunnen deze afhandelingsignalen goed gebruikt worden om tot kwaliteitsverbetering te komen. In overleg kunnen signalen onderdrukt worden wat tot een eenvoudiger en betere medicatiebewaking leidt.

Naast medicatiebewaking kunnen de beschikbare gegevens in ziekenhuizen ook gebruikt worden om onderzoek naar medicatieveiligheid te doen en vervolgens maatregelen nemen deze te verbeteren. Elk ziekenhuis met medicatieoverzicht per patiënt is in staat om lijsten uit te draaien van patiënten die specifieke medicatie ontvangen hebben die kan duiden op ongewenste geneesmiddeleffecten. Gericht nader onderzoek naar de omstandigheden is

uitvoerbaar. Ook het voorschrijfgedrag van artsen kan gevolgd en teruggekoppeld worden. De kwaliteit van medicatiebewaking bij het voorschrijven of afleveren kan beoordeeld worden op basis van de patiëntspecifieke medicatiegegevens en de vastgelegde afhandelingsignalen. Dit kan onder andere met behulp van geautomatiseerde zoekopdrachten.

Nog meer kan bereikt worden indien ook andere relevante patiëntgegevens, zoals indicaties, contra-indicaties, laboratoriumuitslagen, diagnoses en eventueel opgetreden complicaties elektronisch, patiëntspecifiek beschikbaar komen. Bepaalde laboratoriumuitslagen en bepaalde aanvragen voor laboratoriumonderzoek kunnen duiden op ongewenste geneesmiddeleffecten en kunnen gericht nader onderzocht worden. Andere sub-populaties die nader onderzocht kunnen worden zijn overleden patiënten, patiënten met onverwachte opname op de 'intensive care', en patiënten met specifieke trauma's of complicaties. Door het elektronisch beschikbaar zijn van zowel medicatiegegevens als patiëntgegevens (uitkomsten) kan onderzoek gedaan worden op diverse gebieden van medicatieveiligheid. De aanpak en uitvoering van een dergelijk systeem in twee Zwitserse ziekenhuizen is uitvoerig beschreven door Fattinger et al.⁵¹.

De ontwikkeling van systemen waarbij bronnen aanwezig in het ziekenhuis gebruikt worden om mogelijke gevallen van gezondheidsschade door medicatie te voorkomen of te traceren en betrokken zorgverleners hierover te informeren behoren dan ook tot de mogelijkheden. Hier worden in het buitenland al goede resultaten mee bereikt. Een belangrijke voorwaarde is dat gegevens patiëntspecifiek zoveel mogelijk elektronisch beschikbaar zijn. Vergelijkbaar met de medicatiebewakingssignalen is het belangrijk dat alleen de relevante signalen gepresenteerd worden aan de arts, na screening vooraf door bijvoorbeeld een ziekenhuisapotheker.

Bij voorkeur dienen interventies voortkomend uit de geautomatiseerde medicatiebewaking gestructureerd vastgelegd te worden in een database, beschikbaar voor analyse. Een overzicht van de interventies verschaft veel informatie over de aard van de voorschrijffouten zoals het type (dosering, medicamentkeuze, onvolledigheid recept), de potentiële ernst van de fout, de betrokken medicatie, de betrokken voorschrijvers, de betrokken specialismen, de betrokken afdelingen, de omstandigheden bij het voorschrijven en de voorschrijfprocedure. Door terugkoppeling van deze informatie kan kwaliteitsverbetering bewerkstelligd worden. In de toekomst zal vastlegging van de zowel de afhandeling als een eventuele interventie een geïntegreerd onderdeel van de ziekenhuissoftwaresystemen moeten zijn.

De kwaliteit van ontslagmedicatie kan onderzocht worden met de interventiegegevens van de transmurale steunpunten. Deze interventiegegevens kunnen gebruikt worden als interne indicator. Binnen het ziekenhuis kan hiermee de kwaliteit van voorschrijven onderzocht worden en desnoods verbeteringen doorgevoerd worden.

Men dient zich wel bewust te zijn dat de voordelen van automatiseringen op een aantal afdelingen zoals intensive care en spoedeisende hulp niet altijd goed benut kunnen worden daar soms de tijd ontbreekt om hiervan gebruik te maken.

Door het geanonimiseerd koppelen van databases van diverse ziekenhuizen kan ook onderzoek op macroniveau gedaan worden. Bijvoorbeeld naar het optreden van bijwerkingen van geneesmiddelen na introductie. Iets wat thans in Nederland met name nog gebaseerd is op meldingen.

Complicaties die specialisme overstijgend zijn en een organisatorische oorzaak hebben dienen logischerwijs binnen het betreffende ziekenhuis onderzocht te worden. Of

complicatiegegevens geschikt zijn als externe indicator zal moeten blijken. De kans is groot dat de routine van complicatiemelding, zelfs indien verplicht, per ziekenhuis enorm kan verschillen.

Meer informatie kan ook verkregen worden uit meldingen. Aanzienlijke onderrapportage is een bekend verschijnsel. Het doen van meldingen dient bij voorkeur eenvoudig mogelijk te zijn, elektronisch op elk werkstation, en gestimuleerd te worden. De meldingen dienen gestructureerd, analyseerbaar opgeslagen te worden. De bereidheid bij patiënten om informatie te verschaffen is groot. Derhalve zouden patiënten ook eenvoudig meldingen moeten kunnen doen, zowel bij het ziekenhuis als bij IGZ. IGZ en/of patiënten/consumentenorganisaties zouden kunnen experimenteren met meldingen via het internet.

Gezien de hoge arbeidsintensiviteit zijn observatiemethoden alleen geschikt als interne indicator en dan met name zinvol op de kinderafdeling en intensive care waar patiënten minder alert zijn en vaak meer geneesmiddelen toegediend krijgen en vaak ook in aangepaste doseringen na verrichting van farmaceutische handelingen.

Een onconventionele vorm van observeren, die niet beschreven staat in de literatuur, is consumentenonderzoek in ziekenhuizen. In het hotelwezen is het een oude, beproefde methode om getrainde personen de kwaliteit van de hotels te laten meten door te ondervinden. Sinds tien jaar vinden ‘mystery guest’ onderzoeken plaats in de openbare apotheken in Nederland onder andere naar de kwaliteit van handverkoop en voorlichting. Ziekenhuizen maar ook patiënten/consumentenorganisaties zouden kunnen experimenteren met dergelijk onderzoek in ziekenhuizen.

Externe indicatoren van uitkomst van zorg ten aanzien van medicatieveiligheid zijn slechts zeer beperkt beschikbaar. Indien beschikbaar kunnen ze niet gebruikt worden zonder duidelijke duiding van de gegevens door de betreffende ziekenhuizen.

Zo kan de kwaliteit van medicatiebewaking van verschillende systemen in ziekenhuizen vergeleken worden door analyse en duiding van de geautomatiseerde aflevergegevens en kunnen diverse medicatieprocessen, waaronder voorschrijven en medicatiebewaking, beoordeeld en vergeleken worden op basis van bepaalde laboratoriumuitslagen en onderzoeksaanvragen. De vastgelegde afhandeling van de medicatiebewakingssignalen kunnen hierbij gebruikt worden ter duiding.

De IGZ kan hierbij een stimulerende en wellicht faciliterende rol in spelen in samenwerking met de NVZA en de ziekenhuizen.

‘Mystery guest’ onderzoek kan door patiëntenorganisaties als externe indicator gebruikt worden. Ten aanzien van medicatieveiligheid is dit echter beperkt toepasbaar daar hiermee niet veel data verkregen kan worden, en duiding van de gegevens niet goed mogelijk is daar aanvullende, relevante gegevens zullen ontbreken.

Recentelijk is de basisset prestatie-indicatoren ziekenhuizen gepresenteerd⁵³. Aan de hand van deze set indicatoren dienen de ziekenhuizen hun prestaties op het gebied van patiëntveiligheid en effectiviteit over het jaar 2003 openbaar te maken.

Deze set indicatoren is ontwikkeld in opdracht van IGZ, in samenwerking met de koepels Nederlandse Vereniging van Ziekenhuizen, de Orde van Medische Specialisten en de Vereniging Academische Ziekenhuizen. Ten aanzien van medicatieveiligheid is als indicator gekozen ‘de integrale beschikbaarheid van het volledige medicatieoverzicht van de patiënt voor de behandelend arts tijdens het patiënten contact’. Een absolute voorwaarde voor verantwoord medicatiebeleid is dat de voorschrijvende arts weet wat de patiënt aan medicatie gebruikt. In Nederland hebben artsen die intramuraal of poliklinisch voorschrijven over het algemeen geen betrouwbaar, volledig overzicht van de medicatie van de patiënten die zij behandelen⁵⁴. Deze indicator betreft geen uitkomst en zelfs geen proxie van een uitkomst,

maar een structuurindicator. Uitkomsten of proxies zijn echter thans op dit gebied niet beschikbaar. De keus van deze structuurindicator als prestatie-indicator is derhalve op dit moment een goede en reële keus.

In de toekomst kan verdere invulling gegeven worden door de keus van aanvullende indicatoren. Hiervoor komen onder andere de volgende structuurindicatoren in aanmerking.

- 1) een goed functionerende medicatiebewaking, waarbij naast medicatieoverzicht ook relevante patiëntkenmerken beschikbaar zijn bij voorschrijven,
- 2) een kwaliteitssysteem gebaseerd op
 - het vastleggen en analyseren van interventies door de apotheek en het transmurale steunpunt,
 - het laagdrempelig doen van meldingen, vastleggen en analyseren,
 - gericht onderzoek doen naar aspecten van medicatieveiligheid op basis van specifieke medicatieafleveringen, laboratoriumuitslagen en onderzoeksaanvragen,
 - gericht onderzoek doen onder sub-populaties zoals overleden patiënten, patiënten met onverwachte opname op de 'intensive care', en patiënten met specifieke trauma's of complicaties.
- 3) systemen waarbij informatiebronnen aanwezig in het ziekenhuis gebruikt worden om mogelijke gevallen van gezondheidsschade door medicatie te voorkomen of te traceren en betrokken zorgverleners hierover te informeren door middel van zogenaamde 'alerts'.

De ontwikkelingen in de automatisering in Nederlandse ziekenhuizen dienen hier mede op gericht te zijn. Bij voorkeur dienen een aantal van deze processen aangestuurd, uitgevoerd en begeleid te worden door een medicatieveiligheidsdeskundige zoals een hiervoor benoemde ziekenhuisapotheker.

Distributiesystemen met toedieningsregistratie hebben ook de potentie om een wezenlijke bijdrage te leveren aan medicatieveiligheid. Dat is thans in deze studie niet specifiek onderzocht. De toedieningsregistratie als bron voor informatie over medicatieveiligheid zal bij een goed distributiesysteem beperkt zijn, daar dit systeem zo zou moeten functioneren dat foutieve toedieningen niet plaats kunnen vinden.

Indien van distributiesystemen een gunstig effect op de medicatieveiligheid aangetoond is, komt de aanwezigheid hiervan in een ziekenhuis ook in aanmerking als toekomstige prestatie-indicator.

In de toekomst kan ook aan de implementatie van deze structuurkenmerken gewerkt worden. De IGZ kan hierbij een stimulerende en wellicht ook ondersteunende rol te spelen. Gestart kan worden met een inventarisatie van de stand van de automatisering in de individuele Nederlandse ziekenhuizen ten aanzien van medicatieveiligheid, het bewerkstelligen van implementatie in alle ziekenhuizen van medicatieoverzicht per patiënt bij de voorschrijver (de huidige prestatie-indicator) en het stimuleren van en experimenteren met het analyseerbaar maken van medicatieoverzichten en vastgelegde afhandelingen van medicatiebewakingssignalen. Bij voorkeur gebeurt dit in samenwerking met de betrokken organisaties zoals NVZA, ziekenhuizen en automatiseerders.

8. Conclusies en aanbevelingen

Uit de geëvalueerde literatuur blijkt dat in ziekenhuizen een schat aan informatie aanwezig is om onderzoek te doen naar medicatieveiligheid en om te gebruiken om gezondheidsschade door geneesmiddelen te voorkomen of zo snel mogelijk op te merken. Door middel van automatisering en organisatie kunnen deze gegevens beter inzetbaar en analyseerbaar gemaakt worden. De beschikbaarheid in Nederland van ziekenhuisinformatiesystemen die dit in meer of minder mate kunnen bewerkstelligen neemt toe. Echter, op dit moment hebben ziekenhuizen dergelijke systemen nog maar beperkt geïmplementeerd. Gezien de geschatte problemen omtrent medicatieveiligheid ligt hier een grote verantwoording bij zorginstellingen zoals ziekenhuizen.

De volgende aanbevelingen kunnen aan ziekenhuizen gedaan worden om meer gebruik te maken van deze aanwezige informatie om de medicatieveiligheid binnen het ziekenhuis te onderzoeken en te verbeteren.

1. Realiseren van een goed functionerende medicatiebewaking waarbij, naast volledig medicatieoverzicht per patiënt, ook relevante patiëntkenmerken beschikbaar zijn bij voorschrijven.
2. Invoeren van een kwaliteitssysteem gebaseerd op:
 - het vastleggen en analyseren van interventies door de apotheek en het transmurale steunpunt,
 - het laagdrempelig doen van meldingen, vastleggen en analyseren,
 - gericht onderzoek doen naar aspecten van medicatieveiligheid op basis van specifieke medicatieafleveringen, laboratoriumuitslagen en onderzoeksaanvragen,
 - gericht onderzoek doen onder sub-populaties zoals overleden patiënten, patiënten met onverwachte opname op de ‘intensive care’, en patiënten met specifieke trauma’s of complicaties.
3. Introduceren van systemen waarbij informatiebronnen aanwezig in het ziekenhuis gebruikt worden om mogelijke gevallen van gezondheidsschade door medicatie te voorkomen of te traceren en betrokken zorgverleners hierover te informeren door middel van zogenaamde ‘alerts’.

De ontwikkelingen in de automatisering in Nederlandse ziekenhuizen dienen hier mede op gericht te zijn. Bij voorkeur dienen een aantal van deze processen aangestuurd, uitgevoerd en begeleid te worden door een medicatieveiligheidsdeskundige zoals een hiervoor benoemde ziekenhuisapotheker.

Externe indicatoren om medicatieveiligheid in de ziekenhuizen te meten zijn slechts zeer beperkt beschikbaar. Indien beschikbaar kunnen ze niet gebruikt worden zonder duidelijke duiding van de gegevens door de betrokken ziekenhuizen. In de recentelijk gepresenteerde basisset prestatie-indicatoren ziekenhuizen⁹⁶ is ten aanzien van medicatieveiligheid als indicator gekozen ‘de integrale beschikbaarheid van het volledige medicatieoverzicht voor de behandelend arts tijdens het patiënten contact’. In de toekomst kan verder invulling gegeven worden aan het aspect medicatieveiligheid door de keuze van de hierboven genoemde aanbevelingen als aanvullende indicatoren.

De IGZ kan hierbij een stimulerende en wellicht ook ondersteunende rol te spelen. Gestart kan worden met een inventarisatie van de stand van de automatisering in de individuele Nederlandse ziekenhuizen ten aanzien van medicatieveiligheid, het bewerkstelligen van implementatie in alle ziekenhuizen van medicatieoverzicht per patiënt bij de voorschrijver

(de huidige prestatie-indicator) en het stimuleren van en experimenteren met het analyseerbaar maken van medicatieoverzichten en vastgelegde afhandelingen van medicatiebewakingssignalen. Bij voorkeur gebeurt dit in samenwerking met de betrokken organisaties zoals NVZA, ziekenhuizen en automatiseerders.

Literatuur

1. Institute of Medicine. To Err is Human: Building a Safer Health System. Washington, DC: National Academy Press, 2000.
2. Janssen S, Schouten LMT, Tijink H, Doorbraakproject verlegt focus en boekt resultaat. Van fouten naar veiligheid. Pharm Weekbl 2002;137(44):1554-1557.
3. Van den Bemt PMLA, Egberts ACG, De Jong-van den Berg LTW, et al. Drug-related problems in hospitalised patients. Drug Saf 2000;22:321-33.
4. Van den Bemt PMLA, Egberts ACG. Bijwerkingen en medicatiefouten systematisch ingedeeld. Pharm Weekbl 2002;137(44):1540-1543.
5. International monitoring of adverse reactions to drugs. Adverse reaction terminology. Uppsala:WHO Collaborating Centre for International Drug Monitoring; 2002.
6. Johnson JA, Bootman JL. Drug-related morbidity and mortality – a cost-of-illness model. Arch Intern Med 1995; 155: 1949-56.
7. Leape LL. Preventing adverse drug events. Am J Health Syst Pharm 1995; 52: 379-82.
8. Anonymus. ASHP guidelines on adverse drug reaction monitoring and reporting. Am J Health Syst Pharm 1995; 52: 417-9.
9. Baan CA, Smits JPJM, Limburg LCM. Risico's Verkend. Naar een risicomodel voor toezichtstrategie van IGZ. RIVM rapport 282710001/2001
10. Treurniet HF. Kwaliteitsbewaking in de gezondheidszorg: ontwikkeling van uitkomstindicatoren. Proefschrift. Rotterdam: Erasmus Universiteit Rotterdam, 1999.
11. Berg M, Schellekens W. Paradigma's van kwaliteit. De verschillen tussen externe en interne kwaliteitsindicatoren. Medisch Contact 2002; 57 (34): 1203-5.
12. Hawkey CJ, Hodgson S, Norman A, et al. Effect of reactive pharmacy intervention on quality of hospital prescribing. Br Med J 1990;300:986-90.
13. Lesar TS, Lomaestro BM, Pohl H. Arch Intern Med 1997;157:1569-1576
14. Leape LL, Cullen DJ, Clapp MD, et al. Pharmacist participation on physician rounds and adverse drug events in the intensive care unit. JAMA 1999;282(3): 267-70
15. Dean B, Schachter M, Vincent C, et al. Causes of prescribing errors in hospital inpatients: a prospective study. Lancet 2002; 359: 1373-8.
16. Kaushal R, Bates DW, Landrigan C, et al. Medication errors and adverse drug events in pediatric inpatients. JAMA 2001; 285: 2114-20.
17. Grönroos PE, Irjala KM, Huupponen RH, et al. A medication database—a tool for detecting drug interactions in hospital. Eur J Clin Pharmacol 1997; 53: 13-7.
18. Onder G, Landi F, Cesari M, et al. Inappropriate medication use among hospitalized older adults in Italy: results from the Italian Group of Pharmacoepidemiology in the Elderly. Eur J Clin Pharmacol 2003; 59: 157-62.
19. Van Dijk KN. Pharmacotherapy in frail elderly: Pharmacy data as a tool for improvement. Proefschrift. Groningen: Rijksuniversiteit Groningen, 2002.
20. Geneesmiddelen distributie in verpleeghuizen. Rijswijk, IGZ 1997.
21. Lacasa C, Cot R, Roure C, et al. Medication errors in a general hospital. Eur Hosp Pharm 1998; 4: 35-40
22. Gossen SA, Van den Bemt PMLA, Brouwers JRBJ. Fouten bij de toediening van geneesmiddelen. Intensive care en kinderafdeling onderzocht. Pharm Weekbl 2001; 136 (38): 1428-33.
23. Colen HBB, Ten Bokum EN, Neef C. Een praktijk die niet aan de verwachtingen beantwoordt. Onderzoek naar de kwaliteit van verschillende distributiesystemen. Pharm Weekbl 2002; 137(50): 1782-8.

24. Ros JJW, Cramers BAP, Prins J, et al. De bijdrage van informatisering aan de medicatieveiligheid. 'Business proces redesign' in het ziekenhuis. Pharm Weekbl 2002; 137(44): 1570-3.
25. Colen HBB. Onderzoek naar de kwaliteit van het geneesmiddelendistributiesysteem binnen het Martini Ziekenhuis Groningen. Ziekenhuisfarmacie 1996; 12: 40-2.
26. Schumock GT, Guenette AJ, Keys TV, et al. Prescribing errors for patients about to be discharged from a university teaching hospital. Am J Hosp Pharm 1994; 51: 2288-90.
27. Winterstein AG, Hatton RC, Gonzalez-Rothi R, et al. Identifying clinically significant preventable adverse drug events through a hospital's database of adverse drug reaction reports. Am J Health Syst Pharm 2002; 59: 1742-9.
28. Classen DC, Pestotnik SL, Evans RS, et al. Computerized surveillance of adverse drug events in hospital patients. JAMA 1991; 266: 2847-51.
29. Senst BL, Achusim LE, Genest RP, et al. Practical approach to determining costs and frequency of adverse drug events in a health care network. Am J Health Syst Pharm 2001; 58: 1126-32.
30. Rozich JD, Haraden CR, Resar RK. Adverse drug event trigger tool: a practical methodology for measuring medication related harm. Qual Saf Health Care 2003; 12: 194-200.
31. Grasela TH, Walawander CA, Kennedy DL, et al. Capability of hospital computer systems in performing drug-use evaluations and adverse drug event monitoring. Am J Hosp Pharm 1993; 50: 1889-95.
32. Levy M, Azaz-Livshits T, Sadan B, et al. Computerized surveillance of adverse drug reactions in hospital: implementation. Eur J Clin Pharmacol 1999; 54: 887-92.
33. Weiss J, Krebs S, Hoffmann C, et al. Survey of adverse drug reactions on a pediatric ward: a strategy for early and detailed detection. Pediatrics 2002; 110: 254-7.
34. Kozier E, Scolnik D, Macpherson A, et al. Variables associated with medication errors in pediatric emergency medicine. Pediatrics 2002; 110: 737-42.
35. Thomas EJ, Brennan TA. Incidence and types of preventable adverse events in elderly patients: population based review of medical records. Br Med J 2000; 320: 741-1
36. Bates DW, Leape LL, Cullen DJ, et al. Effect of computerized physician order entry and a team intervention on prevention of serious medication errors. JAMA 1998; 280: 1311-6.
37. Ebbesen J, Buajordet I, Erikssen J, et al. Drug-related deaths in a department of internal medicine. Arch Intern Med 2001; 161: 2317-23
38. Juntti-Patinen L, Neuvonen PJ. Drug-related deaths in a university central hospital. Eur J Clin Pharmacol 2002; 58: 479-82.
39. Bedell SE, Deitz DC, Leeman D, et al. Incidence and characteristics of preventable iatrogenic cardiac arrests. JAMA 1991; 265: 2815-20.
40. Raschke RA, Gollihare B, Wunderlich TA, et al. A computer alert system to prevent injury from adverse drug events: development and evaluation in a community teaching hospital. JAMA 1998; 280: 1317-20.
41. Geraci JM, Ashton CM, Kuykendall DH, et al. International classification of diseases, 9th revision, clinical modification (ICD-9-CM) codes in discharge abstracts are poor measures of complication occurrence in medical inpatients. Med Care 1997; 35: 589-602.
42. Hartwig SC, Denger SD, Schneider PJ. Severity-indexed, incident report-based medication error-reporting program. Am J Hosp Pharm 1991; 48: 2611-6.
43. Cullen DJ, Bates DW, Small SD, et al. The incidence reporting system does not detect adverse drug events: a problem for quality improvement. Jt Comm J Qual Improv 1995; 21: 541-8.

44. Zoppi M, Braunschweig S, Kuenzi UP, et al. Incidence of lethal adverse drug reactions in the comprehensive hospital drug monitoring, a 20-year survey, 1974-1993, based on the data of Berne/St. Gallen. *Eur J Clin Pharmacol* 2000; 56: 427-30.
45. Van Leeuwen DH. Are medication error rates useful as comparative measures of organizational performance? *Jt Comm J Qual Improv* 1994; 20: 192-9.
46. Fietjé E, Willems M, van der Schee E. Meldpunt medicijnen: goed idee. *Pharm Weekbl* 2002; 137 (37): 1298-9.
47. Jaarrapport IGZ 2001, IGZ Den Haag mei 2002.
48. Perper JA, Kuller LH, Shim YK. Detection of fatal therapeutic misadventures by an urban medico-legal system. *J Forensic Sci* 1993; 38: 327-38.
49. www.cbs.nl/nl/publicaties/artikelen/maatschappij/gezondheid/doodsoorzaken-historie-statistiek.htm : geraadpleegd 13 november 2003.
50. 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.
51. Fattinger K, Roos M, Vergères P, et al. Epidemiology of drug exposure and adverse drug reactions in two Swiss departments of internal medicine. *Br J Clin Pharmacol* 2000; 49: 158-67.
52. Thies BJ, van der Hoeven RTM, Egberts ACG. Speerpunt moet nog aangescherpt. *Pharm Weekbl* 2003; 138 (38): 1318-22.
53. Basisset prestatie-indicatoren ziekenhuizen 2003. IGZ december 2003.
54. Berg M, Machielsen H, Huisman E. Bytes op recept? Medicatiesystemen in de specialistische zorg. Instituut Beleid en Management Gezondheidszorg, Erasmus Universitair Medisch Centrum Rotterdam; 16 september 2002.

Bijlage 1 Afkortingen

CBO	Kwaliteitsinstituut voor de Gezondheidszorg
CBS	Centraal Bureau voor de Statistiek
EMA	European Agency for the Evaluation of Medicinal Products
ICH	International Conference on Harmonisation
IGZ	Inspectie voor de Gezondheidszorg
IOM	Institute of Medicine
LAREB	Landelijke Registratie en Evaluatie van Bijwerkingen
NCCMERP	National Coordinating Council for Medication Error Reporting and Prevention
NVZA	Nederlandse Vereniging van Ziekenhuis Apothekers
RIVM	Rijksinstituut voor Volksgezondheid en Milieu
WHO	World Health Organization

Bijlage 2 Onderzoeken naar medicatieveiligheid intramuraal

Publicatie	Onderzoeksvraag	Bronnen	Opmerkingen /typering
Hawkey et al. (1990) ¹²	Het medisch effect van interventies door de apotheek	Gestructureerd vastgelegde apotheek interventies	Meeste van de interventies betreffen een gering potentieel risico op gezondheidsschade, een klein deel echter een groot risico
Lesar et al. (1997) ¹³	Analyseren van voorschrijffouten	Database met door apothekers vastgelegde, geconstateerde voorschrijffouten	Vastgelegde voorschrijffouten in academisch ziekenhuis over periode van 9 jaar
Dean et al. (2002) ¹⁵	Identificeren van de oorzaken van voorschrijffouten	Interventies van ernstige voorschrijffouten gemeld door apothekers	
Kaushal et al. (2001) ¹⁶	Bepaling en analyse van gevallen van gezondheidsschade door medicatie	Gegevens verzameld gedurende 2 weken uit: - medicatieopdrachten (interventies) - patiëntendossiers (toedienggegevens) - meldingen	In 10778 medicatieopdrachten waren 616 medicatiefouten, 19 gevallen van gezondheidsschade door medicatie, waarvan 5 door medicatiefouten.
Grönroos et al. (1997) ¹⁷	Bepaling incidentie en aard van gebruik van potentieel interacterende medicatie	Medicatie database	Medicatiebewakingsoftware is retrospectief toegepast op medicatiegegevens uit periode voor introductie van de medicatiebewakingmodule. De daadwerkelijk opgetreden schade is niet onderzocht.
Onder et al. (2003) ¹⁸	Bepaling prevalentie gebruik van voor ouderen ongeschikt geachte medicatie door ouderen gedurende verblijf op een interne en een geriatrische ziekenhuisafdeling	Database met gegevens (incl. medicatie) verzameld tijdens en rondom opname in het ziekenhuis. Voor 23 van de 25 bepaalde criteria waren medicatiegegevens alleen voldoende.	Beoordeling kwaliteit van voorschrijven. Niet besproken is in welke mate medicatie bij opname reeds gebruikt werd.
Van Dijk (2002) ¹⁹	Bepaling gebruik van interacterende medicatie in verpleeghuizen.	Database met medicatiegegevens van zes verpleeghuizen	Potentieel klinisch relevante interacties kwamen bij 32% van de patiënten voor.
Schumock et al. (1994) ²⁶	Bepaling voorschrijffouten in ontslagmedicatie en de resultaten van beïnvloeding door ziekenhuisapotheker	Ontslagmedicatie van 294 willekeurig gekozen ontslagen patiënten in een periode van 60 dagen	In 17 voorschriften (5,8% van de ontslagen) zat een fout, waarvan 11 (3,7%) potentieel klinisch significant.
Lacasa et al. (1998) ²¹	Evaluatie medicatiefouten in het ziekenhuis. Verbeteringen voorstellen en implementeren. Na implementatie effectiviteit bepalen. Implementeren systeem om structureel medicatiefouten te volgen.	Observatiemethode (disguised observation technique): Vergelijking toediening met <u>originele</u> voorschrift van de arts door middel van observatie. Omvat transcriptie, aflevering en toediening.	Significante afname in aantal en ernst geconstateerd. Beduidend minder fouten bij elektronisch voorschrijven. Bewustwording personeel belangrijk effect. Wordt voortaan jaarlijks herhaald.

Colen et al. (2002) ²³	Vergelijking distributiemethoden door meten medicatiefouten	Observatiemethode en spontane meldingen (MIP)	Spontane meldingen betreffen met name ernstige fouten.
Winterstein et al. (2002) ²⁷	Onderzoek naar mogelijkheid om door middel van het systematisch analyseren van een database patronen van optreden van gezondheidsschade door medicatie te herkennen	Database met rapportages van gezondheidsschade door medicatie, vrijwillig gemeld of ontdekt door gericht onderzoek gebaseerd op specifiek medicatiegebruik (antidota, behandeling complicatie) over een periode van 7 jaar	Van de 2571 geïdentificeerde gevallen van gezondheidsschade door medicatie, waren 415 voorkombaar. Deze zijn ingedeeld op medicatiesoort, type fout en de schade.
Classen et al. (1991) ²⁸	Evaluatie methode ter bepaling en karakterisering van ongewenste geneesmiddeleffecten	Geïntegreerd geautomatiseerd ziekenhuissysteem incl. geautomatiseerd melding doen door personeel. Indicatoren: opdrachten tot onverwacht stoppen van medicatie, voorschriften voor antidota, aanvragen voor specifieke labbepalingen, en bepaalde afwijkende labuitslagen.	Geen onderscheid gemaakt tussen medicatiefouten en bijwerkingen. 30 tot 60 x meer bepaald dan voorheen met alleen vrijwillige meldingen.
Senst et al. (2001) ²⁹	Bepaling frequentie, ernst, oorzaak en mate waarin het voorkomen had kunnen zijn, van gezondheidsschade door medicatie	Inventarisatie op basis van: - dagelijkse dossierevaluaties van beperkte groep patiënten - database onderzoek in geautomatiseerd ziekenhuissysteem m.b.v. specifieke indicatoren voor gezondheidsschade door medicatie - meldingen	In 4,2% van de patiënten gezondheidsschade door medicatie, in 15% van die gevallen door medicatiefouten.
Rozich et al. (2003) ³⁰	Ervaring opdoen met het identificeren van gezondheidsschade door medicatie met behulp van zogenaamde 'triggers'	Medische dossiers	Medische dossiers worden gescreend op aanwezigheid van 24 'triggers'. Bij aanwezigheid wordt dossier nader onderzocht. Van alle 274 geïdentificeerde gevallen waren er slechts vijf bekend als incident.
Levy et al. (1999) ³²	Implementatie en evaluatie van toepassing van systeem waarbij artsen geattendeerd worden op mogelijke ongewenste geneesmiddeleffecten op basis van labuitslagen	Dagelijks beschikbaar stellen aan artsen van lijsten met labuitslagen die kunnen duiden op mogelijke ongewenste geneesmiddeleffecten	Het aantal herkende ongewenste geneesmiddeleffecten verdubbelde. Eenvoudige methode. Methode heeft een belangrijk lerende effect bij artsen. Het aantal ongewenste geneesmiddeleffecten nam af.
Thomas et al. (2000) ³⁵	Bepaling incidentie van voorkombare incidenten, waaronder ongewenste geneesmiddeleffecten, in ziekenhuizen bij oudere- (≥ 65 jaar) en jongere patiënten (16 - 64 jaar).	Evalueren medische dossiers van aselect gekozen patiënten door arts en verpleegkundige op incidenten. Voorkombaarheid beoordeeld door onderzoekers.	Bepaling schade, zonder onderscheid tussen bijwerking of mogelijke medicatiefout

Kozer et al. (2002) ³⁴	Bepaling van de incidentie en type medicatiefouten in kinderziekenhuis en risicoverhogende factoren	De medische dossiers van alle patiënten op een pediatrische, spoedeisende hulp afdeling op 12 willekeurige dagen	In totaal zijn 1532 dossiers onderzocht, met in 154 (10,1%) voorschrijffouten (waarvan één ernstig) en in 59(3,9%) toedienfouten (waarvan één ernstig).
Leape et al. (1999) ¹⁴	Bepaling van het effect van de participatie van een apotheker aan doktersrondes op het aantal voorschrijffouten	Medische dossiers van 75 willekeurige patiënten opgenomen tijdens drie verschillende perioden rondom invoeren apothekerparticipatie, en vastgelegde adviezen van de apotheker	Een substantiële verlaging van het aantal voorschrijffouten is geconstateerd.
Weiss et al. (2002) ³³	Beoordeling bruikbaarheid van computer-monitoring systeem ter identificatie van gezondheidsschade door medicatie	Wekelijkse beoordeling van medische dossiers van 214 patiënten op kinderafdeling, plus aanvullend bijzondere labwaarden door computer geselecteerd	Geselecteerde lab-waarden resulteerde in een verdubbeling van gedetecteerde gevallen.
Bates et al. (1998) ³⁶	Bepaling effect van invoeren EVS en intensieve medicatiebegeleiding op afdelingen door meten incidentie niet-onderschepte ernstige medicatiefouten	Prospectief volgen van afdelingen met meldingen door personeel en dagelijkse review van medische dossiers	Intensief maar vereist bij invoering EVS. Systeemfouten worden ontdekt en bijstelling kan plaatsvinden.
Junntti-Patinen et al. (2002) ³⁸	Bepalen incidentie van geneesmiddel-gerelateerd overlijden in academisch ziekenhuis en welke geneesmiddelen hierbij het meest betrokken zijn	Van alle gedurende één jaar in het ziekenhuis overleden patiënten zijn de medische dossiers nagelopen. Bij vermoeden van eventueel geneesmiddel gerelateerde problemen is medicatie, duur, indicatie, toedieningsweg en opgetreden ongewenste geneesmiddeleffect bepaald. Resultaat is vergeleken met verklaring van overlijden.	Bepaling schade, zonder onderscheid tussen bijwerking of mogelijke medicatiefout
Ebbesen et al. (2001) ³⁷	Bepaling incidentie overlijden door medicatie	Verzamelde relevante medische gegevens van alle in een periode van 2 jaar in het ziekenhuis overleden patiënten	In 133 (18,2%) van de 732 gevallen was overlijden direct (8,7%) of indirect (9,5%) gerelateerd aan medicatie (bijwerking of medicatiefout). In slechts 8 van deze gevallen was verplichte melding aan (Noorse) autoriteiten uitgevoerd.
Zoppi et al. (2000) ⁴⁴	Bepaling aantal en evaluatie gevallen van overlijden in combinatie met optreden van ongewenste geneesmiddeleffecten	Database met daarin alle geconstateerde opgetreden ongewenste geneesmiddeleffecten opgebouwd over een periode van 20 jaar door dagelijkse evaluatie door artsen van geconstateerde verdachte effecten, mogelijk gerelateerd aan medicatie	Onderscheid wordt gemaakt tussen schade t.g.v. fout en bijwerking.

Geraci et al. (1997) ⁴¹	Onderzoek naar de mogelijkheid om ziekenhuiscomplicaties, waaronder medicatiegerelateerde, te identificeren op basis van de 'International Classification of Diseases, 9th Revision, Clinical Modification (ICD-9-CM) codes' in ontslaggegevens	Ontslaggegevens	
Hartwig et al. (1991) ⁴² Perper et al. (1993) ⁴⁸	Evaluatie meldingsstelsel voor medicatiefouten Onderzoek naar omstandigheden van overlijden in ziekenhuis en adequaatheid van melden door de zorgverlener	Database met gemelde medicatiefouten Dossiers lijkschouwer en corresponderende medische dossiers	Percentage overlijden door falende medische zorg van 0,002% gevonden. Enorme onderrapportage vermoed. Betreft situatie in de VS.
Raschke et al. (1998) ⁴⁰	Evaluatie van de toepassing van een stelsel waarbij artsen geattendeerd worden, via 'alerts' op potentiële ongewenste geneesmiddeleffecten op basis van 37 indicatoren (o.a. labuitslagen in combinatie met bepaalde medicatie, trauma's)	Geautomatiseerd ziekenhuissysteem waarin naast medicatie ook labuitslagen en enkele specifieke patiëntgegevens (o.a. allergieën) opgenomen zijn	Geven van 'alerts' vindt plaats als primaire preventie na voorschrijven en als secundaire preventie op basis van lab-uitslagen. In 44% van de gegeven 'alerts' was de arts niet op de hoogte van de klinische situatie en werd de medicatie vervolgens aangepast.
Fattinger et al. (2000) ⁵¹	Onderzoek naar medicatie, gevallen van ongewenste geneesmiddeleffecten in ziekenhuizen, opname t.g.v. dergelijke effecten, risicoverhogende factoren en resulterend langer verblijf in ziekenhuis	Farmaco-epidemiologische database met medicatie- en medische gegevens van ziekenhuispatiënten, inclusief labuitslagen, klinische gegevens, opnamegegevens en geconstateerde ongewenste geneesmiddeleffecten. Gegevens worden geanonimiseerd in database opgenomen na ontslag patiënt en evaluatie van deze gegevens door arts.	Geen onderscheid tussen bijwerkingen en andere ongewenste geneesmiddeleffecten.