
EINDRAPPORT: VERVOLGONDERZOEK MEDICATIEVEILIGHEID

Dit eindrapport is opgesteld voor het Ministerie van VWS vanuit een samenwerkingsverband onder leiding van het Erasmus MC (Rotterdam) met het NIVEL (Utrecht), Radboud UMC (Nijmegen) en PHARMO (Utrecht)

Januari 2017

Versie 1.0

Inhoudsopgave

Projectmedewerkers	5
Beleidsmatige samenvatting VM-onderzoek	7
Gebruikte afkortingen	22
Hoofdstuk 1: Achtergrond en eerder onderzoek	25
1.1 Waarom zijn er middelen op de markt met ongewenste neveneffecten?	25
1.2 Wat weten we over dergelijke neveneffecten in Nederland?	25
1.2.1 Schade die ontstaat tijdens de ziekenhuisopname	25
1.2.2 Schade die ontstaat buiten het ziekenhuis	25
1.2.3 Ministerieel Actieplan Veilige Zorg en vervolgacties	26
Hoofdstuk 2: Mate van Opvolging van HARM-Wrestling aanbevelingen (2009-2014)	31
2.1 Inleiding	31
2.2 Methoden	32
2.2.1 Design	32
2.2.2 Databronnen	32
2.2.3 Van HARM-Wrestling aanbevelingen naar indicatoren	33
2.2.4 Beoordeling indicatoren	33
2.3 Resultaten	35
2.3.1 Vervolgonderzoek medicatieveiligheid indicatoren	35
2.3.2 Veranderingen van VM-indicatoren ten opzichte van AZ-indicatoren	39
2.3.3 Vergelijking met het AZ-onderzoek	41
2.4 Discussie	42
2.4.1 Beperkingen van het onderzoek	43
2.5 Conclusies & Aanbevelingen	45
Hoofdstuk 3: De frequentie van geneesmiddel-gerelateerde ziekenhuisopnames en vermijdbaarheid (2008-2013)	47
3.1 Inleiding	47
3.2 Methoden	48
3.2.1 Design	48
3.2.2 Databronnen	48
3.2.3 Update HARM triggerlijst	48
3.2.4 Vaststellen geneesmiddel-gerelateerde ziekenhuisopnames	48
3.2.5 Analyse	50
3.3 Resultaten	52
3.3.1 HARM+ lijst	52
3.3.2 Bruto prevalentie	52
3.3.3 Bruto incidentiedichtheid	53
3.3.4 Interrater agreement	53
3.3.5 Beschrijving van de gevalideerde ontslagbrieven	54
3.3.6 Confounding/Effect modificatie door leeftijd	54
3.3.7 Beoordeling van mogelijke causaliteit	56
3.3.8 Netto prevalentie	58
3.3.9 Extrapolatie naar Nederland	58

3.3.10	Netto incidentiedichtheid	59
3.3.11	Beoordeling van potentiële vermijdbaarheid	61
3.3.12	Geneesmiddelen die betrokken zijn bij potentieel vermijdbare opnames	63
3.3.13	HW-aanbevelingen & redenen voor potentiële vermijdbaarheid	65
3.4	Discussie	67
3.4.1	Redenen voor vermijdbaarheid	67
3.4.2	Beperkingen van het onderzoek	69
3.5	Conclusies en aanbevelingen	71

Hoofdstuk 4: Redenen voor het al dan niet opvolgen van HARM-Wrestling aanbevelingen74

4.1	Inleiding	74
4.2	Methoden	76
4.2.1	Databron	76
4.2.2	Selectie HARM-Wrestling aanbevelingen	76
4.2.3	Replicatie Vervolgonderzoek Medicatieveiligheid indicatoren	77
4.2.4	Vragenlijst huisartsen	78
4.2.5	Analyse oorzakenanalyse (operationalisaties)	79
4.2.6	Mening en ervaring van zorgverleners	82
4.3	Resultaten	83
4.3.1	Mate van opvolgen van HARM-Wrestling aanbevelingen	83
4.3.2	Mogelijke verklarende factoren voor mate van opvolgen aanbevelingen	85
4.3.3	Relatie verklarende factoren en volgen aanbevelingen	89
4.3.3	Redenen voor afwijken van de aanbevelingen	89
4.4	Discussie en conclusies	93
4.4.1	Beperkingen van het onderzoek	95
4.4.2	Aanbevelingen	96

Hoofdstuk 5: Cohortonderzoek naar de effecten van het opvolgen van de HARM-Wrestling aanbevelingen 97

5.1	Inleiding	97
5.1.1	achtergrondinformatie per cohort	98
5.2	Methoden	100
5.2.1	Design	100
5.2.2	Databron	100
5.2.3	Cohort definities	100
5.2.4	Uitkomsten	101
5.2.5	Co-variaten	101
5.2.6	Analyse	101
5.3	Resultaten	103
5.3.1	Karakteristieken cohorten	103
5.3.2	Aantal vermijdbare en aantal vermeden geneesmiddel-gerelateerde opnames	106
5.4	Discussie & Conclusie	107
5.4.1	Beperkingen van dit onderzoek	108
5.4.2	Conclusies	109
5.4.3	Aanbevelingen	109

Hoofdstuk 6: Antwoorden op gestelde vragen	110
6.1 Geneesmiddel-gerelateerde ziekenhuisopnames	110
6.1.1 Wat is het aantal geneesmiddel-gerelateerde ziekenhuisopnames in de periode 2009 tot en met 2013?	110
6.1.2 Hoe verhoudt een eventuele verandering zich tot de aantallen uit de voorgaande rapporten?	111
6.2 Onderliggende oorzaken van vermijdbare opnames.....	111
6.2.1 Wat zijn de onderliggende oorzaken van vermijdbare geneesmiddel-gerelateerde ziekenhuisopnames?	111
6.2.2 Hoe verhouden deze oorzaken zich tot de onderliggende oorzaken uit het AZ-rapport?	113
6.3 Mate van opvolging van HARM-Wrestling aanbevelingen	114
6.3.1 In welke mate zijn de aanbevelingen uit het HW-RAPPORT tussen 2009 en 2014 opgevolgd?	114
6.3.2 Welke aanbevelingen betreft dit?	114
6.3.3 Tot welke resultaten hebben de opgevolgde aanbevelingen geleid?.....	115
6.4 Mate van opvolging van Acute ziekenhuisopnames aanbevelingen	115
6.4.1 In welke mate zijn de aanbevelingen uit het AZ-RAPPORT opgevolgd?	116
6.4.2 Welke aanbevelingen betreft dit?	116
6.4.3 Tot welke resultaten hebben de opgevolgde aanbevelingen geleid?	118
6.5 Nieuwe aanbevelingen ter bevordering van de medicatieveiligheid	119
6.5.1 Kunnen er andere aanbevelingen worden gedaan om de medicatieveiligheid verder te bevorderen?	119
6.5.2 Tot wie zijn deze aanbevelingen gericht?	122
6.6 Maagzuurremmers	123
6.6.1 In welke mate zijn aanbevelingen uit voorgaande onderzoeken in relatie tot niet-gebruik van maagzuurremmers opgevolgd?	123
6.6.2 Heeft dit geleid tot toe-/afname van potentieel vermijdbare ziekenhuisopnames m.b.t. maagzuurremmers tussen 2010 en 2014?	123
6.6.3 Redenen voor het niet opvolgen van een of meerdere aanbevelingen m.b.t. maagzuurremmers	125
Referenties	126

PROJECTMEDEWERKERS

Projectleider

Prof. Dr. Miriam CJM Sturkenboom, apotheker, epidemioloog, Erasmus MC

Project management

Ir. Ann M Vanrolleghem, Erasmus MC

Principal investigators deelonderzoeken

Prof. Dr. Patricia MLA van den Bemt, Ziekenhuisapotheker, Klinisch farmacoloog, Epidemioloog, Erasmus MC

Prof. Dr. Peter AGM de Smet, Apotheker, Klinisch farmacoloog, Radboud UMC, KNMP

Dr. Karin Hek, Biomedisch wetenschapper, NIVEL

Prof. Dr. Miriam CJM Sturkenboom, Apotheker, Epidemioloog, Erasmus MC

Projectmedewerkers

Deelonderzoek hoofdstuk 2:

Drs. Fouzia Lghoul-Oulad Saïd, Apotheker, Erasmus MC

Drs. Christel E Hoeve, Farmaceutisch Wetenschapper, Erasmus MC

Dr. Martina Teichert, Apotheker, Epidemioloog, Radboud UMC Nijmegen

Dr. Ingrid Leal, Epidemioloog, Erasmus MC

Dr. Margreet F Warlé-van Herwaarden, Apotheker, Apotheek Groesbeek

Dr. Aafke Koffeman, Huisarts, Specialist ouderengeneeskunde i.o., SBOH

Dr. Frans Dekker, Huisarts, Huisartsenpraktijk Molentocht

Prof. Dr. Miriam CJM Sturkenboom, Apotheker, Epidemioloog, Erasmus MC

Prof. Dr. Patricia MLA van den Bemt, Ziekenhuisapotheker, Klinisch farmacoloog, Epidemioloog, Erasmus MC

Prof. Dr. Peter AGM de Smet, Apotheker, Klinisch farmacoloog, Radboud UMC, KNMP

Deelonderzoek hoofdstuk 3:

Drs. Fouzia Lghoul-Oulad Saïd, Apotheker, Erasmus MC

Dr. Margreet F Warlé-van Herwaarden, Apotheker, Apotheek Groesbeek

Dr. Vera E Valkhoff, MDL-arts i.o., Epidemioloog, Erasmus MC

Dr. Sandra de Bie, Internist-Klinisch Farmacoloog i.o., Epidemioloog, Erasmus MC

Drs. Jelmer Alisma, Internist – Acute Geneeskunde, Erasmus MC

Prof. Dr. Bruno HCh Stricker, Epidemioloog, Erasmus MC

Ir. Mees Mosseveld, System Developer, Erasmus MC

Annemarie Janse, Manager Operations, PHARMO

Linda Hartsink-Meijer, Coördinator Datalogistiek, PHARMO

Drs. Huub M.P.M. Straatman, Data-analist, Statisticus, PHARMO

Huub van der Linden, Business Unit Manager, PHARMO

Rients van Wijngaarden, Senior Data Scientist, PHARMO

Hans van Luipen, Security Officer, PHARMO

Prof. Dr. Peter AGM de Smet, Apotheker, Klinisch farmacoloog, Radboud UMC, KNMP

Prof. Dr. Miriam CJM Sturkenboom, Apotheker, Epidemioloog, Erasmus MC

Prof. Dr. Patricia MLA van den Bemt, Ziekenhuisapotheker, Klinisch farmacoloog, Epidemioloog, Erasmus MC

Deelonderzoek hoofdstuk 4:

Dr. Karin Hek, Biomedisch wetenschapper, NIVEL

Dr. Linda E Flinterman, Epidemioloog, NIVEL

Dr. Ir. Joke C Korevaar, Epidemioloog, Programmaleider Huisartsgeneeskundige zorg, NIVEL

Dr.ir. Liset van Dijk, Socioloog, Programmaleider Farmaceutische zorg, NIVEL

Deelonderzoek hoofdstuk 5:

Drs. Fouzia Lghoul-Oulad Saïd, Apotheker, Erasmus MC

Drs. Christel E Hoeve, Farmaceutisch Wetenschapper, Erasmus MC

Swabra Nakato, Statisticus, Erasmus MC

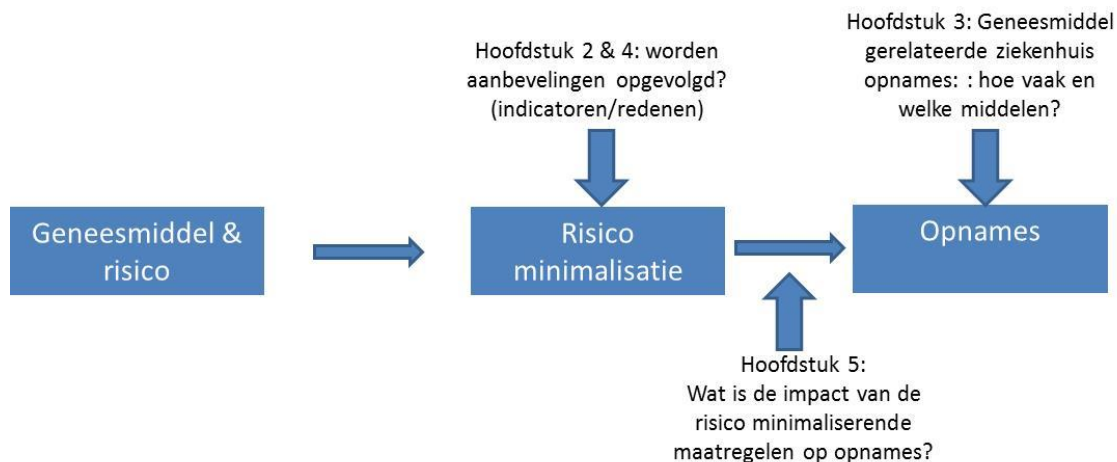
Maria de Ridder, Statisticus, Erasmus MC

Prof. Dr. Miriam CJM Sturkenboom, apotheker, epidemioloog, Erasmus MC

BELEIDSMATIGE SAMENVATTING VM-ONDERZOEK

Deze beleidsmatige samenvatting van het Vervolgonderzoek Medicatieveiligheid (VM-onderzoek) beschrijft de resultaten en conclusies van het onderzoek alsmede de aanbevelingen gericht op de overheid (het Ministerie van Volksgezondheid, Welzijn en Sport), op zorgverleners en/of hun organisaties en op zorgverzekeraars. Aangezien het VM-onderzoek niet op zichzelf staat, maar een vervolg is op eerdere onderzoeken, zijn ook de bevindingen en conclusies uit de voorafgaande rapporten hierbij meegenomen. Het doel van deze serie van onderzoeken is meer inzicht te krijgen in medicatieveiligheid in Nederland en aanbevelingen te doen voor verbeteringen hiervan.

Het Ministerie van Volksgezondheid, Welzijn en Sport (VWS) heeft naar aanleiding van eerdere onderzoeken zes onderzoeksvragen opgesteld. Deze onderzoeksvragen zijn door de onderzoekers onderverdeeld in vier deelonderzoeken, die in Figuur 1 in context worden geplaatst.



Figuur 1: Samenhang deelonderzoeken in de context van het gegeven dat elk geneesmiddel risico's met zich meebrengt, en dat de HARM-WRESTLING aanbevelingen proberen middels specifieke risico-minimaliserende maatregelen deze te reduceren.

Op basis van eerder onderzoek (HARM, IPCI) zijn in 2009 Harm-Wrestling aanbevelingen gemaakt die tot doel hadden om voor risico groepen van geneesmiddelgebruikers, maatregelen te adviseren die zouden leiden tot risico reductie. Dit onderzoek over de periode 2009-2014 laat zien dat nog steeds lang niet alle aanbevelingen uit het Harm Wrestling (HW) rapport goed worden geïmplementeerd in de huisartsenpraktijk en in de apotheek. Hoewel sommige indicatoren verbeteringen laten zien, zijn vooral aanbevelingen rond het monitoren van elektrolyten nog voor verbetering vatbaar. Er blijken geen eenduidige redenen te zijn voor het al dan niet opvolgen van aanbevelingen door de zorgverleners (hoofdstuk 4). De meeste aanbevelingen zijn één op één opgenomen in relevante zorgstandaarden, dus daar ligt geen verklaring. De projectgroep vindt dan ook dat goede implementatie nog steeds hoog op de agenda dient te staan. Een voorbeeld van een succesvolle interventie is de introductie van medisch farmaceutische beslisregels (MFBs). Het succes dat wordt gezien bij het voorschrijven van maagbeschermende medicatie bij NSAIDs lijkt gerelateerd aan de introductie van deze MFBs. De projectgroep beveelt daarom aan deze beslisregels meer in te gaan zetten of in elk geval de inzet ervan verder te exploreren.

Uit hoofdstuk 3 blijkt dat op populatieniveau (alle gebruikers van geneesmiddelen) nog steeds dezelfde middelen als tien jaar geleden aanleiding geven tot potentieel vermijdbare ziekenhuisopnames. Het absolute aantal potentieel vermijdbare ziekenhuisopnames stijgt in Nederland doordat geneesmiddel gerelateerde ziekenhuisopnames vooral plaatsvinden bij de 65 plussers, waarvan we er steeds meer krijgen. Deze groep gebruikt de meeste geneesmiddelen en is kwetsbaarder, tevens is de vermijdbaarheid het grootste. De projectgroep concludeert dat het absolute aantal opnames moeilijk te reduceren zal zijn zonder stevige interventies. Deze zouden vooral gericht moeten zijn op die middelen die in absolute zin de meeste schade veroorzaken dit zijn vooral de benzodiazepines, opioïden, antistollingsmiddelen, NSAIDs en medicatie voor het

hartvaatstelsel. Voor de meeste van de meest frequente vermijdbare geneesmiddel-gerelateerde ziekenhuisopnames bestaan al HW aanbevelingen bestaan. Op basis van de gegevens in hoofdstuk 3, zou het wenselijk zijn de aanbevelingen aan te scherpen/bij te stellen/uit te breiden voor een aantal specifieke geneesmiddelgroepen. Op basis van de bevindingen in hoofdstuk 5 zou tevens overwogen moeten worden of de groepen waarover aanbevelingen worden gedaan uitgebreid moeten worden, aangezien de risico populaties waarop ze nu betrekking hebben soms heel klein zijn.

Het is belangrijk te beseffen dat zelfs een perfecte implementatie van de risico reducerende maatregelen niet zal leiden tot het volledig verdwijnen van geneesmiddel-gerelateerde ziekenhuisopnames, louter omdat niet alles vermijdbaar is en de preventieve maatregelen geen 100% effectiviteit hebben. Dit blijkt ook uit hoofdstuk 5 waar is getracht te schatten hoeveel geneesmiddel-gerelateerde opnames we zouden kunnen verwachten in 2015 in Nederland, en welk deel/aantal daarvan nog voorkomen zou kunnen worden als de aanbevelingen strikt zouden worden opgevolgd. De projectgroep beveelt aan om in eerste instantie interventies in te zetten voor de middelen en groepen waarbij het absolute risico het hoogste is, net als het percentage vermijdbaarheid.

Hieronder zullen we per hoofdstuk de specifieke VM aanbevelingen geven.

Hoofdstuk 1: Eerdere onderzoeken en rapporten

Hoofdstuk 1 van dit rapport beschrijft welke eerdere onderzoeken zijn uitgevoerd en welke eerdere rapporten hierover zijn verschenen;

Het rapport over het IPCI onderzoek uit 2006 [hierna afgekort tot IPCI-Rapport]¹

Het rapport over de HARM onderzoek eveneens uit 2006 [hierna afgekort tot HARM-Rapport]^{2, 3}

Het HARM-Wrestling Rapport uit 2009 [hierna afgekort tot HW-Rapport]^{4, 5}

Het onderzoeksrapport "Het kan nog steeds beter: acute ziekenhuisopnames die mogelijk zijn gerelateerd aan geneesmiddelbijwerkingen" uit 2012 [hierna afgekort tot AZ-Rapport]^{6, 7}

Uit deze eerdere onderzoeken bleek dat jaarlijks duizenden geneesmiddel-gerelateerde opnames in Nederlandse ziekenhuizen plaatsvonden die mogelijk vermijdbaar waren. In het IPCI onderzoek werd gevonden dat 5.1% van alle acute ziekenhuisopnames waarschijnlijk tot zeker het gevolg van een geneesmiddelbijwerking waren en dat 29% van deze opnames potentieel vermijdbaar waren. Dit kwam naar schatting neer op jaarlijks 10.000 mogelijk vermijdbare opnames¹.

Vervolgens kwam uit het HARM onderzoek naar voren dat zelfs 46% van de mogelijk tot waarschijnlijk geneesmiddel-gerelateerde ziekenhuisopnames als potentieel vermijdbaar konden worden beoordeeld. Extrapolatie hiervan naar Nederland resulteerde in 16.000 potentieel vermijdbare geneesmiddel-gerelateerde ziekenhuisopnames op jaarbasis^{2, 3}.

Een opvallende bevinding in beide onderzoeken was dat deze mogelijk vermijdbare opnames in substantiële mate werden toegeschreven aan een beperkt aantal soorten bijwerkingen van een beperkt aantal welbekende "oude" geneesmiddelgroepen. Dit was voor het Ministerie van VWS aanleiding om een multidisciplinaire expertgroep in te stellen die als opdracht kreeg om op basis van de twee onderzoeken en verdere wetenschappelijke literatuur een advies uit te brengen over concrete interventies, die op korte termijn tot meetbare verbeteringen zouden kunnen leiden bij de extramurale toepassing van genoemde geneesmiddelgroepen. Het eindrapport van de expertgroep verscheen in 2009 als het HW-Rapport⁴ waarvan later ook een enigszins aangepaste Engelse versie uitkwam⁵. Dit rapport bestond uit 6 algemene aanbevelingen die de medicatieveiligheid konden bevorderen en 34 geneesmiddel-specifieke aanbevelingen. In het HW-rapport werd onder meer aanbevolen om de mate waarin de aanbevelingen van het rapport zouden worden opgevolgd structureel te monitoren. Een concreet voorstel hiervoor werd in september 2009 bij het Ministerie van VWS ingediend door een samenwerkingsverband van de Erasmus MC (Rotterdam), de Radboud Universiteit Nijmegen, het PHARMO Instituut (Utrecht) en de Stichting Farmaceutische Kengetallen (Den Haag). Dit resulteerde in een tweedelig onderzoek gerapporteerd in het AZ-Rapport⁶. In het eerste deel van het onderzoek werd de mate van opvolging van een aantal HW aanbevelingen

door huisartsen en apothekers vastgesteld. Hieruit bleek dat meer dan de helft van de indicatoren voor de mate van opvolging nog een matig tot groot verbeteringspotentieel aan het einde van de meetperiode (2010).

In het tweede deel van het AZ-onderzoek werd met behulp van een specifiek hiervoor ontwikkelde methode, de *Quick Assessment of Drug-Related Admissions over Time* (QUADRAT) methode, op een efficiënte manier een schatting gemaakt van het aantal geneesmiddel-gerelateerde ziekenhuisopnames en hun potentiële vermijdbaarheid. Uit dit onderzoek bleek dat er tussen 2005 en 2008 een dalende trend in het aantal geneesmiddel-gerelateerde ziekenhuisopnames in Nederland was (2005: 4,65% (95% Betrouwbaarheidsinterval (BI): 4,47%-4,83%) en 2008: 3,91% (95%BI: 3,75%-4,08%)). Echter, variabiliteit tussen beoordelaars en de beperkte steekproef grootte zorgde ervoor dat de resultaten met enige voorzichtigheid geïnterpreteerd moesten worden. Volgens het AZ onderzoek waren er in Nederland 8.000 resp. 7.000 geneesmiddel-gerelateerde ziekenhuisopnames in 2005 en 2008, mogelijk vermijdbaar⁶.

Hoofdstuk 2: VM-Deelonderzoek naar kwaliteitsindicatoren:

het opvolgen van eerdere aanbevelingen door huisartsen en openbaar apothekers

Hoofdstuk 2 beschrijft de mate waarin huisartsen en openbaar apothekers in de jaren 2009 tot en met 2014 hebben gehandeld overeenkomstig de HW-aanbevelingen uit 2009. Hiertoe is gebruik gemaakt van bestaande databases (IPCI en SFK) waarin gegevens over het handelen van huisartsen respectievelijk openbaar apothekers routinematig door de tijd heen worden verzameld. Alle indicatoren van de HW-aanbevelingen zijn opnieuw geëvalueerd op meetbaarheid en waar nodig aangepast t.o.v. het eerdere AZ-onderzoek. Bij iedere meetbare indicator is een schatting gemaakt welke mogelijkheden tot verdere verbetering er nog bestonden in 2014 (het laatste meetjaar)ⁱ.

Van de 57 indicatoren die meetbaar waren met behulp van de huisartsendatabase leken de mogelijkheden tot verdere verbetering na 2014 gering bij 23 indicatoren, matig bij 13 indicatoren en groot bij 21 indicatorenⁱⁱ. De laatste groep betrof het bepalen van de nierfunctie en/of elektrolytconcentraties (12x), het voorkómen van valincidenten door herevaluatie van een behandeling met psychofarmaca (4x), bepaalde gastro-intestinale en cardiovasculaire risico's van NSAIDs (3x) en het voorkómen van botbreuken t.g.v. corticosteroïdgebruik (2x).

Van de 29 indicatoren die meetbaar waren met behulp van de apothekersdatabase leken de mogelijkheden tot verdere verbetering gering bij 21 indicatoren, matig bij 6 indicatoren en groot bij 2 indicatoren. De laatste twee hadden betrekking op bepaalde gastro-intestinale en cardiovasculaire risico's van NSAIDs.

De resultaten zijn vergeleken met de bevindingen van een vorig onderzoek (het AZ-Rapport uit 2012). Hierin werd voor 8 van 32 huisartsindicatoren ingeschat dat de mogelijkheden tot verbetering na 2010 groot waren. Uit ons nieuwe onderzoek blijkt dat slechts 1 van deze 8 indicatoren tussen 2009 en 2014 daadwerkelijk is verbeterd.

Dit deelonderzoek heeft zich uitsluitend gericht op geneesmiddel-specifieke aanbevelingen. In het oorspronkelijke HARM-Wrestling rapport werden echter ook algemene aanbevelingen gedaan, waarvan de meeste ook nu nog belangrijk lijken. Een relevante ontwikkeling m.b.t. HW-aanbeveling 3ⁱⁱⁱ is de "Handreiking Verantwoordelijkheidsverdeling bij samenwerking in de zorg" die de KNMG in 2010 heeft uitgebracht en die ook door

ⁱ Het is niet zinvol om veel aandacht te geven aan indicatoren waar de mogelijkheden tot verdere verbetering gering zijn.

ⁱⁱ Zie pagina 20 voor de specificaties van de gradaties gering, matig en groot.

ⁱⁱⁱ HW-aanbeveling 3: Wanneer een oudere patiënt tenminste 5 geneesmiddelen chronisch gebruikt en deze geneesmiddelen door verschillende behandelaren worden voorgeschreven, spreken deze behandelaren onderling af wie als hoofdbehandelaar de regiefunctie over de farmacotherapie heeft. Zij leggen dit vast in hun computersysteem en communiceren dit naar degene(n) die de geneesmiddelen aflevert/afleveren.

verscheidene andere gezondheidszorgorganisaties is onderschreven⁸. Het is wenselijk dat de implementatie en effecten van deze Handreiking nader worden onderzocht.

VM-Aanbevelingen Hoofdstuk 2

Aanbeveling VM-01

De overheid, organisaties van zorgverleners en zorgverzekeraars moeten bevorderen dat zorggegevens die volgens dit VM-Rapport nodig zijn om te beoordelen of een patiënt een verhoogd risico loopt op een geneesmiddel-gerelateerde ziekenhuisopname systematischer in de praktijk worden verzameld, vastgelegd, toegepast en gedeeld met de andere zorgverleners die rechtstreeks bij de farmacotherapie van de patiënt in kwestie zijn betrokken. Het verdient aanbeveling om hiervoor een multidisciplinaire werkgroep in te stellen.

Aanbeveling VM-01 geldt in het bijzonder voor:

- De reden om een therapie met meer dan één ontstollingsmiddel te initiëren.
- De reden om een therapie voor doseringscontrole.
- De laboratoriumuitslagen m.b.t. nierfunctie en elektrolytconcentraties (kalium en natrium) van potentiële risicopatiënten.

Aanbeveling VM-02

De overheid, organisaties van zorgverleners en zorgverzekeraars moeten eveneens bevorderen dat de zorggegevens zoals bedoeld in Aanbeveling VM-01 in geanonimiseerde vorm worden doorgegeven t.b.v. bestaande gegevensverzamelingen inzake het handelen van artsen en apothekers die extramurale zorg verlenen (zoals IPCI en SFK).

Aanbeveling VM-03

De overheid moet een overleggroep inrichten over de verdere verbetering van de medicatieveiligheid op de (middel)lange termijn.

Aanbeveling VM-04

De overheid en/of zorgverzekeraars moeten nader onderzoek laten doen naar de implementatie en effectiviteit van de "Handreiking Verantwoordelijkheidsverdeling bij samenwerking in de zorg" die de KNMG in 2010 heeft uitgebracht.

Hoofdstuk 3: Voórkomen en potentiële vermijdbaarheid van ziekenhuisopnames die mogelijkermogelijk gerelateerd zijn

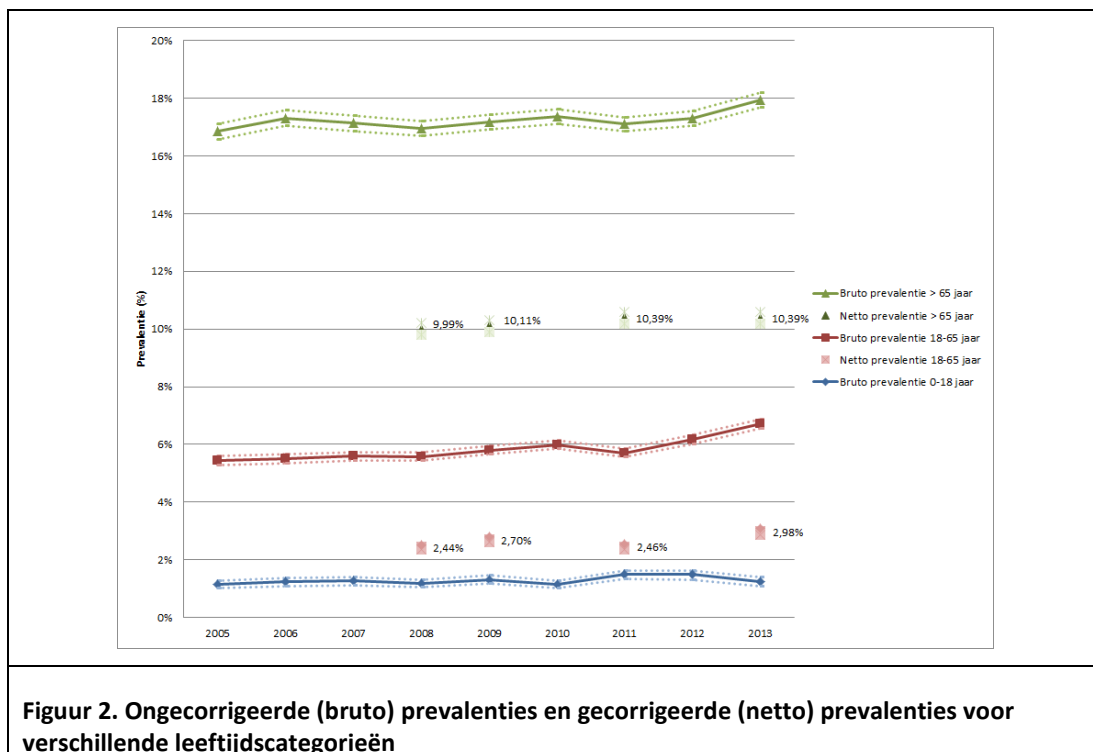
In **Hoofdstuk 3** wordt beschreven hoe vaak acute ziekenhuisopnames in 2008, 2009, 2011 en 2013 mogelijkermogelijk werden veroorzaakt door één of meer geneesmiddelen. Bovendien is hierbij een inschatting gemaakt of deze opnames mogelijkermogelijk vermeden hadden kunnen worden.

Geautomatiseerde telling en handmatige causaliteitsbeoordeling van geneesmiddel-event combinaties

(bruto en netto prevalenties)

Op basis van een aangepaste triggerlijst van geneesmiddel-event combinaties die potentieel een geneesmiddel-gerelateerde ziekenhuisopname zouden kunnen zijn, werd eerst geautomatiseerd vastgesteld m.b.v. de PHARMO-DHD gekoppelde database (waarin zowel de redenen van ziekenhuisopnames zijn te vinden alsook de geneesmiddelen die door de desbetreffende patiënten zijn gebruikt) hoe vaak geneesmiddel-event combinaties in Nederland voorkwamen in de jaren 2005-2013. Figuur 2 geeft de ongecorrigeerde (bruto) jaarprevalenties en gecorrigeerde (netto) prevalenties weer. Aangezien de gemiddelde leeftijd van opgenomen patiënten steeg van 49,8 jaar in 2006 tot 54,7 jaar in 2013 kon confounding en/of effect modificatie door leeftijd niet worden uitgesloten en werden leeftijdsspecifieke analyses uitgevoerd. Het is immers bekend dat het gebruik van geneesmiddelen en het risico op geneesmiddel-gerelateerde problemen met het klimmen van de jaren toenemen, waardoor ook de kans op geneesmiddel-gerelateerde ziekenhuisopnames groter wordt^{3,9}.

Om de bruto jaarprevalenties te kunnen corrigeren zijn steekproeven van ongeveer 500 opnames per jaar genomen uit de bruto opnames in 2008, 2009, 2011 en 2013. In navolging van het IPCI onderzoek en het AZ-onderzoek is van iedere geselecteerde opname de geanonimiseerde brief opgevraagd, waarmee de patiënt uit het ziekenhuis was ontslagen. Bij iedere brief is vervolgens door tenminste één arts en één apotheker handmatig beoordeeld of de ziekenhuisopname mogelijkerwijze samenhangt met het geneesmiddelengebruik van de patiënt. In totaal werden 1936 opnames hierop beoordeeld. Figuur 2 laat ook zien, welke netto jaarprevalenties dit opleverde voor de leeftijdscategorieën 18-65 jaar en ouder dan 65 jaar. Deze netto prevalenties nemen door de tijd heen minder duidelijk toe dan de bruto jaarprevalenties.



Figuur 2. Ongecorrigeerde (bruto) prevalenties en gecorrigeerde (netto) prevalenties voor verschillende leeftijdscategorieën

Extrapolatie van de resultaten in de leeftijdscategorie ouder dan 65 jaar naar absolute aantallen in heel Nederland liet een relatieve stijging zien van 26,0% in het aantal geneesmiddel-gerelateerde ziekenhuisopnames (van bijna 39.000 in 2008 naar bijna 49.000 in 2013) (zie Hoofdstuk 3). Deze stijging is het meest waarschijnlijk een algemeen

gevolg van de veroudering van de populatie. Het totale aantal acute opnames binnen de groep 65-plussers steeg namelijk eveneens (met 21,2%), waardoor de netto prevalentie (aantal acute geneesmiddel-gerelateerde ziekenhuisopnames / totaal aantal acute opnames) nagenoeg gelijk bleef.

Handmatige beoordeling van potentiële vermijdbaarheid

Bij iedere ziekenhuisopname die werd beoordeeld als geneesmiddel-gerelateerd (d.w.z. mogelijkerwijze veroorzaakt door één of meer van de gebruikte geneesmiddelen) hebben de beoordelende arts en apotheker ook de potentiële vermijdbaarheid van de opname ingeschat. De overall resultaten worden gepresenteerd in onderstaande tabel en vergeleken met de uitkomsten van eerder Nederlands onderzoek.

Tabel 1. Vergelijking van de verschillende Nederlandse onderzoeken naar de netto prevalentie van geneesmiddel gerelateerde ziekenhuisopnames en hun potentiële vermijdbaarheid

Onderzoek	Meetjaar	Netto prevalentie van geneesmiddel-gerelateerde ziekenhuisopnames (%)	Potentiële vermijdbaarheid (%)
IPCI-onderzoek¹⁰	2003	5,1	29,0
HARM-onderzoek²	2003	5,6	46,0
AZ-onderzoek⁶	2005	4,6	20,5
	2008	3,9	18,4 ^{iv}
VM-onderzoek			
>65 jaar	2008	10,0	49,6
	2009	10,1	48,6
	2011	10,4	46,8
	2013	10,4	47,4
18 – 65 jaar	2008	2,4	21,7
	2009	2,7	32,0
	2011	2,5	23,7
	2013	3,0	25,8*

IPCI: *Integrated Primary Care Information*; HARM: *Hospital Admissions Related to Medication*; AZ: Acute ziekenhuisopnames; VM: Vervolgonderzoek Medicatieveiligheid

Uitsplitsing van de VM-resultaten naar leeftijdscategorie (0-18 jarigen; 18-65 jarigen en 65-plussers) laat duidelijk zien dat potentieel vermijdbare geneesmiddel-gerelateerde ziekenhuisopnames zich hoofdzakelijk voordeden bij de 65-plussers. In deze groep werden 366 van 830 geneesmiddel-gerelateerde opnames als potentieel vermijdbaar beoordeeld tegenover 40 van 170 opnames bij de patiënten van 18-65 jaar.

Een relevante bevinding was ook dat 71 ontslagbrieven (samen met de medicatiehistorie) onvoldoende informatie waren om te kunnen beoordelen of de opname mogelijk vermeden had kunnen worden. Summiere brieven waren vooral afkomstig uit de orthopedische chirurgie.

De meest frequente potentieel vermijdbare groepen events voor potentieel vermijdbare ziekenhuisopnames bij 65-plussers worden vermeld in Tabel 2 samen met de belangrijkste typen geneesmiddelen die betrokken waren bij deze opnames. Samen waren deze event categorieën verantwoordelijk voor ruim 90% van de potentieel vermijdbare opnames in de 65-plus groep. Zij komen geheel overeen met de belangrijkste event categorieën in het AZ-onderzoek⁶ en grotendeels met de samengevoegde HARM- en IPCI-resultaten^v. Wat het meest opvalt, is de

^{iv} Deze percentages werden verkregen door strikte toepassing van het oorspronkelijke algoritme van Schumock en Thornton (26). In een bijkomende analyse werd aannemelijk gemaakt dat het percentage potentiële vermijdbaarheid had kunnen stijgen tot 29% wanneer het algoritme minder strikt zou zijn toegepast (zie Appendix 9 in het AZ-rapport). In dit nieuwe VM-onderzoek is een aangepast algoritme gebruikt.

^v Tabel 1 in het HW-Rapport

hoge ranking van de categorieën Fracturen en Duizeligheid/collaps/hypotensie/syncope. Waarschijnlijk zijn fracturen in het VM-onderzoek vaker als potentieel vermijdbaar aangemerkt dan in de eerdere onderzoeken. Dit in navolging van literatuur waarin de toepassing van benzodiazepines bij oudere patiënten ronduit wordt ontraden¹¹. Verder is aannemelijk dat ook syncopes bij gebruikers van cardiovasculaire geneesmiddelen vaker als potentieel vermijdbaar zijn beoordeeld in aansluiting op het recente inzicht dat ziekenhuisopnames vanwege een syncope vaker aan deze middelen gerelateerd zijn dan voorheen werd aangenomen¹².

Tabel 2. Potentieel vermijdbare geneesmiddel-gerelateerde events bij 65-plussers en de belangrijkste typen geneesmiddelen die hiermee in verband zijn gebracht^{vi}

Ziektecategorie	Mogelijk causaal (n)	Potentieel vermijdbaar (n)	Cumulatief	Belangrijkste geneesmiddelen
Fracturen	148	110		Benzodiazepinen (96), antidepressiva (16), bloeddrukverlagende middelen (12), opioïden (10), antipsychotica (8)
Duizeligheid/collaps/hypotensie/syncope	155	64	174 (48%)	Bloeddrukverlagende middelen (127), digoxine (7), benzodiazepinen (6)
Gastro-intestinale (GI) complicatie/bloeding	114	49	223 (61%)	TARs (32), VKAs (17), NSAIDs (13)
Elektrolytstoornissen / nierfunctiestoornissen	52	32	255 (70%)	Kaliumsparende middelen (17), Lisdiuretica (13), thiazidediuretica (13), RAS-remmers (10)
Bloeding (buiten GI-stelsel)	105	27	282 (77%)	TARs (16), VKAs (14)
Hyper of hypoglykemie	21	21	303 (83%)	Sulfonylureumderivaten (14), insulinen (7)
Ileus/obstipatie	33	17	320 (87%)	Opioïden (11), dihydropyridinederivaten (5), ijzerpreparaten (4),
Hartfalen	32	14	334 (91%)	NSAIDs (9)
Totaal	769	366		

RAS= Renine-Angiotensine Systeem; TAR=Trombocytenaggregatieremmer; VKA=Vitamine K-antagonisten; GI=Gastro-intestinaal; NSAID= Niet-steroïde anti-inflammatoire (ontstekingsremmende) geneesmiddelen

De beoordelaars konden per ziekenhuisopname meer dan één reden voor potentiële vermijdbaarheid opgeven. In totaal identificeerden zij 558 redenen waarom zij 366 geneesmiddel-gerelateerde ziekenhuisopnames van 65-plussers als potentieel vermijdbaar hadden geclassificeerd (Tabel 3). Hieruit blijkt dat er regelmatig meer dan één reden bestond om de opname als potentieel vermijdbaar aan te merken (bijv. een dubbele bijwerking bij een hoog bejaarde patiënt).

Bij de helft van de redenen (283 = 50,7%) was onvoldoende rekening gehouden met de individuele kenmerken/bijzonderheden van de patiënt in kwestie (leeftijd, gewicht, ziektestadium, conditie, eerdere reactie op het geneesmiddel). Bij een derde van de redenen (189 = 33,9%) waren onvoldoende maatregelen genomen (zoals toevoeging van een beschermend geneesmiddel of zorgvuldige monitoring van de patiënt). Een achtste van de

^{vi} Wanneer de beoordelaars een event met meer dan één geneesmiddel in verband brachten zijn al deze geneesmiddelen meegenomen. Geneesmiddelen/geneesmiddelgroepen worden in deze kolom alleen gespecificeerd wanneer zij tenminste 4x met het desbetreffende event waren geassocieerd

redenen (68 = 12,2%) betrof een combinatie van geneesmiddelen met dezelfde bijwerking (bijv. sederend, anticholinerg, obstiperend) of een ander ongewenste geneesmiddeleninteractie.

Tabel 3. Redenen van potentiële vermijdbaarheid in de leeftijdscategorie 65 jaar en ouder^{vii}

Reden van potentiële vermijdbaarheid	Frequentie (n)	Cumulatief Percentage (%)
Geen rekening gehouden met leeftijd, gewicht of ziektestadium van patiënt bij de dosering, toedieningsweg of doseringsfrequentie van het geneesmiddel	171	30,6%
Onvoldoende maatregelen^{viii}	148	57,2%
Geneesmiddel ongeschikt voor conditie van patiënt	73	70,2%
Monitoring nodig maar niet uitgevoerd	41	77,6%
Sprake van dubbele bijwerking	40	84,8%
Eerdere allergische reactie of niet acceptabele bijwerking	39	91,8%
Niet acceptabele interactie van geneesmiddelen	28	96,8%
Overige	18	100,0%

De redenen waarom geneesmiddel-gerelateerde ziekenhuisopnames van 65-plussers potentieel vermijdbaar werden bevonden zijn nader geanalyseerd per event categorie (zie Tabel 26 in paragraaf 3.3.13). Hierbij is telkens één reden per event geselecteerd op grond van de opmerkingen die de beoordelaars als vrije tekst aan hun beoordeling hadden toegevoegd.

Op de eerste plaats blijkt hieruit hoe belangrijk het is om bij een behandeling met risicovolle geneesmiddelen voldoende rekening te houden met de kenmerken en bijzonderheden van de individuele patiënt (leeftijd, gewicht, ziektestadium, conditie; eerdere reactie op het geneesmiddel, contra-indicatie; interactie met gelijktijdig gebruikte andere geneesmiddelen incl. de kans op een dubbele bijwerking). Op de tweede plaats zijn bij bepaalde event categorieën ook meer specifieke aandachtspunten van belang (zie voor een specificatie Aanbeveling VM-08 hieronder).

Een belangrijke algemene afweging bij kwetsbare oudere gebruikers van chronische geneesmiddelen betreft de vraag in hoeverre ieder gebruikt middel moet worden gecontinueerd. De optie om een of meer geneesmiddelen te staken (*deprescribing*) omdat het verwachte voordeel niet langer opweegt tegen de mogelijke risico's moet zeker m.b.t. risicovolle geneesmiddelen zorgvuldig worden overwogen^{13,14}.

Er is ook onderzocht in hoeverre de HW-aanbevelingen uit 2009 reeds voorzien in het aanpakken van de problemen. Dit bleek vaker wel het geval te zijn (225x) dan niet (112x). Met andere woorden, het komt in de eerste plaats aan op het (blijven) implementeren van de oorspronkelijke HW-aanbevelingen. Een sprekend voorbeeld betreft het verhoogd risico van oudere gebruikers van psychofarmaca op valincidenten, waardoor zij een verhoogde kans lopen op een acute ziekenhuisopname t.g.v. een fractuur. De epidemiologie, risicofactoren en preventie van zulke valincidenten zijn reeds samengevat in een richtlijn van de Nederlandse Vereniging voor Klinische Geriatrie uit 2004¹⁵ en er is reeds aangekondigd dat een herziene versie hiervan in 2017 zal verschijnen. Een praktische website met concrete hulpmiddelen voor het herkennen en voorkómen van valrisico's is eveneens beschikbaar¹⁶. Hier is het ontwikkelen van nieuwe HW-aanbevelingen of hulpmiddelen niet langer nodig en komt het thans aan op een adequate implementatie van de praktische instrumenten dat reeds voorhanden is.

^{vii} De beoordelaars konden per ziekenhuisopname meer van één reden voor potentiële vermijdbaarheid aanvinken

^{viii} Dit betrof bijvoorbeeld het ontbreken van een beschermend geneesmiddel (zoals een maagzuurremmer bij NSAIDs en TARs of een laxans bij opioïden)

Dit betekent echter niet dat geen nieuwe HW-aanbevelingen nodig zijn. De hoge ranking van de event categorie Duizeligheid/collaps/hypotensie/syncope in Tabel 2 vraagt wel degelijk om het ontwikkelen van een of meer aanbevelingen op dit gebied. Uit een recent onderzoek blijkt dat een hoge leeftijd een relevante risicofactor vormt voor het optreden van geneesmiddel-gerelateerde syncopes¹². De resultaten doen vermoeden dat ook het combineren van geneesmiddelen met een bloeddrukverlagende werking een rol kan spelen. Nader onderzoek zal echter moeten uitwijzen met welke risicofactoren het meeste rekening moet worden gehouden.

Ook de gebruikersproblemen van bepaalde patiënten die worden behandeld met een insuline en/of sulfonyleuremderivaat verdienen extra aandacht, wanneer hierdoor een beduidend risico op hypoglykemie of hyperglykemie ontstaat.

VM-Aanbevelingen Hoofdstuk 3

Aanbeveling VM-05

Overheid, zorgverleners en zorgverzekeraars moeten actief bevorderen dat de lay-out van ontslagbrieven wordt aangepast, zodat de belangrijkste bevindingen van de specialist in een zogenaamde black box aan het begin worden weergegeven.

Aanbeveling VM-06

De algemene aanbeveling om voldoende aandacht te geven aan patiënten met een beduidend risico op een geneesmiddel-gerelateerde ziekenhuisopname geldt in het bijzonder wanneer er meer dan één reden is waarom zij dit risico lopen.

Aanbeveling VM-07

Een behandeling met een of meer risicovolle geneesmiddelen moet voldoende worden afgestemd op de kenmerken en bijzonderheden van de individuele patiënt (leeftijd, gewicht, ziektestadium, conditie, eerdere reactie op het geneesmiddel, contra-indicatie, interactie met een gelijktijdig gebruikt ander geneesmiddel). Voor zover dit nog onvoldoende aan bod komt in de opleiding en nascholing van artsen en apothekers alsook in de computerprogramma's die hun dagelijkse praktijk ondersteunen (medicatiebewaking, medisch-farmaceutische beslis-regels, hulpmiddelen voor voorlichting aan en communicatie met de patiënt) dient dit alsnog te worden verbeterd.

Aanbeveling VM-08

De Harmwrestling (HW)-aanbevelingen zijn een flink aantal jaren geleden geformuleerd. Het verdient daarom aanbeveling om aan de hand van de nadien verschenen wetenschappelijke en professionele literatuur te toetsen of de oorspronkelijke aanbevelingen inmiddels moeten worden bijgesteld.

Aanbeveling VM-09

Het verdient aanbeveling om te (laten) onderzoeken in hoeverre het beschikbare instrumentarium voor de preventie van valincidenten bij ouderen in de praktijk wordt toegepast en om de verdere implementatie daarvan zo nodig te stimuleren.

Aanbeveling VM-10

Het verdient aanbeveling om patiënten met een beduidend risico op elektrolytstoornissen/nierinsufficiëntie, duizeligheid/ collaps/hypotensie/syncope zorgvuldig te monitoren, zeker wanneer bijkomende omstandigheden (braken, diarree, gastro-enteritis, dehydratie) daartoe aanleiding geven. Bij potentiële risicopatiënten moeten de laboratoriumuitslagen m.b.t. nierfunctie en elektrolytconcentraties (kalium, natrium) systematisch worden verzameld, vastgelegd, toegepast en gedeeld met de andere zorgverleners die rechtstreeks bij de farmacotherapie

van de patiënt in kwestie zijn betrokken (vgl. aanbevelingen VM-01 en VM-02 hierboven). Voor zover dit nog nodig mocht zijn, moeten hiervoor medisch-farmaceutische beslisregels worden ontwikkeld en/of geïmplementeerd.

Aanbeveling VM-11

Het verdient aanbeveling om bij patiënten met een beduidend risico op gastro-intestinale complicaties (t.g.v. ontstollingsmiddelen en/of NSAIDs), fracturen (t.g.v. corticosteroiden) of ileus/obstipatie (t.g.v. opioïden) zo mogelijk een beschermend geneesmiddel toe te voegen. Voor zover dit nodig mocht zijn, moeten de medisch-farmaceutische beslisregels die hiervoor zijn ontwikkeld verder worden geïmplementeerd.

Aanbeveling VM-12

De algemene aanbeveling om ontstollingsmiddelen zoveel mogelijk op strikte indicatiestelling voor te schrijven en af te leveren, wanneer zij een beduidend risico geven op gastro-intestinale complicaties of bloedingen buiten het maag-darmkanaal geldt in het bijzonder voor combinaties van verschillende ontstollingsmiddelen (vgl. aanbeveling 7 in het oorspronkelijke HW-rapport). Voor zover dit nog nodig is, moet de medisch-farmaceutische beslisregel die hiervoor is ontwikkeld verder worden geïmplementeerd^{ix}.

Aanbeveling VM-13

Het verdient aanbeveling dat overheid, zorgverleners en/of zorgverzekeraars een actieplan (laten) opstellen en uitvoeren om het optreden van gebruikersproblemen bij patiënten die worden behandeld met een insuline en/of sulfonyleureumderivaat terug te dringen. Voor zover nodig moet vooraf nader onderzoek plaatsvinden naar de belangrijkste risicofactoren die kunnen leiden tot gebruikersproblemen en de daaruit voortvloeiende ontregelingen van de diabetescontrole.

Aanbeveling VM-14

Wanneer individuele zorgverleners welbewust afwijken van bestaande HW-aanbevelingen moet de reden daarvan worden vastgelegd en gedeeld met de andere zorgverleners die rechtstreeks bij de farmacotherapie van de patiënt in kwestie zijn betrokken. Het bevorderen van zulke vastleggingen kan voorschrijvers meer bewust maken van de risico's die bepaalde geneesmiddelen met zich meebrengen.

Aanbeveling VM-15

Nader wetenschappelijk onderzoek naar en (post)academisch onderwijs in de mogelijkheden en grenzen van *deprescribing* bij kwetsbare oudere geneesmiddelgebruikers moeten krachtig worden gestimuleerd. Dit geldt in het bijzonder voor de toepassing van antihypertensiva bij kwetsbare oudere geneesmiddelgebruikers.

Hoofdstuk 4: Waarom volgen huisartsen bepaalde aanbevelingen wel of niet op

In **Hoofdstuk 4** wordt nagegaan waarom huisartsen bepaalde HARM-Wrestling (HW) aanbevelingen wel of niet opvolgen. Het betreft de volgende aanbevelingen:

- Maagbescherming bij het voorschrijven van een NSAID;
- Maagbescherming bij het voorschrijven van laag gedoseerd acetylsalicylzuur (LDASA)
- Het doen van een bloedbepaling voor de start van een kaliumverliezend diureticum;
- Het doen van een bloedbepaling na de start van een kaliumverliezend diureticum;
- Het voorschrijven van een laxans bij het starten met een behandeling met opioïden;

^{ix} Een beslisregel hiervoor wordt al gebruikt door bepaalde apotheekketens en apotheekformules.

- Evaluatie van de behandeling na start van een benzodiazepine.

Er was een substantiële variatie tussen huisartsenpraktijken in de mate waarin deze zes aanbevelingen werden opgevolgd. Er bleek geen samenhang te zijn tussen het opvolgen van de verschillende aanbevelingen: een arts die de ene aanbeveling goed opvolgt doet dan niet noodzakelijker wijze ook bij een andere aanbeveling. Dit komt overeen met de resultaten van eerder onderzoek naar opvolgen van richtlijnen^{17,18}. Er bestond evenmin een verband tussen de mate van opvolgen en de kwaliteit van registratie, gebruik van het elektronisch voorschrijfsysteem, samenwerking met de apotheker en bekendheid van de huisarts met de aanbeveling. Voor de kwaliteit van de registratie speelt mee dat huisartsen vrijwel allemaal goed registreren door maatregelen zoals de ADEPD richtlijn van het NHG en variabeliseringsgelden. Wanneer de kwaliteit van registratie achteruit zou gaan, zou dat ook negatieve gevolgen kunnen hebben voor het opvolgen van de aanbevelingen.

De huisartsen in dit deelonderzoek noemen een grote verscheidenheid van redenen waarom zij bepaalde aanbevelingen (wel eens) niet opvolgen. Dit maakt het opstellen van een algemeen actieplan voor het verbeteren van het opvolgen van de aanbevelingen niet haalbaar.

Behandeling op maat speelt volgens de huisartsen een duidelijke rol. Patiëntkenmerken en de wil van de patiënt worden als belangrijke reden gegeven bij het volgen van voorschrijf aanbevelingen. Uit eerder onderzoek naar het volgen van richtlijnen is dan ook gebleken dat een groot deel van variatie tussen huisartsen te verklaren is door verschillen tussen patiënten¹⁸. Huisartsen bepalen met de patiënt wat de beste behandeling is. Dit past binnen de Wet op de Geneeskundige Behandelovereenkomst (WGB) en binnen de huidige trends van het leveren van zorg op maat aan patiënten, zoals ook opgenomen in de toekomstvisies huisartsenzorg en farmaceutische zorg^{19,20}. Zorg op maat kan dus betekenen dat weloverwogen door een patiënt afgezien wordt van een behandeling die conform de richtlijn/aanbeveling is. Echter, voor een goede beslissing moet de patiënt goed geïnformeerd worden over de voor- en nadelen van een behandeling. De arts moet op zijn beurt weer voldoende van de patiënt weten om de juiste informatie aan de patiënt te kunnen verstrekken. Dit maakt zorg op maat afhankelijk van een goede communicatie tussen arts en patiënt. Het niet opvolgen van een aanbeveling omdat de patiënt niet wil, kan derhalve het gevolg zijn van een niet-optimale communicatie. Ondersteunende tools voor huisartsen en patiënten, zoals keuzehulpen komen wellicht de implementatie van aanbevelingen ten goede.

Een andere reden waarom patiënten volgens sommige huisartsen niet altijd medicatie of labonderzoek willen, is vanwege de kosten die hieraan verbonden zijn. Dit onderzoek geeft geen zicht op hoe vaak kosten een rol spelen. Uit eerder onderzoek van het NIVEL bleek dat zo'n drie procent van de mensen wel eens afziet van een doktersconsult vanwege financiële redenen²¹.

Wat ook een rol speelt bij het niet opvolgen van de aanbevelingen is onduidelijkheid over de verantwoordelijkheid voor het uitvoeren van bepaalde taken. Dit geldt bijvoorbeeld voor het laten doen van een laboratoriumbepaling. Dit gebeurt ook in de tweede lijn. Een daar uitgevoerde laboratoriumbepaling komt niet altijd automatisch in het huisartsen informatiesysteem te staan. Hierdoor heeft de huisarts mogelijk niet volledig inzicht in de laboratoriumwaarden van de patiënt en kan ook de indicator lager uitvallen.

In het geval van het toevoegen van adequate maagbescherming bij NSAIDs/LDASA is er juist al sprake van gedeelde verantwoordelijkheid. Over deze aanbeveling zijn er namelijk vaak afspraken tussen huisarts en apotheker. Apothekers zouden eenzelfde rol kunnen spelen in de medicatiebewaking rondom andere medicatie zoals de kaliumverliezende diuretica. Echter, apothekers hebben niet altijd de beschikking over de uitslagen van laboratoriumtesten waardoor de medicatiebewaking lastig is. Om dit te verbeteren moeten (bepaalde) laboratoriumuitslagen standaard uitgewisseld worden tussen huisarts en apotheker. Bij goed samenwerkende huisartsen en apothekers zouden ook afspraken gemaakt kunnen worden om het aanvragen van laboratoriumbepalingen in bepaalde gevallen via de apotheker te laten lopen (deze bepalingen zouden dan net als bij de huisarts door de zorgverzekeraar vergoed moeten worden).

Tot slot is de aansluiting van de HARM-Wrestling aanbevelingen en indicatoren op de dagelijkse praktijk een mogelijke reden voor het niet opvolgen van aanbevelingen. Huisartsen maken vooral gebruik van de NHG-standaarden. Niet alle HARM-Wrestling aanbevelingen komen hierin terug altijd in (exact) dezelfde vorm. Een aanbeveling die wel in de NHG-standaard terugkomt, is adequate maagbescherming bij NSAIDs en/of laag gedoseerd ASA. Deze aanbeveling wordt goed opgevolgd. De HARM-Wrestling adviezen over het doen van laboratoriumtesten bij de start van een kaliumverliezend diureticum komen niet helemaal overeen met de aanbevelingen in de NHG-Standaarden. Zo adviseren de HARM-Wrestling aanbevelingen vóór de start een laboratoriumbepaling uit te voeren, terwijl de NHG-standaard aangeeft bij de start. In praktijk blijkt het niet altijd mogelijk om vóór de start een labbepaling te laten doen. Het is dus ook van belang om te kijken in hoe verre HARM-Wrestling aanbevelingen aansluiten op de praktijk.

VM-aanbevelingen Hoofdstuk 4

Aanbeveling VM-16

Bij zorgverleners dient herhaaldelijk aandacht gevraagd te worden voor een select aantal aanbevelingen waar verbetering mogelijk is.

Aanbeveling VM-17

Sommige HARM-Wrestling aanbevelingen beter laten aansluiten op de praktijk (bijv. een laboratoriumtest niet zozeer voor de start van een therapie laten bepalen maar op de dag waarop het eerste recept wordt voorgeschreven)

Aanbeveling VM-18

Ondersteunende tools dienen ontwikkeld te worden om de communicatie tussen huisarts en patiënten te verbeteren, zoals patiënteninformatie over obstipatie bij opioïde gebruik.

Aanbeveling VM-19

Het is aan te bevelen om huisartsen bij te scholen op aanbevelingen die niet goed bekend zijn of niet goed worden nageleefd (zoals laxans bij opioïden).

Aanbeveling VM-20

Waar mogelijk dient ondersteuning vanuit het huisartsinformatiesysteem gerealiseerd te worden, bijvoorbeeld voor het voorschrijven van een laxans bij de start van een opioïde maar ook voor het aanvragen van laboratoriumtesten bij risicopatiënten.

Aanbeveling VM-21

De uitwisseling van uitslagen van laboratoriumtesten tussen huisarts en apotheker dienst te worden bevorderd, door verbetering van de koppeling tussen huisarts- en apotheekinformatiesystemen.

Aanbeveling VM-22

Openbare apothekers die goed met de naburige huisartsen samenwerken en al een goede onderlinge uitwisseling van resultaten van laboratoriumbepalingen hebben, moeten de mogelijkheid krijgen om laboratoriumbepalingen aan te vragen (die door de zorgverzekeraars worden vergoed).

Aanbeveling VM-23

Waar mogelijk goede afspraken tussen apothekers en artsen te maken, met name voor aanbevelingen waar een tweede medicijn moet worden toegevoegd (zoals maagbescherming bij NSAIDs en laxans bij opioïden).

Hoofdstuk 5: Wat is het effect van het volgen van de aanbevelingen: cohort onderzoek

In dit hoofdstuk werd middels een cohort aanpak berekend wat de impact is van het strikt opvolgen van een aantal geselecteerde HW-aanbevelingen op het aantal geneesmiddel-gerelateerde ziekenhuisopnames. We kozen maar een aantal aanbevelingen, omdat we vooral de methode wilden toetsen.

We keken op patiënt niveau in de risicogroepen naar de impact van de HW-aanbevelingen ten aanzien van: het gebruik van maagbeschermers bij NSAID gebruikers met een verhoogd risico op GI complicaties (cohort 1), het gebruik van maagbeschermers bij lage dosering ASA in risico patiënten (cohort 2), laboratorium bepalingen voorafgaand, net na start en jaarlijks bij het gebruik van RAS remmers (cohorten 3-5), het gebruik van bisfosfonaten bij chronisch gebruik van glucocorticoïden (cohort 6) en het gebruik van laxantia bij opioïden (cohort 7).

Op patiënt niveau bleek dat de HW-aanbevelingen m.b.t. labbepalingen bij gebruik van een RASI en het toevoegen van een bisfosfonaat bij chronisch glucocorticoïd gebruik het minste worden opgevolgd (net als in hoofdstuk 2 waar naar praktijk gemiddelden werd gekeken) (tabel 4). Een jaarlijks labbepaling bij RASI-gebruik wordt vaker gedaan, dan voorafgaand of net na start gebruik.

In absolute aantallen zijn de meeste geneesmiddel-gerelateerde ziekenhuisopnames vermijdbaar door het toevoegen van een laxans bij een opioïde, omdat hier geen kleine risicogroep is maar het de totale groep opioïd gebruikers betreft.

Tabel 4: Overzicht van het resultaat voor het opvolgen van de aanbevelingen, geëxtrapoleerd naar Nederland

Cohort	Percentage hoog risico patiënten t.o.v alle gebruikers	Percentage risicopatiënten waarbij HW-aanbeveling niet wordt opgevolgd	Aantal potentieel vermijdbare opnames indien HW wel wordt opgevolgd per jaar	Aantal vermeden opnames door implementatie van HW aanbeveling per jaar
1	19,9%	45,5%	5 – 65	8 - 901
2	75,9%	64,2%	49 - 307	26 - 540
3	71,1%	69,8%		
4	71,1%	89,1%		
5	71,1%	35,0%		
6	1,8%	78,3%	1 - 22	1 - 67
7	100%	59,0%	691 - 902	1203 - 1600

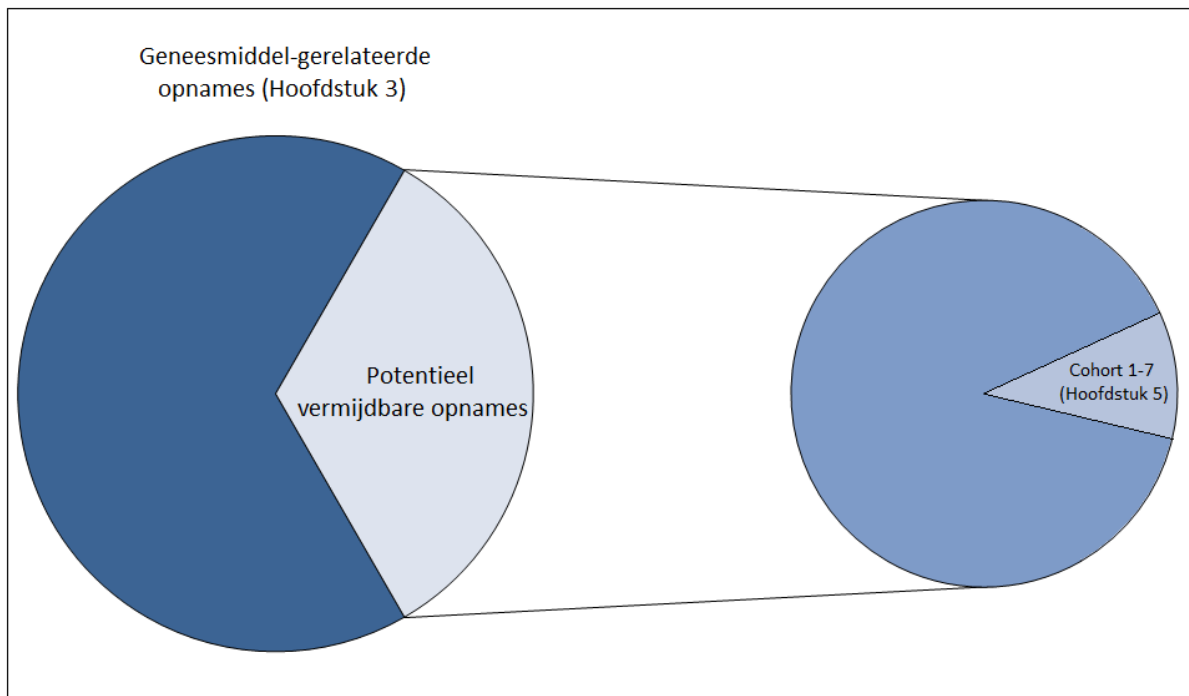
HW: HARM-Wrestling

Het minst aantal geneesmiddel-gerelateerde ziekenhuisopnames konden voorkomen worden door het toevoegen van een bisfosfonaat bij chronische glucocorticoïd gebruik, vooral omdat maar 1,8% van alle gebruikers glucocorticoïden chronisch gebruikt. Dit verkleint echter niet het belang van het blijven toevoegen van een bisfosfonaat bij chronisch gebruik door risicopatiënten.

Naast het aantal ziekenhuisopnames dat vermeden had kunnen worden indien de HW-aanbeveling was opgevolgd is ook het aantal opnames berekend dat daadwerkelijk vermeden is door het opvolgen van de HW-aanbevelingen. In de laatste kolom van Tabel 4 zijn deze aantallen weergegeven voor een aantal cohorten waarbij we gegevens uit de literatuur hadden over de effectiviteit van de 'beschermende maatregel die wordt aanbevolen in het HW-rapport'. Ook hieruit blijkt dat de meeste vermijdbare opnames voorkomen worden/werden door het toevoegen van een laxans bij een opioïde.

Wat betreft cohorten 3-5 konden het aantal vermijdbare en vermeden opnames niet worden berekend, omdat geen relatieve risico's te vinden zijn in de literatuur voor de HW aanbeveling. HARM-Wrestling aanbeveling 25 adviseert het meten van de creatinine en kalium om hyperkaliëmie bij RASI gebruik te doen dalen. Dit is gedaan met de aanname dat op tijd meten van deze bepalingen zal leiden tot het aanpassen of stoppen van de RASI, waardoor de hyperkaliëmie voorkomen had kunnen worden. Echter, het aanpassen van de dosering of stoppen van het middel is bepalend voor het optreden van hyperkaliëmie. Er dient te worden onderzocht hoe vaak de arts na meting ook daadwerkelijk de dosis aanpast of het middel stopt en of dit direct invloed uitoefent op het aantal geneesmiddel-gerelateerde opnames door hyperkaliëmie.

Hoofdstuk 3 en 5 zijn wel gerelateerd maar niet direct vergelijkbaar. In hoofdstuk 3 is op populatie niveau (hoog en laag risico groepen) gekeken naar het voorkomen van geneesmiddel-gerelateerde ziekenhuisopnames, en werd iets als vermijdbaar geclassificeerd als de patiënt in een van de HW risico groepen zat. In hoofdstuk 5 keken we alleen naar de risico groepen, en slechts naar een paar HW-aanbevelingen, die uiteindelijk minder dan 20% van het totale aantal vermijdbare ziekenhuisopnames betrof. We leren uit hoofdstuk 5 dat het mogelijk is om te berekenen wat de impact van de HW aanbevelingen is op populatie niveau (in absolute aantallen). Soms is dat voor specifieke aanbevelingen beperkt omdat de aanbeveling slechts een klein gedeelte van de gebruikers betreft. Omdat de risico reducerende maatregelen niet 100% effectief zijn, zullen nooit alle opnames vermeden kunnen worden, ook niet bij 100% implementatie.



Figuur 3: Relatie tussen resultaten uit hoofdstuk 3 en hoofdstuk 5

VM-Aanbevelingen Hoofdstuk 5

Aanbeveling VM-24

Cohort onderzoek maakt het mogelijk om direct te schatten wat de impact is van het volgen van HW aanbevelingen op het voorkomen van geneesmiddel gerelateerde ziekenhuis opnames. Dit is een belangrijke toevoeging aan het arsenaal van methoden dat is gebruikt om het probleem van geneesmiddel gerelateerde ziekenhuisopnames in kaart te brengen en zou in de toekomst voor alle aanbevelingen moeten worden uitgevoerd

Aanbeveling VM-25

Het 'beschermende' effect van laboratorium bepalingen is niet duidelijk te schatten en het verdient aanbeveling dat de HW aanbevelingen beter vermelden welke acties zouden moeten volgen bij een afwijkende laboratorium waarde.

Aanbeveling VM-26

Het verdient aanbeveling om de focus op interventies te leggen bij de groepen waar de meeste absolute winst is te behalen, het cohort onderzoek laat dit zien. Van de geselecteerde groepen die werden onderzocht in hoofdstuk 5 blijkt dat de meeste winst te halen is bij opioïden en het toevoegen van laxantia en bij NSAIDs en het toevoegen van maagbeschermers.

GEBRUIKTE AFKORTINGEN

Afkorting	Betekenis
ACE	Angiotensine I Converterend Enzym
ADD	<i>Additionele Adverse Drug Event</i>
ADE	<i>Adverse Drug Event</i>
ADEPD	Adequate dossiervorming met het Elektronisch Patiëntendossier
AIS	Apotheekinformatiesysteem
ASA	Acetylsalicylzuur
ATC	Anatomisch Therapeutisch Chemisch classificatie (indeling voor geneesmiddelen)
AT II	Angiotensine II
AZ	Acute Ziekenhuisopnames
BI	Betrouwbaarheidsinterval
CCS	<i>Clinical Classifications Software</i>
COPD	<i>Chronic Obstructive Pulmonary Disease</i>
COX	Cyclo-oxygenase
Coxib	Selectieve COX-2 remmer
CVRM	Cardiovasculair risicomanagement
CVZ	College voor Zorgverzekeringen
DDD	<i>Defined Daily Dose</i>
DHD	<i>Dutch Hospital Data</i>
EBGM	<i>Empirical Bayes Geometric Mean</i>
eGFR	<i>Estimated Glomerular Filtration Rate</i>
EMGO	<i>EMGO institute for Health and Care Research</i>
EPD	Elektronisch Patiënten Dossier
EVS	Elektronisch Voorschrijfsysteem
FMS	Federatie Medisch Specialisten
FTO	Farmaco Therapie Overleg
GFZ	Geïntegreerde Farmaceutische Zorg
GI	Gastro-intestinaal
GPS	<i>Gamma Poisson Shrinker</i>
H ₂ -RA	Histamine-2 receptor antagonist
HAP	Huisartsenpost
HARM	<i>Hospital Admissions Related to Medication</i>
HARM-ADD	HARM additionele adverse drug event
HARM-ADE	HARM adverse drug event
<i>H. pylori</i>	<i>Helicobacter pylori</i>
HIS	Huisartsinformatiesysteem
HIV	<i>Human Immunodeficiency Virus</i>
HW	HARM-Wrestling
ICD-9-CM	<i>International Classification of Diseases, 9th Revision, Clinical Modification.</i>
ICPC	International Classification of Primary Care (classificatiesysteem voor diagnoses, gebruikt door huisartsen in Nederland)

IGZ	Inspectie voor de Gezondheidszorg
IPCI	<i>Integrated Primary Care Information</i>
INR	<i>International Normalized Ratio</i>
KISS	KNMP Indicatoren Sets
KNMP	Koninklijke Nederlandse Maatschappij ter bevordering der Pharmacie
LBZ	Landelijke Basisregistratie Ziekenhuizen
LDASA	Laagedoseerd aspirine
LMR	Landelijke Medische Registratie
LMWH	<i>Low-molecular weight heparin</i>
MC	Medisch Centrum
MDRD	Modification of diet in renal disease
MFB	Medisch-Farmaceutische Beslisregels
MI	Myocard Infarct
NEW	Nieuwe geneesmiddel-event associatie verkregen in dit onderzoek.
NHG	Nederlandse Huisartsen Genootschap
NIVEL	Nederlands instituut voor onderzoek van de gezondheidszorg
NSAID	Niet-steroïde anti-inflammatoire (ontstekingsremmende) geneesmiddelen
nsNSAID	<i>Niet selectieve NSAID</i>
NOAC	Niet-vitamine K afhankelijk orale anticoagulans
NVZA	Nederlandse Vereniging van Ziekenhuisapothekers
PDD	<i>Prescribed daily dose</i>
PE	Prednison equivalenten
PHARMO	PHARmacoMOrbiditeitskoppeling
PPI	<i>Proton pump inhibitor</i>
POH	Praktijkondersteuner in de huisartsenpraktijk
PSM	Propensity Score Matching
PTS	<i>Patiënt Tracking System</i>
PT-INR	Protrombinetijd
PVW	Positief Voorspellende Waarde
QUADRAT	<i>Quick Assessment of Drug-related Admissions over Time</i>
RAS	Renine-Angiotensine Systeem
RIVM	Rijksinstituut voor Volksgezondheid en Milieu
RRE	<i>Remote Research Environment</i>
SCCS	<i>Self Controlled Case Study</i>
SD	Standaarddeviatie
SEH	Spoedeisende hulp
SFK	Stichting Farmaceutische Kengetallen
SNRI	Selectieve serotonine en noradrenaline heropname-remmer
SSRI	Selectieve serotonine heropname-remmer
STIZON	Stichting Informatievoorziening voor Zorg en Onderzoek
TAR	Trombocytenaggregatieremmer
TCA	Tricyclische antidepressiva
UGIE	<i>Upper gastrointestinal event</i>
UMC	Universitair Medisch Centrum

VKA	Vitamine K antagonisten
VM	Vervolgonderzoek Medicatieveiligheid
VWS	Ministerie van Volksgezondheid, Welzijn en Sport
WGBo	Wet op Geneeskundige Behandelovereenkomst
WHO	<i>World Health Organization</i>
WHOCC	<i>WHO Collaborating Centre for Drug Statistics Methodology</i>
WONCA	<i>World Organisation of National Colleges, Academies, and Academic Associations of General Practitioners/Family Physicians</i>
95%BI	95% Betrouwbaarheidsinterval

HOOFDSTUK 1:

ACHTERGROND EN EERDER ONDERZOEK

1.1 WAAROM ZIJN ER MIDDELEN OP DE MARKT MET ONGEWENSTE NEVENEFFECTEN?

Geneesmiddelen worden toegelaten tot de markt indien de balans tussen de gewenste en ongewenste effecten voldoende positief is. Geneesmiddelen kunnen niet alleen een werking hebben op de symptomen/ziekten waarvoor ze gegeven worden, maar kunnen ook effecten in andere delen van het lichaam hebben. Ze zijn simpelweg niet (altijd) selectief genoeg om het werk alleen bij de organen/delen van het lichaam te doen waar het nodig is.

Om het risico op nadelige effecten te beperken, worden door de autoriteiten aanbevelingen gedaan voor risico beperkende voorzorgsmaatregelen. Zoals het laten testen van de nierfunctie, leverenzymen, stollingswaarden, het toevoegen van maagbeschermers of laxantia, en het in de gaten houden dat geneesmiddelen die het valrisico verhogen, niet te lang worden voorgeschreven. Deze maatregelen worden vaak door de *European Medicines Agency* uitgevaardigd in overleg met de geneesmiddelfabrikanten, maar de nationale overheden zijn verantwoordelijk voor de implementatie.

1.2 WAT WETEN WE OVER DERGELIJKE NEVENEFFECTEN IN NEDERLAND?

Al sinds de jaren zeventig wordt in verschillende landen onderzoek gedaan naar de mate, impact en vermijdbaarheid van vooral ernstige ongewenste effecten van geneesmiddel²². Belangrijk verschil tussen de onderzoeken is waar deze bijwerkingen ontstaan: buiten of in het ziekenhuis.

1.2.1 SCHADE DIE ONSTAAT TIJDENS DE ZIEKENHUISOPNAME

Onderzoek naar de onbedoelde schade die ontstaat in de ziekenhuizen (gemeten door middel van tijdelijke of blijvende beperkingen, een verlengde opname of voortijdig overlijden) wordt periodiek uitgevoerd door het EMGO Instituut van de Vrije Universiteit te Amsterdam en het NIVEL Instituut te Utrecht. Bestaande rapportages betreffen 2004, 2008 en 2011/2012^{23,24}. Bij 5,7% van de ziekenhuisopnames in 2004 was er sprake van zorggerelateerde schade en bij 2,3% potentieel vermijdbare schade. Volgens de auteurs was er bij 4,1% van de patiënten die in het ziekenhuis overleden mogelijk een verband tussen de potentieel vermijdbare schade en het overlijden, wat zich vertaalt naar 1735 patiënten die door potentieel vermijdbare schade zijn overleden. In 2008, werden 4023 dossiers onderzocht in 20 Nederlandse ziekenhuizen. Deze studie liet zien dat tussen 2004 en 2008 het percentage zorggerelateerde schade was gestegen van 5,7% naar 8,0%. De potentieel vermijdbare schade was in 2008 niet significant veranderd ten opzichte van 2004 (2,3% en 2,9%), evenals de potentieel vermijdbare sterfte (4,1% en 5,5%)²³. De rapportage over 2011/2012 liet een daling zien ten opzichte van 2008: het percentage zorggerelateerde schade was nu: 7,1% (95% BI: 6,1%- 8,3%). Het geschatte percentage potentieel vermijdbare schade was significant gedaald van 2,3% in 2004 naar 1,6% in 2012. Het percentage potentieel vermijdbare sterfte nam af van 5,5% in 2008 naar 2,6% in 2011/2012 (95%BI: 2,0-3,4%)²⁴.

1.2.2 SCHADE DIE ONTSTAAT BUITEN HET ZIEKENHUIS

De impact van ernstige bijwerkingen ontstaan buiten het ziekenhuis wordt vaak uitgedrukt in het percentage acute ziekenhuisopnames dat aan geneesmiddelen gerelateerd wordt, en de mate waarin dat vermijdbaar was.

In 2002 publiceerden Nederlandse onderzoekers in het wetenschappelijke tijdschrift *Pharmacy World & Science* een meta-analyse van buitenlandse observationele onderzoeken naar ziekenhuisopnames ten gevolge van geneesmiddelen. Een belangrijke conclusie van deze meta-analyse was dat het mogelijk leek om een relevant deel van zulke ziekenhuisopnames te voorkómen²⁵.

IPCI ONDERZOEK

De meta-analyse van Beijer en de Blaey was hoofdzakelijk gebaseerd op buitenlandse onderzoeken²⁵. Daarom voerde het Erasmus Medisch Centrum (MC) te Rotterdam in 2006 in opdracht van het College Voor Zorgverzekeringen (CVZ) een retrospectief cohortonderzoek uit naar ziekenhuisopnames ten gevolge van geneesmiddelbijwerkingen op basis van de *Integrated Primary Care Information* (IPCI) database. Opnames ten gevolge van therapiefalen of therapieontrouw werden daarbij buiten beschouwing gelaten, omdat voor het vaststellen hiervan een prospectief onderzoek nodig zou zijn geweest. In de huisartsenpopulatie van de IPCI database van het jaar 2003 werden 2238 ongeplande ziekenhuisopnames gevonden (incidentie 3.4/100 persoonsjaren). Van deze opnames werden de geanonimiseerde ontslagbrieven bij de huisarts opgevraagd en beoordeeld. Daaruit bleek dat 115 opnames (5.1%) waarschijnlijk tot zeker het gevolg van een geneesmiddelbijwerking waren, wat geëxtrapolerd werd naar 36.000 ongeplande geneesmiddel-gerelateerde opnames per jaar in Nederland, ongeveer 30% daarvan (10.000) was volgens de onderzoekers potentieel vermijdbaar^{10, 26}.

HARM ONDERZOEK

Het *Hospital Admissions Related to Medication* (HARM) onderzoek uit 2006 naar het aantal geneesmiddel-gerelateerde ziekenhuisopnames werd uitgevoerd vanuit het Instituut voor Farmaceutische Wetenschappen van de Universiteit Utrecht op verzoek van de Federatie Medische Specialisten (FMS) en de Nederlandse Vereniging van Ziekenhuisapothekers (NVZA).

Dit prospectieve *case-control* onderzoek vond plaats in 21 ziekenhuizen verspreid over Nederland. Gedurende 40 dagen werden alle acute opnames bij volwassenen die op een triggerlijst van mogelijk bijwerking gerelateerde opnames stonden, beoordeeld op een mogelijk verband met één of meer geneesmiddelen. Van de 714 bruikbare ziekenhuisopnames, die mogelijk of waarschijnlijk geneesmiddel-gerelateerd waren, werden er 332 (46%) aan de hand van internationale criteria als potentieel vermijdbaar beoordeeld. Extrapolatie van die cijfers naar Nederland resulteerde uiteindelijk in 16.000 potentieel vermijdbare geneesmiddel-gerelateerde ziekenhuisopnames op jaarbasis. Bij 239 (72%) potentieel vermijdbare opnames was het probleem gerelateerd aan het voorschrijven en bij 87 (26%) aan de toediening of het gebruik (inclusief therapieontrouw)^{2, 3}.

1.2.3 MINISTERIEEL ACTIEPLAN VEILIGE ZORG EN VERVOLGACTIES

De onderzoeken door NIVEL/EMGO in het ziekenhuis over 2004, het IPCI onderzoek en het HARM onderzoek trokken niet alleen de nodige aandacht binnen de gezondheidszorg, maar ook daarbuiten. Dat leidde begin 2007 tot het aannemen van een Tweede Kamer motie, waarin de Minister van Volksgezondheid, Welzijn en Sport (VWS) werd gevraagd om op korte termijn, samen met zorgpartijen, een voorstel te maken voor het verbeteren van de medicatieveiligheid en dat te voorzien van een tijdpad en meetbare doelstellingen. De toenmalige Minister van VWS reageerde daarop met een breed Actieplan Veilige Zorg. Daarin kondigde hij verschillende acties aan om niet alleen de medicatieveiligheid, maar ook andere aspecten van de patiëntveiligheid te verbeteren²⁷. Wij richten ons hier op de maatregelen die verband hielden met geneesmiddelschade die buiten het ziekenhuis ontstaat.

HARM-WRESTLING RAPPORT

Eén van de specifieke maatregelen in het Actieplan Veilige Zorg was het instellen van een multidisciplinaire expertgroep rondom het thema medicatieveiligheid. De expertgroep kreeg de opdracht om op basis van de IPCI en HARM onderzoeken alsook verdere wetenschappelijke literatuur een nader advies uit te brengen over concrete interventies, binnen de vigerende wet- en regelgeving, die al op korte termijn tot meetbare verbeteringen zouden kunnen leiden bij de extramurale toepassing.

Het eindrapport werd in 2009 door het Ministerie van VWS uitgebracht als het HARM-Wrestling (HW) rapport^{4, 5}. Daarin werden, naast zes algemene aanbevelingen, 34 geneesmiddel-specifieke aanbevelingen gedaan voor het terugdringen van het aantal geneesmiddel-gerelateerde ziekenhuisopnames in Nederland. In 2011 werd een Engelse versie gepubliceerd waarin enkele verbeteringen waren aangebracht ten opzichte van de Nederlandse versie. Om deze reden wordt door de expertgroep aangeraden om de Engelse versie uit 2011 te raadplegen⁵.

Een hoofdbevinding van de HARM-Wrestling expertgroep was dat de potentieel vermijdbare geneesmiddel-gerelateerde ziekenhuisopnames het gevolg waren van een beperkt aantal soorten bijwerkingen van enkele relatief “oude” geneesmiddelgroepen (in het bijzonder vitamine K-antagonisten (VKA), trombocytenuitremmers (TAR), *Non-Steroidal Anti-Inflammatory Drugs* (NSAIDs), bepaalde cardiovasculaire middelen, bloedglucose verlagende middelen, bepaalde psychofarmaca en sterke opioïden)^{4,5}.

De expert groep nam bij de geneesmiddel-specifieke aanbevelingen in overweging dat de geselecteerde problemen en bijbehorende aanbevelingen bij voorkeur meetbaar, dus eenvoudig te signaleren en te monitoren, moesten zijn. In de toelichting op de algemene aanbevelingen stelde de expertgroep dat wenselijk zou zijn een implementatieplan te maken met in ieder geval aandacht voor de volgende aspecten:

- Het verspreiden van de aanbevelingen onder huidige en toekomstige zorgprofessionals.
- Het benoemen en zo nodig verbeteren van de randvoorwaarden, zoals een goede automatisering, die voor het welslagen van de implementatie essentieel zijn.
- Een structurele monitoring van de mate waarin de aanbevelingen van het HW rapport worden opgevolgd.

VERSPREIDING HW AANBEVELINGEN ONDER HUIDIGE EN TOEKOMSTIGE ZORGPROFESSIONALS

In het RIVM briefrapport uit 2012 is een inventarisatie beschreven van de initiatieven die genomen zijn omtrent medicatieveiligheid in relatie tot de HW-aanbevelingen²⁸. Op basis van de algemene aanbevelingen uit het HW-rapport hebben huisartsen en apothekers protocollen, toolkits en beroepsrichtlijnen gemaakt. Daarnaast zijn kwaliteitsindicatoren en medisch-farmaceutische beslisregels (MFBs) ‘*clinical rules*’ ontwikkeld. Dit is een nieuwe generatie van geautomatiseerde medicatiebewaking, waarbij de MFBs ervoor zorgen dat de apotheker patiëntkenmerken, laboratoriumuitslagen en andere relevante gegevens uit het medicatiedossier in het medicatieadvies kan betrekken. De apothekers vragen sinds 2008 jaarlijks onder openbare en poliklinische apothekers en sinds 2011 voor alle apotheekhoudenden (ook ziekenhuisapothekers en apotheekhoudende huisartsen) jaarlijks kwaliteitsindicatoren uit. Hiervan waren tussen de 8 en 12 indicatoren gebaseerd op de HARM–Wrestling aanbevelingen²⁹. Deze indicatoren zijn gevalideerd³⁰. De KNMP heeft voor openbare apothekers in samenwerking met de SFK webrapportages ontwikkeld. Hiermee kan iedere apotheker voor meer dan 50 aandachtspunten de patiënten opsporen, die o.a. volgens de HARM-Wrestling criteria suboptimaal behandeld worden en voor een verbetering van hun farmacotherapie in aanmerking komen³¹.

Sinds 2011 zijn voor een medicatiebewaking vòòr het afleveren van suboptimale medicatie MFBs ontwikkeld (die mede gebaseerd zijn op de HARM-Wrestling aanbevelingen) door de KNMP en verschillende en verschillende apotheekketens en –formules. Hiermee worden de HW-aanbevelingen geautomatiseerd om de Apotheekinformatiesystemen heen gebouwd, waarbij er meldingen gegenereerd worden indien een aanbeveling niet wordt opgevolgd. Sinds 2014 worden deze in software applicaties geïmplementeerd. De in 2015 opgezette landelijke stuurgroep MFBs zorgt voor uniforme criteria van deze MFBs. Op dit moment heeft de meerderheid van de openbare apotheken meer dan 10 MFBs geïmplementeerd³².

Sinds 2010 wordt een hogere score op kwaliteitsindicatoren meegenomen in contracten tussen apothekers en zorgverzekeraars. Sinds 2014 wordt tevens de implementatie van MFBs door zorgverzekeraars gecontracteerd. Op deze manier is onder apothekers veel aandacht voor het opvolgen van bepaalde HW aanbevelingen, zoals maagbescherming bij NSAID gebruikers, maagbescherming bij laag gedoseerde acetylsalicylzuur gebruikers en laxantia bij opioïde gebruikers.

MONITORING VAN DE MATE WAARIN AANBEVELINGEN ZIJN OPGEVOLGD-1 (AZ-ONDERZOEK)

Een verzoek voor het herhalen van het eerdere IPCI-onderzoek werd in 2009 aanbesteed door het Ministerie van VWS. Een consortium geleid door het Erasmus Medisch Centrum (Rotterdam) kreeg de taak de volgende doelstellingen te beantwoorden:

- 1) Ontwikkeling van *indicatoren* om de mate waarin de aanbevelingen van het HW rapport in de praktijk worden opgevolgd, doelmatig door de tijd te kunnen monitoren bij huisartsen en apotheken.
- 2) Het bepalen van het percentage geneesmiddel-gerelateerde ziekenhuisopnames waarbij de aandacht lag op het ontwikkelen van een doelmatige meetmethode om de aard, omvang en potentiële

vermijdbaarheid van geneesmiddel-gerelateerde ziekenhuisopnames in Nederland door de tijd te kunnen monitoren.

De resultaten van het onderzoek werden in oktober 2012 gepubliceerd in het rapport 'Acute ziekenhuisopnames die mogelijk zijn gerelateerd aan geneesmiddelbijwerkingen' (AZ)^{6, 7}. Aan de hand van indicatoren kon worden vastgesteld in welke mate de HW-aanbevelingen in de praktijk werden opgevolgd. Het bleek dat tussen 2007 en 2010 de meeste aanbevelingen onvoldoende werden gerealiseerd. Een directe invloed van het HW-rapport uit 2009 was (nog) niet aantoonbaar.

In het AZ-onderzoek werd met behulp van een specifiek hiervoor ontwikkelde methode, de *Quick Assessment of Drug-related Admissions over Time* (QUADRAT) methode, op een efficiënte manier een inschatting gemaakt van het aantal geneesmiddel-gerelateerde ziekenhuisopnames in de onderzoeksperiode. In het HARM en eerste IPCI onderzoek was het bepalen van het aantal geneesmiddel-gerelateerde ziekenhuisopnames erg tijdsintensief, doordat voor het opsporen hiervan heel veel dossiers doorzocht moesten worden. Met de QUADRAT methode is het mogelijk om met behulp van een efficiënte zoekstrategie in bestaande elektronische databases het aantal geneesmiddel-gerelateerde ziekenhuisopnames te schatten, waarbij in eerste instantie via een triggerlijst een bruto prevalentie wordt berekend die wordt aangepast met de resultaten van een steekproef onderzoek. Deze valideert het percentage van de bruto prevalentie, dat inderdaad geneesmiddel-gerelateerd is. Belangrijk is wel dat het hier om een steekproef gaat, waardoor schommelingen kunnen ontstaan.

Uit het AZ-onderzoek bleek dat er tussen 2005 en 2008 een dalende trend in het aantal geneesmiddel-gerelateerde ziekenhuisopnames in Nederland was (2005: 4,65% (95% Betrouwbaarheidsinterval (BI): 4,47%-4,83%) en 2008: 3,91% (95%BI: 3,75%-4,08%). Echter, variabiliteit tussen beoordelaars en de beperkte steekproef grootte zorgde ervoor dat de resultaten met enige voorzichtigheid geïnterpreteerd moesten worden. Volgens het AZ onderzoek waren er in Nederland 8.000 resp. 7.000 geneesmiddel-gerelateerde ziekenhuisopnames in 2005 en 2008, mogelijk vermijdbaar.

Het type vermijdbare opname (bloedingen of elektrolytstoornissen), de oorzaken (dubbelmedicatie, geen beschermende medicatie, doseringsfouten en contra-indicaties) en de meest betrokken middelen (NSAIDs, TARs, VKAs, diuretica) bleken nog steeds dezelfde als in de oorspronkelijke IPCI en HARM studies. Deze middelen vroegen dus nog steeds om extra aandacht.

In het AZ onderzoek werd de mate van opvolging van de Harm-Wrestling aanbevelingen (proces parameters) en de opnames (uitkomsten) gescheiden geëvalueerd. De directe relatie tussen proces parameters en uitkomsten maakte geen deel uit van het onderzoek. Het consortium gaf de aanbeveling dat voor een snelle reductie van het aantal opnames door geneesmiddelen het leerzaam is om op de aanbevelingen te focussen, waarmee het snelst een klinisch relevant resultaat te bereiken valt ("laag hangend fruit"). Dit hangt mede af van de mate waarin verbetering nog mogelijk is. Het consortium raadde aan om concrete maatregelen voor verbetering in te zetten voor de meest gebruikte geneesmiddelen waar verbetering mogelijk is: NSAIDs, TARs, diuretica, VKAs en psychofarmaca. Voor het voorkomen van bloedingen bij NSAID of TAR gebruik zijn tussen januari 2008 en september 2012 een drietal initiatieven genomen door verschillende groepen. De initiatieven werden toegespitst op het adequaat inzetten van deze middelen en het voorkomen van bloeding t.g.v. het gebruik. Ook ter voorkoming van bloedingen door VKA-gebruik zijn de benodigde initiatieven genomen. Uit het RIVM rapport blijkt echter dat voor de aanbevelingen omtrent diuretica en psychofarmaca gebruik geen initiatieven werden genomen om de medicatieveiligheid omtrent deze middelen te verbeteren³³.

MONITORING VAN DE MATE WAARIN AANBEVELINGEN ZIJN OPGEVOLGD-2 (VM ONDERZOEK)

Naar aanleiding van de resultaten van het AZ rapport berichtte het Ministerie van VWS in 2013 de Tweede kamer dat er een vervolgonderzoek zou komen om de stand van zaken opnieuw te bepalen. Een verzoek voor het herhalen van het AZ-onderzoek werd in 2015 publiekelijk aanbesteed door het Ministerie van VWS. Het Ministerie van VWS heeft een zestal vragen opgesteld die in dit onderzoek beantwoord dienen te worden (Tabel 5).

Tabel 5: Onderzoeksvragen opgesteld door het ministerie van VWS m.b.t. de medicatieveiligheid

De onderzoeksvragen van het Ministerie van VWS zijn onderverdeeld in deelvragen:	
1.a.	Wat is het aantal geneesmiddelen gerelateerde ziekenhuisopnames in de periode van 2009 tot en met 2013?
1.b.	Welke stijging/daling is dit ten opzichte van de aantallen (periode 2005 tot en met 2008) uit de voorgaande rapporten?
2.a.	Wat zijn de onderliggende oorzaken voor vermijdbare geneesmiddelen gerelateerde opnames in de periode 2009 tot en met 2013?
2.b.	Hoe verhouden deze zich tot de onderliggende oorzaken uit het rapport Acute ziekenhuisopnames (Erasmus MC, 2012)?
3.a.	In welke mate zijn de aanbevelingen om medicatieveiligheid te bevorderen uit het HARM-WRESTLING-rapport (2011) opgevolgd in de periode 2011 tot en met 2014?
3.b.	Welke aanbevelingen betreft dit?
3.c.	Tot welke resultaten hebben de opgevolgde aanbevelingen geleid?
4.a.	In welke mate zijn de specifieke aanbevelingen om medicatieveiligheid verder te bevorderen uit het rapport Acute ziekenhuisopnames (Erasmus MC, 2012) opgevolgd in de periode tot en met 2014?
4.b.	Welke aanbevelingen betreft dit?
4.c.	Tot welke resultaten leiden de opgevolgde aanbevelingen?
5.a.	Zijn de specifieke aanbevelingen van het rapport Acute ziekenhuisopnames (Erasmus MC, 2012) nog steeds actueel of kunnen er andere aanbevelingen worden gedaan om de medicatieveiligheid verder te bevorderen?
5.b.	Tot wie zijn deze aanbevelingen gericht?
6.a.	In welke mate zijn aanbevelingen uit voorgaande onderzoeken in relatie tot niet-gebruik van maagzuurremmers opgevolgd?
6.b.	In welke mate hebben die geleid tot toe-/afname van potentieel vermijdbare ziekenhuisopnames in de periode 2010 t/m 2014?
6.c.	Wat zijn de redenen voor het niet opvolgen van een of meerdere aanbevelingen? De resultaten van het onderzoek naar het aantal potentieel vermijdbare ziekenhuisopnames in relatie tot maagzuurremmers (NIVEL 2014) dienen hierbij te worden betrokken, zodanig dat er geen onverklaarbare verschillen zijn in aantallen en conclusies.

VWS: Volksgezondheid, Welzijn en Sport; MC: Medisch Centrum

Om deze vragen te beantwoorden zijn door het consortium vier deelonderzoeken opgezet onder de titel Vervolgonderzoek Medicatieveiligheid (VM):

1. Onderzoek naar de mate van opvolging van de HARM-Wrestling aanbevelingen (2008-2014)
2. Onderzoek naar de frequentie van geneesmiddel-gerelateerde ziekenhuisopnames en hun potentiële vermijdbaarheid (2008-2013)
3. Onderzoek naar de redenen voor het niet opvolgen van de HARM-Wrestling aanbevelingen.
4. Cohortonderzoek naar de effecten van het opvolgen van enkele HARM-Wrestling aanbevelingen.

In Tabel 6 is aangegeven welke deelonderzoeken antwoord geven op welke vragen gesteld door het Ministerie van VWS.

Tabel 6: Deelonderzoeken met bijbehorende onderzoeksvragen

Deel-Onderzoek	Bijbehorende onderzoeksvragen
I. Indicatoren	3.a. In welke mate zijn de aanbevelingen om medicatieveiligheid te bevorderen uit het HARM-WRESTLING-rapport (2011) opgevolgd in de periode 2011 tot en met 2014? 3.b. Welke aanbevelingen betreft dit? 6.a. In welke mate zijn aanbevelingen uit voorgaande onderzoeken in relatie tot niet-gebruik van maagzuurremmers opgevolgd?
II. QUADRAT	1.a. Wat is het aantal geneesmiddelen gerelateerde ziekenhuisopnames in de periode van 2009 tot en met 2013? 1.b. Welke stijging/daling is dit ten opzichte van de aantallen (periode 2005 tot en met 2008) uit de voorgaande rapporten? 2.a. Wat zijn de onderliggende oorzaken voor vermijdbare geneesmiddelen gerelateerd opnames die daaraan ten grondslag liggen in de periode 2009 tot en met 2013? 2.b. Hoe verhouden deze zich tot de onderliggende oorzaken uit het rapport Acute ziekenhuisopnames (Erasmus MC, 2012)?
III. NIVEL	6.c. Wat zijn de redenen voor het niet opvolgen van een of meerdere HW aanbevelingen?
IV. Cohort	3.c. Tot welke resultaten hebben de opgevolgde HW aanbevelingen geleid? 4.c. Tot welke resultaten hebben de opgevolgde aanbevelingen geleid? 6.b. In welke mate hebben die geleid tot toe-/afname van potentieel vermijdbare ziekenhuisopnames in de periode 2010 t/m 2014?

*Onderzoeksvragen 4a,4b, 5a en 5b worden niet onderzocht in een van de deelonderzoeken, maar worden wel in Hoofdstuk 6 beantwoord.

In hoofdstukken 2-5 van dit VM-onderzoeksrapport worden eerst de methoden, resultaten, conclusies en beperkingen van de deelonderzoeken besproken. In hoofdstuk 6 zullen we de gestelde vragen stuk voor stuk beantwoorden, waarbij een geïntegreerde analyse is gemaakt over de verschillende deelonderzoeken en een vergelijking wordt gemaakt over de tijd en met eerdere onderzoeken. Tevens worden hierin aanvullende aanbevelingen geformuleerd.

HOOFDSTUK 2: MATE VAN OPVOLGING VAN HARM-WRESTLING AANBEVELINGEN (2009-2014)

2.1 INLEIDING

In 2009 verscheen het HARM-Wrestling (HW) rapport met daarin zes algemene aanbevelingen en 34 geneesmiddel-specifieke aanbevelingen om het aantal geneesmiddel-gerelateerde ziekenhuisopnames in Nederland terug te dringen⁴. De HW-aanbevelingen zijn in eerder onderzoek omgezet in deelaanbevelingen om de meetbaarheid te vergemakkelijken³⁴. De 34 geneesmiddel-specifieke HW-aanbevelingen werden onderverdeeld in 69 deelaanbevelingen. In het AZ onderzoek konden 32 van deze 69 deelaanbevelingen gemeten worden in huisartsendatabase en 15 deelaanbevelingen in de apothekersdatabases en fungeerden daarmee als indicator voor het opvolgen van de HW-aanbevelingen⁶ door respectievelijk huisartsen en apothekers. De onderzoekers gebruikten hiervoor de IPCI database van het Erasmus MC te Rotterdam (www.ipci.nl)³⁵, die geautomatiseerde huisartsendossiers bevat, en de database van de Stichting Farmaceutische Kengetallen (SFK) te Den Haag (<http://www.sfk.nl>) met de aflevergegevens van 95% van alle openbare apotheken in Nederland.

Hoofdstuk 1 beschreef de onderzoeksvragen opgesteld door het ministerie van VWS. Twee van deze vragen gingen specifiek over het opvolgen van de HW-aanbevelingen, namelijk:

- 3.a. In welke mate zijn de aanbevelingen om medicatieveiligheid te bevorderen uit het HARM-WRESTLING-rapport (2011) opgevolgd in de periode 2011 tot en met 2014?
- 3.b. Welke aanbevelingen betreft dit?
- 6.a. In welke mate zijn aanbevelingen uit voorgaande onderzoeken in relatie tot niet-gebruik van maagzuurremmers opgevolgd?

Deze vragen werden in dit deelonderzoek uitgezocht per huisartsenpraktijk en/of apotheek in de IPCI en SFK database. Dit verschilt van de mate van opvolging op patiëntniveau per gebruikersepisode dat voor een aantal HW-aanbevelingen in hoofdstuk 5 is vastgesteld.

2.2 METHODEN

2.2.1 DESIGN

Retrospectief cohort onderzoek

STUDIEPERIODE

De studieperiode betrof de jaren 2009-2014. Er is bewust gekozen voor een overlap met het AZ-onderzoek (2007-2010) om te laten zien dat enkele aanpassingen in de meetmethoden geen substantiële gevolgen hebben op de uitkomst in dezelfde meetjaren.

2.2.2 DATABRONNEN

Voor dit VM deelonderzoek werden twee databases gebruikt, één met de voorschrijfgegevens van huisartsen (IPCI) en de andere met aflevergegevens van apotheken (SFK). Deze databases werden ook gebruikt in het AZ onderzoek.

2.2.2.1 IPCI

De IPCI database van het Erasmus MC te Rotterdam is een longitudinale observationele database bestaande uit elektronische patiëntendossiers³⁵. De ca. 700 artsen die meewerken aan het IPCI project praktiseren in (demografisch) verscheidene regio's in Nederland. Per patiënt wordt precies uitgerekend gedurende welke periode hij of zij onder observatie is. Deze periode start bij registratie bij de huisarts en eindigt op het moment dat de persoon sterft, verhuist, of bij het einde van de onderzoeksperiode. Daarnaast zijn van alle patiënten de demografische en socio-economische parameters zoals leeftijd, geslacht, en wijk (achterstand / geen achterstand) beschikbaar. Als medische gegevens zijn gecodeerde diagnoses, indicaties en problemen beschikbaar, evenals redenen van contact, symptomen, en bevindingen bij lichamelijk onderzoek in de vorm van vrije tekst. Hierdoor is het mogelijk om de diagnoses te evalueren. Daarnaast bevatten de elektronische patiënten dossiers informatie over verwijzingen naar de tweede lijn of paramedische zorg, samenvattingen van brieven van de specialist, ontslagbrieven van het ziekenhuis, resultaten van laboratorium onderzoek, metingen die in de huisartsenpraktijk worden uitgevoerd en de voorgeschreven medicatie (geneesmiddelcode, sterkte, doseringsregime, hoeveelheid en indicatie).

2.2.2.2 SFK DATABASE

De Stichting Farmaceutische Kengetallen te Den Haag verzamelt gedetailleerde aflevergegevens van meer dan 95% van de 1.981 openbare apotheken in Nederland (<http://www.sfk.nl/nieuws-publicaties/data-en-feiten/data-en-feiten-2015>). Deze apotheken bedienen samen een populatie van 15,3 miljoen personen (www.sfk.nl). SFK heeft voor de berekeningen de data meegenomen van de apotheken, die jaarlijks tussen 2009-2014 voor de gemeten aspecten voldoende gegevens aanleverden aan de SFK. Per verstrekking registreert de SFK gegevens over de terhandgestelde geneesmiddelen met de codering van het 'Anatomic-Therapeutic-Chemical (ATC) system van de World Health Organisation'³⁶, informatie over de voorgeschreven dagelijkse dosering en het verstrekte aantal, de apotheek die het middel verstrekt heeft, het specialisme van de arts die het middel heeft voorgeschreven en de patiënt aan wie het middel is afgeleverd op basis van een geanonimiseerd nummer met informatie over geslacht en geboortjaar.

VERSCHILLEN TUSSEN DATABASES

De voor en nadelen van de SFK en IPCI databases zijn weergegeven in Tabel 7. Afhankelijk van de aard van de data zijn er verschillen, en om de uitkomsten en eventuele onderlinge verschillen te kunnen interpreteren is het goed om deze verschillen in kaart te brengen.

Tabel 7 Vergelijking IPCI en SFK databases ten aanzien van bruikbaarheid voor het meten van indicatoren van de Harm-Wrestling aanbevelingen

	Huisartsen database (IPCI)	Apothekers database (SFK)
Scope	Huisartsenzorg voor ambulante patiënten.	Farmaceutische aflevergegevens van openbare en poliklinische apotheken
Voordeel t.o.v. ander	medische gegevens (redenen van voorschrijven, labwaarden e.d.) beschikbaar.	Ook voorschriften van andere voorschrijvers dan huisartsen (zoals medisch specialisten) beschikbaar. Bijna complete landelijke dekking met aflevergegevens.
Nadelen t.o.v. ander	Geen voorschriften en andere data van andere zorgverleners dan huisartsen (zoals medisch specialisten) beschikbaar (alleen correspondentie). Hierdoor is niet met zekerheid vast te stellen of de start van een geneesmiddel werkelijk het eerste gebruik betreft. Geen gegevens over intramurale zorg.	Geen medische gegevens (reden van voorschrijven, labwaarden, contra-indicaties e.d.) beschikbaar. Geen gegevens over intramurale zorg of over apotheekhoudende huisartsen Geen landelijke koppeling mogelijk tussen gegevens die één gebruiker betreffen maar uit verschillende apotheken afkomstig zijn.

IPCI: *Integrated Primary Care Information*; SFK: Stichting Farmaceutische Kengetalen

2.2.3 VAN HARM-WRESTLING AANBEVELINGEN NAAR INDICATOREN

Alle 69 geneesmiddel-specifieke deelaanbevelingen uit het HW-rapport (nrs. 7-40) zijn wederom beoordeeld op hun meetbaarheid in de IPCI en SFK databases. Tevens werd in een expert meeting (PdS, PvdB, MWH, MT) overwogen of nieuwe indicatoren moesten worden toegevoegd vanwege nieuwe geneesmiddelen/inzichten. Indien medische gegevens (bijv. over de onderliggende aandoening of laboratoriumuitslagen) noodzakelijk waren kwamen alleen de huisartsengegevens in aanmerking. Als kon worden volstaan met farmaceutische gegevens en enkele basale patiëntgegevens (zoals leeftijd en geslacht) dan kon de indicator eveneens in de apothekersgegevens (SFK) database worden gemeten. De algemene specificaties van de (deel)aanbevelingen naar programmeerbare regels is gespecificeerd in Appendix 1.


2.2.4 BEORDELING INDICATOREN

De indicatoren zijn primair bedoeld om inzichtelijk te maken hoe goed huisartsen en apothekers de aanbevelingen opvolgen bij hun individuele patiënten. Per praktijk werd het percentage berekend van de patiënten waarbij de indicator werd gevolgd. Er zijn grote verschillen tussen deze mate van opvolging. Om deze spreiding te illustreren is ervoor gekozen om de resultaten te presenteren als 50^e percentielen (mediaan) en de range van 5^e en 95^e percentielen. De mediaan geeft de mate van opvolging weer waarbij de helft van de praktijken eronder en de andere helft erboven zit. De mediaan heeft de voorkeur boven het gemiddelde, omdat het gemiddelde sterk afhankelijk is van extreme waarden, zowel naar boven als naar beneden. De mediaan is veel minder gevoelig voor extreme waarden (zie voor extra informatie over de definitie van de mediaan de begrippenlijst aan het eind van de leeswijzer in Appendix 2). Daarnaast worden de 5^e en 95^e percentielen weergegeven. Het 5^e percentiel geeft het percentage weer van het opvolgen van een aanbeveling, die door de 5% laagst scorende praktijken niet behaald wordt. Het 95^e percentiel geeft het percentage van het opvolgen aanbeveling weer, die alleen wordt overtroffen door de 5% best scorende praktijken. Oftewel deze waarden geven de grenzen aan van de mate van opvolging van de aanbeveling waarin 90% van de praktijken scoren.

Na vastlegging van de mate van opvolging zijn de resultaten beoordeeld op verbeteringspotentieel. De huisartsenindicatoren zijn door twee huisartsen (AK & FD) afzonderlijk van elkaar beoordeeld, waarna zo nodig in onderling overleg consensus is bereikt. Voor de apothekersindicatoren is eenzelfde afzonderlijke inschatting door een apotheker/epidemioloog (MT) en een praktiserende apotheker (MWH) gemaakt.

Per indicator zijn de volgende aspecten beoordeeld:

- *Interpretatie*: wat is de gewenste richting van de indicatorscore? Is een hoge score gunstig of juist een lage score?
- *Specifieke beperkingen*: naast de algemene beperkingen kunnen ook indicator specifieke beperkingen ertoe leiden dat een optimale score van 100% of 0% niet kan worden bereikt.
- *Ontwikkeling in de tijd*: de ontwikkeling van de indicator in de meetjaren wordt als volgt gekarakteriseerd:^x
 - o *verbeterd*: de indicator laat een consistente trend in de gewenste richting zien waarbij de mediaan in het laatst gemeten jaar tenminste 15 procentpunten beter scoort dan het 50^e percentiel in het eerst gemeten jaar (afhankelijk van de richting van de streefwaarde).
 - o *verslechterd*: de indicator laat een consistente trend in ongewenste richting zien waarbij het 50^e percentiel in het laatst gemeten jaar tenminste 15 procentpunten slechter scoort dan het 50^e percentiel in het eerst gemeten jaar.
 - o *onveranderd*: de indicator blijft consistent op eenzelfde niveau (en varieert binnen de 15 procentpunten).
 - o *wisselend*: de indicator verandert van jaar tot jaar met een verandering groter dan 15 procentpunten, maar hierin is geen consistente trend waar te nemen.
- *Geschatte mogelijkheden tot verdere verbetering*: deze evaluatie weerspiegelt of verbetering ten opzichte van het 50^e percentiel in het laatst gemeten jaar (2014) nog haalbaar is. Hierbij is ook rekening gehouden met het 5^e of 95^e percentiel en met het feit dat het streefpercentage meestal niet op 0% of 100% kan worden gesteld. De volgende kwalificaties zijn gebruikt:^{xi}
 - o *groot*: de mogelijkheden tot (verdere) verbetering worden voor de 50^e percentielen geschat op tenminste 30 procentpunten.
 - o *matig*: de mogelijkheden tot (verdere) verbetering worden voor de 50^e percentielen geschat op meer dan 10 procentpunten en minder dan 30 procentpunten.
 - o *gering*: de mogelijkheden tot (verdere) verbetering worden voor de 50^e percentielen geschat op hooguit 10 procentpunten.

Een aantal indicatoren is berekend op basis van een beperkt aantal patiënten per huisartsenpraktijk. Alle indicatoren waarbij in de noemer meer dan 50% van de praktijken minder dan 10 patiënten hebben zijn gemarkeerd met een vlaggetje () in Appendix 6.

^x Hierbij is bewust gekozen voor *absolute* verschillen tussen de 50^e percentielwaarden (in procentpunten) en niet voor *relatieve* verschillen (in percentages van de 50^e percentielwaarden). Als bijvoorbeeld een hoge 50^e percentielwaarde wordt nagestreefd, heeft dezelfde relatieve verbetering (bijv. 30%) veel minder klinische impact als de beginwaarde laag is (13 versus 10 procentpunten) dan wanneer de beginwaarde hoog is (78 versus 60 procentpunten).

^{xi} Hier is wederom gekozen voor absolute procentpunten in plaats van relatieve verschillen in percentages (vgl. noot i).

2.3 RESULTATEN

2.3.1 VERVOLGONDERZOEK MEDICATIEVEILIGHEID INDICATOREN

In dit VM-deelonderzoek zijn alle 32 indicatoren uit het AZ onderzoek nogmaals bepaald tussen 2009 en 2014 (zie Appendix 3 voor beschrijving en vaststelling van de meetbaarheid), daarnaast zijn er 17 AZ-indicatoren aangevuld met een nieuwe indicator of opgesplitst in subindicatoren (zie Appendix 4). Voor 5 HW-deelaanbevelingen zijn nieuwe indicatoren ontwikkeld (Tabel 8).

Tabel 8: Nieuwe indicatoren voor 5 HW-deelaanbevelingen die niet in het AZ onderzoek werden bepaald

HW	AZ	VM	Beschrijving van de indicator
17	-	17	% patiënten dat start met een NSAID of lage-dosis ASA (in combinatie met PPI voor maagbescherming) met een UGIE in de anamnese die niet zijn getest op H. pylori of getest en behandeld zijn met eradicatie therapie, binnen een maand na start van de NSAID of lage-dosis ASA.
23	-	23b	% thiazide gebruikers van 70 jaar en ouder dat begint met het gebruik van SSRI, venlafaxine of verwant geneesmiddel, NSAIDs, carbamazepine of lisdiureticum (interacterende geneesmiddelen) met een laboratorium meting van de natriumspiegel tussen 4 en 21 dagen na het eerste voorschrift van een interacterend geneesmiddel.
23	-	23c	% thiazide gebruikers van 70 jaar en ouder van wie de natriumspiegels gecontroleerd zijn na een voorval van diarree of braken.
29	-	29b	% patiënten met nierziekten/-insufficiëntie of afgenomen circulerend volume bij wie een creatininebepaling is uitgevoerd binnen de maand vóór en 15 dagen na aanvang van een NSAID.
34	-	34b1	% corticosteroid gebruikers met calcium en vitamine D als comedicaatie.
		34b2	% corticosteroid gebruikers met bisfosfonaten als comedicaatie voor een periode langer dan 5 jaar.
		34b3	% chronische bisfosfonaat gebruikers dat bisfosfonaat therapie aanhoudt na stoppen met chronische systemische corticosteroiden.

Uiteindelijk werden 58 indicatoren gemeten in de IPCI database en 30 in de SFK database (zie Appendix 5 voor de technische specificaties). Appendix 2 bevat een leeswijzer voor interpretatie van de resultaten. In Appendix 6 zijn de gedetailleerde resultaten weergegeven voor de meetjaren 2009-2014. Tabellen 9-12 geven een overzicht van de verandering per indicator. Voor iedere indicator is aangegeven of deze in de IPCI en/of SFK database verbeterd (↑), verslechterd (↓), wisselend (↕) of onveranderd (→) is gebleven tussen 2009 en 2014. De geschatte mogelijkheid tot verdere verbetering na 2014 is weergegeven als gering (-), matig (+), groot (++). Een lege SFK waarde betekent dat de indicator niet meetbaar was in apotheekgegevens.

Tabel 9: Overzicht van verandering per VM-indicator tussen 2009 en 2014 en mogelijkheid tot verdere potentiële verbetering beoordeeld door 2 huisartsen (IPCI) en 2 apothekers (SFK)

VM indicator	Beschrijving van de VM-indicator	IPCI 2009-2014	IPCI Pot. Verb.	SFK 2009-2014	SFK Pot. Verb.
Gastro-intestinale en andere bloedingen					
10b1	% VKA gebruikers in combinatie met cotrimoxazol	→	-	→	-
10b2	% VKA gebruikers in combinatie met miconazol.	→	-	→	-
13a	% gebruikers van niet-selectieve NSAIDs met een verhoogd risico op gastro-intestinale complicaties.	→	++	→	++
14a	% gebruikers van niet-selectieve NSAID met een verhoogd risico op gastro-intestinale complicaties aan wie adequate maagbescherming in de vorm van een PPI is voorgeschreven.	→	+	→	-
14b	% gebruikers van niet-selectieve NSAID met een verhoogd risico op gastro-intestinale complicaties aan wie adequate maagbescherming is voorgeschreven.	→	+	→	-
15a1	% lage dosis ASA gebruikers met een verhoogd risico op gastro-intestinale complicaties aan wie adequate maagbescherming in de vorm van een PPI is voorgeschreven.	↑	-	↑	-
15a2	% lage dosis ASA gebruikers met een verhoogd risico op gastro-intestinale complicaties aan wie adequate maagbescherming is voorgeschreven.	↑	-	↑	-
16b1	% starters met PPI in combinatie met een niet-selectieve NSAID, waarbij de maagbescherming niet wordt gestaakt na het stoppen van NSAID gebruik.	→	-	→	-
16b2	% starters met PPI in combinatie met een lage dosis ASA, waarbij de maagbescherming niet wordt gestaakt na het stoppen van het lage dosis ASA gebruik.	↑	-	→	-
17	% patiënten dat start met een NSAID of lage-dosis ASA (in combinatie met PPI voor maagbescherming) met een UGIE in de anamnese die niet zijn getest op H. pylori of getest en behandeld zijn met eradicatie therapie, binnen een maand na start van de NSAID of lage-dosis ASA.	→	++		
19	% patiënten met een combinatie van een coxib en een lage dosis ASA, dat een verhoogd risico op gastro-intestinale complicaties heeft en maagbescherming ontvangt.	→	-	→	-
21a	% coxib gebruikers met een ischemische hartziekte of cerebrale vaataandoening in de anamnese.	→	-	→	-
21b1	% etoricoxib gebruikers met hypertensie, hyperlipidemie, diabetes of roken	→	++	→	++
21b2	% celecoxib gebruikers met hypertensie, hyperlipidemie, diabetes of roken	→	+	→	+

2009-2014: ↑= verbeterd; →=onveranderd; ↕=wisselend. Pot. Verb.: potentiële verbetering: - gering; + matig; ++ groot.

VM=Vervolgonderzoek Medicatieveiligheid; VKA=Vitamine K-antagonisten; PPI=Protonpompremmer; ASA=Acetylsalicylzuur; UGIE=. Upper gastrointestinal event

Tabel 10: Overzicht van verandering per VM-indicator tussen 2009 en 2014 en mogelijkheid tot verdere potentiële verbetering beoordeeld door 2 huisartsen (IPCI) en 2 apothekers (SFK)

VM indicator	Beschrijving van de VM-indicator	IPCI 2009-2014	IPCI Pot. Verb.	SFK 2009-2014	SFK Pot. Verb.
21c1	% niet-selectieve NSAID gebruikers (exclusief naproxen en ibuprofen) met ischemische hartziekten of cerebrale vaataandoening in de anamnese.	→	-	→	-
21c2	% ibuprofen gebruikers met ischemische hartziekten of cerebrale vaataandoening in de anamnese.	→	-	→	-
21c3	% naproxen gebruikers met ischemische hartziekten of cerebrale vaataandoening in de anamnese.	→	-	→	-
21d1	% niet-selectieve NSAID gebruikers (exclusief naproxen en ibuprofen) met hypertensie, hyperlipidemie, diabetes of roken	→	+	→	+
21d2	% ibuprofen gebruikers met hypertensie, hyperlipidemie, diabetes of roken.	→	+	→	-
21d3	% naproxen gebruikers met hypertensie, hyperlipidemie, diabetes of roken.	→	-	→	+
29a1	% patiënten met nierziekten/-insufficiëntie of afgenomen effectief circulerend volume in de anamnese, of een verhoogd risico daarop, dat een NSAID ontvangt (inclusief coxib).	→	-	→	+
29a2	% patiënten met jicht en een voorgeschiedenis van cardiovasculaire of nierziekten, dat een NSAID ontvangt (inclusief coxib).	↑	-		
29b	% patiënten met nierziekten/-insufficiëntie of afgenomen circulerend volume bij wie een creatininebepaling is uitgevoerd binnen de maand vóór en 15 dagen na aanvang van een NSAID.	→	++		
Elektrolytstoornissen, nierinsufficiëntie en hartfalen					
23a	% patiënten met een verhoogd risico op hyponatriëmie, waarbij de natriumspiegel is gemeten tussen 4 en 14 dagen na de start van een thiazidediureticum.	→	++		
23b	% thiazide gebruikers van 70 jaar en ouder dat begint met het gebruik van SSRI, venlafaxine of verwant geneesmiddel, NSAIDs, carbamazepine of lisdiureticum (interacterende geneesmiddelen) met een laboratorium meting van de natriumspiegel tussen 4 en 21 dagen na het eerste voorschrift van een interacterend geneesmiddel.	→	++		
23c	% thiazide gebruikers van 70 jaar en ouder van wie de natriumspiegels gecontroleerd zijn na een voorval van diarree of braken.	→	+		
24a1	% patiënten met een verhoogd risico op hypokaliëmie bij wie de creatininespiegels zijn gemeten vóór de start van een kaliumverliezend diureticum.	→	++		
24a2	% patiënten met een verhoogd risico op hypokaliëmie bij wie de kaliumspiegels zijn gemeten vóór de start van een kaliumverliezend diureticum.	→	++		
24b1	% patiënten met een verhoogd risico op hypokaliëmie bij wie de creatininespiegels zijn gemeten binnen 1-3 weken na de start van een kaliumverliezend diureticum.	→	++		
24b2	% patiënten met een verhoogd risico op hypokaliëmie bij wie de kaliumspiegels zijn gemeten binnen 1-3 weken na de start van een kaliumverliezend diureticum.	→	++		
24c1	% gebruikers van een kaliumverliezend diureticum met een verhoogd risico op hypokaliëmie bij wie de creatininespiegels elk jaar gemeten zijn.	→	+		
24c2	% gebruikers van een kaliumverliezend diureticum met een verhoogd risico op hypokaliëmie bij wie de kaliumspiegels elk jaar gemeten zijn.	→	+		

2009-2014: ↑= verbeterd; →=onveranderd; ⇅=wisselend. Pot. Verb.: potentiële verbetering: - gering; + matig; ++ groot.
NSAID = *Non-Steroidal Anti-Inflammatory Drug*.

Tabel 11: Overzicht van verandering per VM-indicator tussen 2009 en 2014 en mogelijkheid tot verdere potentiële verbetering beoordeeld door 2 huisartsen (IPCI) en 2 apothekers (SFK)

VM indicator	Beschrijving van de VM-indicator	IPCI 2009-2014	IPCI Pot. Verb.	SFK 2009-2014	SFK Pot. Verb.
25a1	% patiënten met een verhoogd risico op hyperkaliëmie bij wie de creatininespiegel gemeten is vóór het starten met een RAS remmer.	→	++		
25a2	% patiënten met een verhoogd risico op hyperkaliëmie bij wie de kaliumspiegel gemeten is vóór het starten met een RAS remmer.	→	++		
25b1	% patiënten met een verhoogd risico op hyperkaliëmie bij wie de creatininespiegels zijn gemeten binnen 1-3 weken na de start van een RAS-remmer.	→	++		
25b2	% patiënten met een verhoogd risico op hyperkaliëmie bij wie de kaliumspiegels zijn gemeten binnen 1-3 weken na de start van een RAS-remmer.	→	++		
25c1	% gebruikers van RAS-remmers met een verhoogd risico op hyperkaliëmie bij wie de creatininespiegels elk jaar gemeten zijn.	→	-		
25c2	% gebruikers van RAS-remmers met een verhoogd risico op hyperkaliëmie bij wie de kaliumspiegels elk jaar gemeten zijn.	→	+		
26	% gebruikers van RAS-remmers met een verhoogd risico op hyperkaliëmie aan wie een NSAID (inclusief coxib) is voorgeschreven.	→	-	→	-
Fracturen t.g.v. valincidenten					
31a1	% chronische benzodiazepine gebruikers met tenminste 1 consult bij de huisarts per jaar (excl. Telefonisch contact).	→	++		
31a2	% chronische benzodiazepine gebruikers met tenminste 1 consult bij de huisarts per jaar (incl. telefonisch contact).	→	++		
31b1	% patiënten bij wie een herevaluatie van de behandeling plaatsvond binnen 2 weken na het starten van een benzodiazepine (excl. telefonisch contact).	→	-		
31b2	% patiënten bij wie een herevaluatie van de behandeling plaatsvond binnen 2 weken na het starten van een benzodiazepine (incl. telefonisch contact).	→	-		
31c1	% patiënten bij wie een herevaluatie van de behandeling plaatsvond 4-6 weken na het starten met een antidepressivum (excl. telefonisch contact).	→	++		
31c2	% patiënten bij wie een herevaluatie van de behandeling plaatsvond 4-6 weken na het starten met een antidepressivum (incl. telefonisch contact).	→	++		
Fracturen t.g.v. glucocorticoïden					
34a	% chronische steroïde gebruikers dat ook een bisfosfonaat ontvangt.	→	++	→	+
34b1	% corticosteroïd gebruikers met calcium en vitamine D als comedicatie.	→	++	→	+
34b2	% corticosteroïd gebruikers met bisfosfonaten als comedicatie voor een periode langer dan 5 jaar.	→		→	
34b3	% chronische bisfosfonaat gebruikers dat bisfosfonaat therapie aanhoudt na stoppen met chronische systemische corticosteroïden.	→	-	→	-
Ontregeling van diabetes t.g.v. bloedglucoseverlagende middelen					
35	% patiënten van 70 jaar en ouder die worden behandeld met glibenclamide in plaats van een ander sulfonylureum derivaat.	→	-	→	-

2009-2014: ↑= verbeterd; →=onveranderd; ⇅=wisselend. Pot. Verb.: potentiële verbetering: - gering; + matig; ++ groot.

RAS= Renine-Angiotensine Systeem.

Tabel 12: Overzicht van verandering per VM-indicator tussen 2009 en 2014 en mogelijkheid tot verdere potentiële verbetering beoordeeld door 2 huisartsen (IPCI) en 2 apothekers (SFK)

VM indicator	Beschrijving van de VM-indicator	IPCI 2009-2014	IPCI Pot. Verb.	SFK 2009-2014	SFK Pot. Verb.
Bradycardie t.g.v. digoxine en/of sotalol					
39a	% ouderen bij wie de nierfunctie is gecontroleerd tenminste 3 maanden vóór de start van digoxine.	↑	++		
39b	% oudere digoxine gebruikers bij wie de nierfunctie elk jaar tenminste 1 keer is gecontroleerd.	→	+		
39c	% ouderen bij wie de nierfunctie is gecontroleerd tenminste 3 maanden vóór de start van sotalol.	↑	+		
39d	% oudere sotalol gebruikers bij wie de nierfunctie elk jaar tenminste 1 keer is gecontroleerd.	↑	+		
39g	% digoxine gebruikers dat gelijktijdig behandeld wordt met een macrolide.	→	-	→	-
39h	% digoxine gebruikers dat gelijktijdig behandeld wordt met itraconazol.	→	-	→	-
39i	% digoxine gebruikers dat gelijktijdig behandeld wordt met ketoconazol.	→	-	→	-
Ernstige obstipatie t.g.v. opioïden					
40	% patiënten dat een laxans ontvangt na de start van een behandeling met een opioïde.	→	+	→	-

2009-2014: ↑=verbeterd; →=onveranderd; ⇕=wisselend. Pot. Verb.: potentiële verbetering: - gering; + matig; ++ groot.

Van de 57 indicatoren (VM indicator 34b2 was niet goed te beoordelen) die door de huisartsen beoordeeld konden worden, bleven er 50 onveranderd en 7 lieten een verbetering zien (12,1%). In totaal werd van 23 (40,4%) huisartsindicatoren geschat dat het verbeteringspotentieel gering is en van 13 (22,8%) matig is na 2014. Van 21 indicatoren (36,8%) werd geschat dat het verbeteringspotentieel groot is na 2014.

Van de 29 indicatoren (VM indicator 34b2 was niet goed te beoordelen) die door de apothekers beoordeeld konden worden, bleven 27 onveranderd en 2 lieten een verbetering zien (7%). In totaal werden 21 (72%) apotheekindicatoren geschat dat het verbeteringspotentieel gering is en 6 (21%) matig is na 2014. Voor 2 apotheekindicatoren (7%) werd geschat dat het verbeteringspotentieel groot is na 2014 (zie Tabellen 9-12).

Tabel 8 laat zien dat er vooral verbetering is opgetreden ten aanzien van maagbescherming bij het gebruik van ASA (zowel in IPCI als SFK). Daarnaast is verbetering zichtbaar bij patiënten met jicht en een voorgeschiedenis van cardiovasculaire of nierziekten, dat een NSAID ontvangt (Tabel 10), en het meten van de nierfunctie binnen 3 maanden na start van digoxine of sotalol (Tabel 12).

2.3.2 VERANDERINGEN VAN VM-INDICATOREN TEN OPZICHTE VAN AZ-INDICATOREN

In Tabellen 13 en 14 worden de veranderingen weergegeven ten opzichte van het eindjaar in het AZ onderzoek (2010). We beperken ons tot de VM indicatoren die ook in AZ onderzoek werden gemeten. 5 van de 31 indicatoren zijn verbeterd. 7 van de 31 indicatoren die volgens de beoordelaars in het AZ onderzoek grote verbeteringspotentieel hadden, laten in dit onderzoek geen verbetering zien in mate van opvolging.

Tabel 14 laat zien dat voor 4 van de 14 apotheekindicatoren een matig/groot verbeterpotentieel werd geschat in het AZ onderzoek (29%). Hiervan is 1 indicator met een matig potentieel tot verbetering, verbeterd in dit onderzoek.

Tabel 13: Resultaten van de 32 AZ-huisartsenindicatoren met de geschatte mogelijkheid tot verbetering in het AZ-onderzoek en het verloop in dit VM-onderzoek.

Geschatte mogelijkheid tot verdere verbetering in 2010 (eindmeting AZ)	Ontwikkeling in de tijd (2009-2014) VM-onderzoek		Totaal
	Verbeterd % t.o.v. totaal	Onveranderd	
Gering	3 (21,4%)	11	14
Matig	1 (11,1%)	8	9
Groot	1 (12,5%)	7	8
Totaal	5 (16,1%)	26	31*

* AZ-indicator 21c3 was in het AZ-rapport niet te beoordelen en is derhalve niet geïncludeerd in deze tabel.

Tabel 14: Resultaten van de toepassing van 15 AZ-apothekersindicatoren en verdere verbetering bepaald in dit VM-onderzoek.

Geschatte mogelijkheid tot verdere verbetering in 2010 (eindmeting AZ)	Ontwikkeling in de tijd (2009-2014) VM-onderzoek		Totaal
	Verbeterd % t.o.v. totaal	Onveranderd	
Gering	0 (0%)	10	10
Matig	1 (33,3%)	2	3
Groot	0 (0%)	1	1
Totaal aantal	1 (7,1%)	13	14*

* AZ-indicator 26 was in het AZ-rapport niet te beoordelen en is derhalve niet geïncludeerd in deze tabel.

2.3.3 VERGELIJKING MET HET AZ-ONDERZOEK

Om de metingen in het VM onderzoek te vergelijken met het AZ-onderzoek werden twee jaren van overlap meegenomen (2009 en 2010). Voor deze jaren zijn de medianen per indicator vergeleken. Van de indicatoren met meer dan 10% verschil is onderzocht waar dit verschil aan toe te wijden is. In Tabel 15 is per indicator met meer dan 10% verschil aangegeven wat het verschil is en de reden voor dit verschil. De indicatoren die hier niet beschreven zijn hebben een relatief klein verschil en worden derhalve niet besproken.

Tabel 15: Indicatoren met verschil >10% tussen AZ-onderzoek en VM-onderzoek

VM-indicator	Verschil (%) tussen medianen uit AZ- en VM-onderzoek				Reden voor verschil >10% tussen AZ- en VM-onderzoek
	IPCI		SFK		
	2009	2010	2009	2010	
13a	35,8	36,5	41,84	41,72	Alleen patiënten ouder dan 60 jaar zijn dit keer bij de berekening geïnccludeerd.
19	22,60	0	40,30	48,80	Het aantal patiënten per huisartspraktijk en apotheek zijn erg laag (<10) waardoor wijzigingen in de specificaties grote verschillen met zich mee brengen.
21d1	12,77	10,58			De indicator meet nu de opvolging bij nsNSAIDs exclusief naproxen en ibuprofen.
31a1	16,44	11,67			In het AZ-onderzoek is bepaald of er contact met de huisarts geweest gedurende het jaar na start van een benzodiazepine, maar aangezien wij willen weten of er een jaar na start contact plaatsvindt, is ervoor gekozen om de tijd na start met de benzodiazepine van 0-365 dagen te wijzigen naar 335-395 na start. Op deze manier kunnen we een betrouwbare uitspraak doen over de opvolging van deze indicator.
34a	17,14	18,82			De equivalente doseringen van prednisolon zijn up to date gemaakt.
39d	16,70	7,61			Het aantal patiënten per huisartspraktijk is laag (<30), waardoor wijzigingen in de specificaties grote verschillen met zich mee brengen.
40a	34,83	35,57	0	0,37	In het AZ-onderzoek zijn alleen laxantia die als eerste uitgifte meegegeven zijn bij een eerste uitgifte opiaat geïnccludeerd. Aangezien er patiënten zijn die al een laxans in gebruik hadden of die hier later mee gestart zijn, zijn deze in het VM-onderzoek ook geïnccludeerd. Hierdoor kan deze stijging in mediaan worden verklaard.

2.4 DISCUSSIE

HUISARTSEN

De mate van opvolging van 18 HARM-Wrestling aanbevelingen door huisartsen is in dit onderzoek met 58 indicatoren gemonitord. Van 16 geneesmiddel-specifieke en 6 algemene aanbevelingen uit het HARM-Wrestling rapport konden geen indicatoren ontwikkeld worden (zie Appendix 3) en konden derhalve niet gemonitord worden in dit onderzoek.

Van de 57 indicatoren die in de huisartsenpraktijken meetbaar en interpreteerbaar waren, is bijna de helft (n=23) als gering verbeterbaar beoordeeld na 2014^{xii}. Dit betekent dat volgens de twee huisartsen, die het verloop van de mate van opvolging hebben beoordeeld, er weinig/geen ruimte is voor verdere verbetering. 13 indicatoren zijn volgens de beoordelaars matig verbeterbaar en van 21 indicatoren werd geschat dat er potentieel nog grote verbeteringen mogelijk zijn na 2014^{xiii}. In Tabellen 8-11 is terug te vinden welke (deel)aanbevelingen dit precies betreffen.

Naast het verdere verbeteringspotentieel is ook het verloop tussen 2009 en 2014 vastgesteld. Er bleven 50 indicatoren onveranderd, waarvan 20 beoordeeld waren met een groot verbeteringspotentieel. Dit betroffen voornamelijk aanbevelingen waarbij een labbepaling geadviseerd voor en/of na het starten van een bepaald middel.

Zeven indicatoren lieten wel een verbetering zien tussen 2009 en 2014, waarvan twee nog een matig verbeteringspotentieel hadden en 1 nog een groot verbeteringspotentieel na deze verbetering. De overige indicatoren worden volgens de beoordelaars na de ondergane verbetering voldoende opgevolgd. (zie Appendix 6 voor gedetailleerde resultaten uit de IPCI database).

Ook in de NIVEL database is de mate van opvolging van een aantal HW-deelaanbevelingen gemeten. Hier kwamen nagenoeg dezelfde resultaten uit als gevonden in de IPCI database (Appendix 17).

APOTHEKERS

De mate van opvolging van 12 HARM-Wrestling aanbevelingen door apothekers is in dit onderzoek met 29 indicatoren gemonitord. Van 22 geneesmiddel-specifieke en 6 algemene aanbevelingen uit het HARM-Wrestling rapport konden geen apothekersindicatoren ontwikkeld worden (zie Appendix 3) en konden derhalve niet gemonitord worden in dit onderzoek.

Van de 29 indicatoren die in de apotheken beoordeeld konden worden, werden 21 geschat als gering verbeterbaar na 2014. Dit betekent dat volgens de twee apothekers, die het verloop van de mate van opvolging hebben beoordeeld, er weinig/geen ruimte is voor verdere verbetering. 6 indicatoren zijn volgens de beoordelaars matig verbeterbaar en van 2 apotheekindicatoren werd geschat dat er potentieel nog grote verbeteringen mogelijk zijn na 2014.

Van de 29 indicatoren gemonitord in een apotheekdatabase bleven 27 onveranderd in de mate van opvolging tussen 2009 en 2014. Hiervan hadden 19 ook een gering verbeteringspotentieel en konden derhalve ook niet verbeterd worden. 2 indicatoren lieten een verbetering zien, waarna een gering verbeteringspotentieel aanwezig was. (zie Appendix 6 voor gedetailleerde resultaten uit de SFK database)

WELKE AANBEVELINGEN BETREFT HET?

Er is geen verband te vinden tussen de aanbevelingen die tussen 2009 en 2014 verbeterd zijn in de mate van opvolging. Drie van de zeven indicatoren die een verbetering ondergingen betroffen de medicatieveiligheid bij gebruik van een antistollingsmiddel genaamd acetylsalicylzuur dat door zijn farmacologische werking het maag/darmstelsel kan beschadigen. Een van de HARM-Wrestling aanbevelingen was om bij het inzetten van

^{xii} Gering = de mogelijkheid tot verdere verbetering worden voor de 50^e percentielen geschat op hooguit 10 procentpunten.

^{xiii} Groot = de mogelijkheid tot verdere verbetering worden voor de 50^e percentielen geschat op tenminste 30 procentpunten.

dit middel bij risicopatiënten een maagbeschermer te starten om het risico op maag/darmschade te beperken. Ook is aanbevolen om deze maagbeschermer weer te stoppen indien het antistollingsmiddel ook stopte. Beide aanbevelingen lijken gedurende de onderzoeksperiode te zijn verbeterd en volgens de beoordelaars, die het verbeteringspotentieel beoordeelde, is er slechts een gering verbeteringspotentieel aanwezig aan het einde van de onderzoeksperiode (2014).

De mate van opvolging omtrent de medicatieveiligheid bij twee middelen gebruikt bij hartfalen (digoxine en sotalol) lijken ook verbeterd te zijn in dit onderzoek. Dit betreft in dit geval de aanbevelingen om de nierfunctie periodiek te controleren, aangezien beide middelen via de nier uitgescheiden worden. Echter, zelfs na deze verbetering is er volgens de beoordelaars nog een matig-groot verbeteringspotentieel aanwezig aan het einde van de onderzoeksperiode (2014).

AANDACHTSPUNTEN

De aanbevelingen die volgens de beoordelaars nog onvoldoende werden opgevolgd in 2014 omvatten voornamelijk de medicatieveiligheid omtrent bloeddrukverlagende middelen (diuretica en RAS-remmers), psychofarmaca (benzodiazepines en antidepressiva) en corticosteroiden.

Bij het inzetten van bepaalde bloeddrukverlagende middelen, zoals diuretica en RAS-remmers, dient de elektrolytenhuishouding goed in de gaten gehouden te worden. Dit, omdat door het uitscheiden van water de bloeddruk wordt verlaagd, maar bepaalde elektrolyten hierdoor ook meer of juist minder het lichaam verlaten. De HARM-Wrestling aanbevelingen bevatten een aantal aanbevelingen waarin beschreven wordt wanneer deze labbepalingen van de nierfunctie en elektrolyten precies uitgevoerd moeten worden om de medicatieveiligheid te verbeteren. Echter, volgens de resultaten van dit onderzoek wordt dit nog in onvoldoende mate uitgevoerd.

In het HARM-Wrestling rapport worden een aantal aanbevelingen gedaan omtrent de begeleiding van de patiënt bij gebruik van psychofarmaca. Bij gebruik van een type slaapmiddel (benzodiazepines) dient er volgens de aanbevelingen tenminste 1 consult met de huisarts plaats te vinden om het gebruik te bespreken. Ook na het starten van een antidepressivum dient de arts de patiënt na 4-6 weken te spreken om het gebruik te herevalueren. Ook deze aanbevelingen worden volgens de beoordelaars van dit onderzoek nog onvoldoende opgevolgd.

Tenslotte is er ook een lage mate van opvolging te zien bij gebruik van corticosteroiden. Deze middelen kunnen de botten brozer maken. Het HARM-Wrestling rapport doet daarom een aantal aanbevelingen om de botten aan te sterken m.b.v. supplementen (calcium/vitamine D) en/of bisfosfonaten. Ook hier kan volgens de beoordelaars de mate van opvolging nog verbeterd worden.

2.4.1 BEPERKINGEN VAN HET ONDERZOEK

1. Bij de interpretatie van de resultaten van de indicatoren dienen specifieke beperkingen in acht genomen te worden. Deze zijn bij iedere indicator in Appendix 6 vermeld. Naast deze specifieke beperkingen geldt ook een aantal algemene beperkingen.
2. De mate van potentiële verdere verbetering van de indicatoren vastgelegd in dit rapport is geschat door twee praktiserende huisartsen voor de IPCI database en twee praktiserende apothekers voor de SFK database. Dit betekent dat deze resultaten afhankelijk zijn van de kennis en ervaringen van de beoordelaars en per huisarts/apotheker flink kan verschillen.
3. In de huisartsendatabase wordt met een aantal indicatoren gemonitord of de arts bij een eerste uitgifte een controle heeft uitgevoerd. Echter, een eerste uitgifte van de huisarts hoeft niet een eerste uitgifte aan de patiënt te betekenen. Deze kan eerder zijn gestart met het middel op indicatie van een specialist die vervolgens het voorschrijven overdraagt aan de huisarts. De controle kan dan wellicht al uitgevoerd zijn door de specialist en hoeft niet meer aangevraagd te worden door de huisarts. De huisarts en specialist dienen vervolgens wel vast te leggen wie verantwoordelijk is voor deze controles na overdracht zoals beschreven in HW-aanbeveling 4 van het HARM-Wrestling rapport⁴. Dit kan echter tot dusver niet gestructureerd vastgelegd worden in het huisartsinformatiesysteem, waardoor de indicator gemeten in de IPCI database hier niet voor gecorrigeerd kan worden. Voor de SFK database is dit minder relevant, omdat de patiënt zich met zowel een specialistenrecept als een huisartsenrecept presenteert in de apotheek.

Doordat echter de apotheker geen structurele inzage in bijvoorbeeld de natrium en kaliumspiegel heeft, kunnen deze aanbevelingen ook niet stelselmatig gemonitord worden in de SFK database.

4. De apothekersdatabase beschikt tevens niet over informatie over onderliggende ziekten en de reden van voorschrijven. Sommige ziekten kunnen worden afgeleid uit de gebruikte geneesmiddelen (zoals diabetes), maar dat geldt slechts voor een bepaald aantal ziekten. Zie voor de specifieke beperkingen van de SFK database ook Appendix 6. In een aantal gevallen zijn de indicatoren om deze reden niet meetbaar in de SFK database.
5. Dit deelonderzoek monitort de opvolging van 18 geneesmiddel-specifieke HW-aanbevelingen. In het HW-rapport zijn echter 34 geneesmiddel-specifieke en 6 algemene aanbevelingen (zie Tabel 16 voor een verkorte selectie) gedaan om het aantal geneesmiddel-gerelateerde ziekenhuisopnames te doen dalen. Dit betekent dat van 22 HW-aanbevelingen het nog onbekend is of deze voldoende worden opgevolgd door de huisartsen en apothekers. Om de mate van opvolging van deze 22 HW-aanbevelingen alsnog in kaart te brengen is aanvullend gericht onderzoek nodig. In Appendix 3 is voor ieder geneesmiddel-specifieke HW aanbevelingen aangegeven waarom deze niet/ niet volledig meetbaar is in de IPCI danwel SFK database. De voornaamste knelpunten zijn het niet systematisch vastleggen van bepaalde informatie dat nodig is om de mate van opvolging van de aanbeveling te kunnen monitoren. Het verdient daarom aanbeveling om de manier van vastlegging in het huisartsen- danwel apothekers- informatiesysteem zodanig in te richten dat deze informatie systematisch wordt vastgelegd.

Tabel 16 Enkele algemene aanbevelingen in het oorspronkelijke HARM-Wrestling rapport ⁴

HW-aanbeveling 1: Het verdient aanbeveling om een overleg te starten over de verbetering van de medicatieveiligheid op de (middel)lange termijn. Onderwerpen die hierbij aanbod moeten komen zijn onder meer:

Het terugdringen van potentieel vermijdbare bijwerkingen die niet tot ziekenhuisopnames leiden.

Het voorkómen, opsporen en terugdringen van therapieontrouw en andere gebruiks-gerelateerde problemen die de medicatieveiligheid kunnen verminderen.

De factoren die het risico op een geneesmiddel-gerelateerde ziekenhuisopname verhogen en hun onderlinge wisselwerking.

Het benutten van nieuwe ICT mogelijkheden.

HW-aanbeveling 3:

Wanneer een oudere patiënt tenminste 5 geneesmiddelen chronisch gebruikt en deze geneesmiddelen door verschillende behandelaren worden voorgeschreven, spreken deze behandelaren onderling af wie als hoofdbehandelaar de regiefunctie over de farmacotherapie heeft. Zij leggen dit vast in hun computersysteem en communiceren dit naar degene(n) die de geneesmiddelen aflevert/afleveren.

HW-aanbeveling 4: Wanneer een medisch specialist een behandeling initieert, die vervolgens door de huisarts wordt voortgezet, stemmen deze zorgverleners onderling af wie verantwoordelijk is voor de periodieke controles, herevaluaties, herhaalmedicatie(s) en therapieduur en zij leggen dit vervolgens vast.

HW-aanbeveling 5: De computersystemen van voorschrijvers en apothekers gaan het uitvoeren van de aanbevelingen in deze rapportage zo goed mogelijk ondersteunen. Voor zover dat nu nog niet mogelijk is, worden de systemen hiervoor alsnog geschikt gemaakt.

HW-aanbeveling 6: Wanneer een geneesmiddel vanwege een ernstige bijwerking wordt gestaakt, geeft de arts in kwestie (ongeacht of deze nu binnen of buiten het ziekenhuis werkzaam is) snel en adequaat informatie hierover aan de patiënt en aan iedere andere arts en apotheker, die rechtstreeks bij de zorg voor die patiënt is betrokken (huisarts, verpleeghuisarts, medisch specialist, openbaar apotheker, ziekenhuisapotheker).

6. De HW aanbevelingen zijn toegespitst op de geneesmiddelen die verantwoordelijk waren voor het grootste deel van de geneesmiddel-gerelateerde ziekenhuisopnames in de oorspronkelijke HARM- en IPCI-studies. Tussen 2010 en 2014 zijn er 153 nieuwe geneesmiddelen door het College ter Beoordeling van Geneesmiddelen ingeschreven. Nieuwe geneesmiddelen hebben ook nieuwe bijwerkingen, contra-indicaties en geneesmiddelinteracties die mogelijk kunnen leiden tot geneesmiddel-gerelateerde ziekenhuisopnames. In Appendix 4 zijn alle wijzigingen t.o.v. de AZ-indicatoren terug te vinden. Hierin is te zien dat o.a. NOAC gebruik is toegevoegd als risicofactor op gastro-intestinale complicaties. Vanwege nieuwe inzichten in risicoprofielen van 'oude' geneesmiddelen zijn ook een aantal indicatoren opgesplitst om verdere inzichten in het juist inzetten van bepaalde geneesmiddelen te krijgen. Er moet een systematiek ontwikkeld worden voor continu genereren van geüpdatete aanbevelingen.

2.5 CONCLUSIES & AANBEVELINGEN

- Bijna de helft van de huisartsindicatoren en bijna drie kwart van de apothekersindicatoren die in dit onderzoek gemonitord zijn, worden volgens de beoordelaars voldoende opgevolgd^{xiv}. Voor 36,8% van de huisartsindicatoren is volgens de beoordelaars nog grote ruimte voor verdere verbetering aanwezig.
- In het AZ-onderzoek (2012) waren 8 van de 32 huisartsindicatoren beoordeeld met een groot verbeteringspotentieel na 2010. Hiervan is slechts 1 indicator verbeterd tussen 2009 en 2014. Dit betekent dat ondanks de aanbeveling gedaan in het AZ-onderzoek om voornamelijk aandacht te besteden aan de aanbevelingen met een groot verbeteringspotentieel tussen 2009 en 2014 nog geen verbetering merkbaar was. Deze aanbeveling blijft daarom ook nu van kracht.
- Er is geen verband te vinden tussen de aanbevelingen die tussen 2009 en 2014 verbeterd zijn in de mate van opvolging. Deze bevindingen laten zien dat er geen algemene aanpak is om het opvolgen van aanbevelingen te verhogen, maar dat per 'verbeterbare' aanbeveling op maat gemaakte actieplannen moeten komen.
- Aangezien het onduidelijk is of een huisarts een middel initieert of dat deze overgedragen is door een specialist dient dit systematisch vastgelegd te worden. De huisarts en specialist dienen vervolgens ook vast te leggen wie verantwoordelijk is voor verdere controles na overdracht zoals beschreven in HW-aanbeveling 4 van het HARM-Wrestling rapport⁴.
- De mate van opvolging van 22 HARM-Wrestling aanbevelingen kon in dit onderzoek niet gemonitord worden. Om de mate van opvolging van deze 22 HW-aanbevelingen alsnog in kaart te brengen is gericht onderzoek nodig. Het is dan ook aan te bevelen om de manier van vastlegging in het huisartsen- danwel apothekers- informatiesysteem zodanig in te richten dat deze informatie systematisch wordt vastgelegd.

Aanbeveling VM-01

De overheid, organisaties van zorgverleners en zorgverzekeraars moeten bevorderen dat zorggegevens die volgens het HW-Rapport (of dit nieuwe VM-Rapport) nodig zijn om te beoordelen of een patiënt een verhoogd risico loopt op een geneesmiddel-gerelateerde ziekenhuisopname systematischer in de praktijk worden verzameld, vastgelegd, toegepast en gedeeld met de andere zorgverleners die rechtstreeks bij de farmacotherapie van de patiënt in kwestie zijn betrokken.

Aanbeveling VM-01 geldt in het bijzonder voor:

- De reden om een therapie met meer dan één ontstollingsmiddel te initiëren.
- De reden om een therapie voor doseringscontrole.
- De laboratoriumuitslagen m.b.t. nierfunctie en elektrolytconcentraties (kalium en natrium) van potentiële risicopatiënten.

^{xiv} De huisartsen- en apothekers-indicatoren zijn beoordeeld op potentiële verdere verbetering door respectievelijk 2 praktiserende huisartsen en 2 praktiserende apothekers.

Aanbeveling VM-02

De overheid, organisaties van zorgverleners en zorgverzekeraars moeten eveneens bevorderen dat de zorggegevens zoals bedoeld in Aanbeveling VM-01 geanonimiseerd worden doorgegeven t.b.v. bestaande gegevensverzamelingen inzake het handelen van artsen en apothekers die extramurale zorg verlenen.

Aanbeveling VM-03

De overheid moet een overleggroep inrichten over de verdere verbetering van de medicatieveiligheid op de (middel)lange termijn (zie HW-aanbeveling 1).

Aanbeveling VM-04

De overheid en/of zorgverzekeraars moeten nader onderzoek laten doen naar de implementatie en effectiviteit van de "Handreiking Verantwoordelijkheidsverdeling bij samenwerking in de zorg" die de KNMG in 2010 heeft uitgebracht.

HOOFDSTUK 3: DE FREQUENTIE VAN GENEESMIDDEL-GERELATEERDE ZIEKENHUISOPNAMES EN VERMIJDBAARHEID (2008-2013)

3.1 INLEIDING

Zoals eerder beschreven in hoofdstuk 1 heeft het Ministerie van Volksgezondheid, Welzijn en Sport (VWS) n.a.v. het HW-rapport en het AZ-onderzoek zes onderzoeksvragen opgesteld. Deze doelstellingen zijn door de onderzoekers onderverdeeld in vier deelonderzoeken. Dit deelonderzoek tracht de volgende onderzoeksvragen te beantwoorden:

Deel-Onderzoek	Bijbehorende specifieke onderzoeksvragen
II.	<ul style="list-style-type: none">1.a. Wat is het aantal geneesmiddelen gerelateerde ziekenhuisopnames in de periode van 2009 tot en met 2013?1.b. Welke stijging/daling is dit ten opzichte van de aantallen (periode 2005 tot en met 2008) uit de voorgaande rapporten?2.a. Wat zijn de onderliggende oorzaken voor vermijdbare geneesmiddelen gerelateerde opnames die daaraan ten grondslag liggen in de periode 2009 tot en met 2013?2.b. Hoe verhouden deze zich tot de onderliggende oorzaken uit het rapport Acute ziekenhuisopnames (Erasmus MC, 2012)?

3.2 METHODEN

3.2.1 DESIGN

Retrospectief cohortonderzoek tussen 2009 en 2014

3.2.2 DATABRONNEN

Dit onderzoek werd uitgevoerd in PHARMO-DHD database. De PHARMO database is een omvangrijke database met informatie over het gebruik van geneesmiddelen, evenals de medische gevolgen, determinanten en kosten van dat gebruik. Hierin wordt de informatie uit verschillende databases gekoppeld met behulp van een *patient tracking system* (PTS). De uiteindelijke database met gegevens van meer dan drie miljoen geanonimiseerde patiënten bevat geneesmiddel aflevergegevens uit openbare apotheken, ziekenhuisopnames, huisartsgegevens en klinische laboratoriumwaarden. De database bevat prescriptie geschiedenis, waarin de volgende informatie op geautomatiseerde wijze wordt vastgelegd: het afgeleverde geneesmiddel, de voorschrijver (huisarts of medisch specialist), de afleverdatum, de afgeleverde hoeveelheid, de voorgeschreven dosering en de duur van het geneesmiddelvoorschrift. Geneesmiddelen zijn in deze databank gecodeerd volgens de *Anatomical Therapeutic Chemical* (ATC) classificatie³⁶.

Door de PHARMO database binnen een bepaalde regio (*catchment area*) te koppelen aan de DHD is niet alleen betrouwbare informatie beschikbaar over de verstrekte geneesmiddelen, maar ook over de ziekenhuisopnames per patiënt. De DHD bevat gedetailleerde informatie over ziekenhuisopnames in de algemene en academische ziekenhuizen in Nederland. De database bevat gegevens over de primaire en secundaire ontslag diagnoses, procedures, en de datum van ziekenhuisopname en –ontslag. Alle diagnoses werden gecodeerd volgens de *International Classification of Diseases, 9th Revision, Clinical Modification* (ICD-9/10-CM) classificatie³⁷ en sinds 2012 met de ICD-10

Door middel van het combineren van geanonimiseerde gegevens van de DHD en gegevens over geneesmiddelgebruik uit de PHARMO database kan er een voorselectie van mogelijk geneesmiddel-gerelateerde ziekenhuisopnames worden gemaakt ('bruto'). De essentiële vervolgstap in dit onderzoek bestaat uit het beoordelen of een ziekenhuisopname uit deze selectie daadwerkelijk geneesmiddel-gerelateerd was en of deze potentieel vermijdbaar was geweest ('netto'). Hier voor is het noodzakelijk om inzicht te hebben in de gehele ontslagbrief, weliswaar in geanonimiseerde vorm.

3.2.3 UPDATE HARM TRIGGERLIJST

De oorspronkelijke HARM-triggerlijst uit 2006 bevatte de combinaties van de geneesmiddel-uitkomst combinaties, die volgens het HARM team mogelijk geneesmiddel-gerelateerd zijn. De HARM-triggerlijst werd in dit onderzoek geüpdatet. Hiervoor waren er twee redenen: 1. Elk jaar komen er nieuwe geneesmiddelen op de markt. Door een nieuwe triggerlijst te maken neem je eventuele ziekenhuisopnames door deze geneesmiddelen meen in het onderzoek. 2. Er kunnen ook nieuwe events geconstateerd worden bij relatief 'oude' geneesmiddel(groepen), die leiden tot ziekenhuisopnames. De 'nieuwe' event-geneesmiddel combinatie lijst wordt in dit onderzoek de HARM+lijst genoemd. De methode gebruikt om de HARM+lijst samen te stellen is beschreven in Appendix 7.

3.2.4 VASTSTELLEN GENEESMIDDEL-GERELATEERDE ZIEKENHUISOPNAMES

3.2.4.1 BRUTO PREVALENTIE (PERCENTAGE)

In de PHARMO-DHD gekoppelde database werd de geautomatiseerde prevalentie van 'mogelijk geneesmiddel-gerelateerde opnames' (geneesmiddel-event combinaties) vastgesteld aan de hand van de HARM+ lijst. Een event wordt geteld als de ontslag diagnose plaatsvindt tijdens of binnen 30 dagen na het staken van het betreffende geneesmiddel. De bruto prevalentie (percentage) van geneesmiddel-gerelateerde ziekenhuisopnames werd berekend ten opzichte van het totaal aantal acute ziekenhuisopnames gedurende de periode 2005 tot 2013. Het wordt de "bruto" prevalentie genoemd, omdat het nog onzeker is of alle ziekenhuisopnames overeenkomend met de HARM+lijst daadwerkelijk geneesmiddel-gerelateerde opnamen

zijn. De bruto prevalentie bevat namelijk ook vals-positieve geneesmiddel-gerelateerde ziekenhuisopnames^{xv}. Voor deze lijst werd vervolgens een validatie gedaan.

3.2.4.2 BRUTO INCIDENTIE DICHTHEID

De incidentiedichtheid is de som van ziekenhuisopnames gerelateerd aan de periode van geneesmiddelgebruik voor de opname. Dit is gedaan door het totaal aantal mogelijk geneesmiddel-gerelateerde ziekenhuisopnames in een jaar te delen door de som van de duur van het geneesmiddelgebruik (uitgedrukt in jaren) tijdens het betreffende jaar van een persoon voor de ziekenhuisopname. Dit is vervolgens omgerekend in een incidentiedichtheid uitgedrukt in het aantal nieuwe gevallen van mogelijk geneesmiddel-gerelateerde ziekenhuisopnames per 10.000 persoonsjaren geneesmiddel gebruik tussen 2005 en 2013. De incidentiedichtheid heeft als noemer dus de tijd van geneesmiddelgebruik en is als dusdanig niet afhankelijk van verandering in het aantal ziekenhuisopnames: hierdoor is ook beter te zien of bij weinig gebruikte middelen de dichtheid hoger is.

Doordat niet alle ziekenhuizen consistent data inleveren, imputeert DHD gegevens, deze zijn niet koppelbaar met PHARMO data omdat er geen patiëntidentiteit zit^{xvi}. Tussen 2006 en 2010 betreft het imputatie percentage 10%, in 2011 16% en in 2012 19%. Voor 2013 is dit getal niet bekend en werd de 2012 correctiefactor gebruikt. De bruto incidentiedichtheid is gecorrigeerd voor dit gebrek aan gegevens.

3.2.4.3 VALIDATIE PROCES

Om te beoordelen hoe vaak een op de HARM+ lijst voorkomende ontslagdiagnose echt geneesmiddel-gerelateerd was, werd een steekproef genomen uit om de mogelijk geneesmiddel-gerelateerde ziekenhuisopnames te beoordelen. Hierbij zijn uit de PHARMO-DHD-database per jaar 500 mogelijk geneesmiddel-gerelateerde ziekenhuisopnames geselecteerd welke hebben plaatsgevonden in 2008, 2009 (het jaar waarin het HARM-WRESTLING rapport uitkwam), 2011 en 2013. In totaal betreft het een steekproef van 2000 ziekenhuisopnames. Van deze selectie zijn geanonimiseerde ontslagbrieven bij de desbetreffende ziekenhuizen opgevraagd zodat de mogelijke causaliteit en potentiële vermijdbaarheid kan worden vastgesteld. In totaal werden 155 ziekenhuizen aangeschreven. Indien een ziekenhuis niet kon of wilde meewerken, werden er additionele brieven bij andere ziekenhuizen aangevraagd om alsnog de target van tenminste 2000 brieven te halen. De aanvragen werden verzonden naar de ziekenhuizen, waarna deze het verzamelden en anonimiseerden d.m.v. zwartlakken van alle identificerende gegevens (namen van personen, geboortedata, ziekenhuis, artsen). De brieven werden vervolgens voorzien van een nummer zodat de Stichting Informatievoorziening voor Zorg en Onderzoek (STIZON) de medicatie van deze persoon onder dit nummer terug kon vinden. De opgevraagde brieven werden door STIZON in een beveiligd PDF bestand gezet om de privacy van de patiënten te waarborgen.

De impact van dit onderzoek op de privacy is vooraf beschreven met behulp van de Privacy Impact Assessment (PIA) vragenlijst versie 1.2 en goedgekeurd door DHD.

De geanonimiseerde brieven werden via een beveiligde *remote research* omgeving (RRE) op het Erasmus MC toegankelijk gemaakt voor de beoordelaars^{xvii} waarbij ook de apotheekaflevergegevens uit PHARMO beschikbaar waren, zodat de beoordelaars tijdens de beoordeling alle medicatie die werd afgeleverd voorafgaand aan de opname en na ontslag uit het ziekenhuis, konden inzien. Beoordelingen vonden plaats binnen het Chameleon programma (Erasmus MC) (zie Appendix 8). De beoordelaars konden in een digitaal vragenformulier de ziekenhuisopnames op mogelijke causaliteit en potentiële vermijdbaarheid beoordelen.

^{xv} Ziekenhuisopname die getriggerd is met de HARM+lijst, maar waarbij het event in werkelijkheid niet gerelateerd is aan het geneesmiddel.

^{xvi} Voorheen werd er gekoppeld met de DHD-database, maar deze is nu overgenomen door de DHD.

^{xvii} 3 artsen (SdB, VV & JA) en 2 apothekers (MWH & FLO)

3.2.4.4 BEOORDELEN VAN ZIEKENHUISONTSLAGBRIEVEN OP MOGELIJKE CAUSALITEIT EN POTENTIËLE VERMIJDBAARHEID

Om zoveel mogelijk uniformiteit in de beoordeling van de brieven te garanderen werd elke brief omtrent potentiële geneesmiddel-gerelateerde ziekenhuisopname net als in het AZ-onderzoek⁵ beoordeeld met behulp van twee algoritmen:

Causaliteit: Aan de hand van het algoritme van Kramer et al.³⁸ werd beoordeeld of de opname daadwerkelijk geneesmiddel-gerelateerd was. In dit onderzoek werd gebruik gemaakt van het volledige algoritme (Appendix 9), in tegenstelling tot de aangepaste versie zoals in de HARM- en AZ-onderzoek is gebruikt. Aangezien er niet met 100% zekerheid kon worden geconcludeerd dat elke causaal beoordeelde ziekenhuisopname daadwerkelijk gerelateerd was aan het geneesmiddel, wordt er consequent gesproken van een *mogelijk* geneesmiddel-gerelateerde ziekenhuisopname.

Vermijdbaarheid: Aan de hand van het gemodificeerde algoritme van Schumock en Thornton et al.^{6, 39} werd beoordeeld of de geneesmiddel-gerelateerde ziekenhuisopname potentieel vermijdbaar was (Appendix 10). Ten behoeve van het huidige onderzoek is dit algoritme nader gespecificeerd. Ook hier kan niet met 100% zekerheid worden geconcludeerd dat elke vermijdbaar beoordeelde ziekenhuisopname daadwerkelijk vermijdbaar was. Er wordt daarom consequent gesproken van een *potentieel* vermijdbare geneesmiddel-gerelateerde ziekenhuisopname.

Indien er discrepanties waren tussen de beoordelaars met betrekking tot de mogelijke causaliteit of potentiële vermijdbaarheid werden de brieven herbeoordeeld door arts-experts (BS) en apotheker-experts (PvdB, PdS), waarbij consensus bereikt moest worden.

In totaal werden er vijf beoordelaars aangesteld. Deze zijn door twee apothekers (PdS en MWH) geschoold, onder andere door 50 brieven uit het AZ-onderzoek⁶ samen te beoordelen. Dit houdt in dat de brieven die toen de meeste discrepanties in de beoordeling gaven, werden behandeld en besproken.

3.2.5 ANALYSE

3.2.5.1 NETTO PREVALENTIE EN INCIDENTIEDICHTHEID

Per kalenderjaar waar een steekproef van genomen werd (2008, 2009, 2011 en 2013), werd de positief voorspellende waarde (PVW) van de methode (HARM+ + GPS, SCCS, TREND) voor het oppikken van mogelijke werkelijke geneesmiddel-gerelateerde opnames berekend. Dit werd gedaan door het totaal aantal keer dat een eventueel mogelijk geneesmiddel-gerelateerde ziekenhuisopname in de steekproef werd beoordeeld als mogelijk causaal te delen door het totaal aantal ziekenhuisopnames in de steekproef in dat jaar. Bij voldoende gevallen per event werden de PVWs ook per type event berekend. Bij te weinig gevallen werden individuele events (bijvoorbeeld: hypovolemie, hyponatriëmie, hypokaliëmie, hyperkaliëmie) samengevoegd tot grotere event categorieën (bijvoorbeeld: dehydratie/elektrolytstoornissen) om toch een indruk te krijgen of er grote verschillen in PVWs bestonden tussen de verschillende soorten events. De PVWs werden gebruikt om de bruto prevalentie en bruto incidentiedichtheid van geneesmiddel-gerelateerde ziekenhuisopnames te corrigeren voor de aanwezigheid van vals-positieve^{xviii} ziekenhuisopnames. Zodoende konden een gecorrigeerde netto prevalentie^{xix} en netto incidentiedichtheid^{xx} van geneesmiddel-gerelateerde ziekenhuisopnames berekend worden met de bijbehorende betrouwbaarheidsintervallen^{xxi}. De PVWs zijn tenslotte nog gecorrigeerd voor de selecte steekproef. Dit is gedaan door de events te clusteren in kleinere categorieën. Per categorie is vervolgens de PVW berekend. Hierover is vervolgens een gemiddelde PVW berekend.

^{xviii} Ziekenhuisopname die getriggerd is met de HARM+lijst, maar waarbij het event in werkelijkheid niet gerelateerd is aan het geneesmiddel.

^{xix} Netto prevalentie = PVW causaliteit * bruto prevalentie

^{xx} Netto incidentiedichtheid = PVW causaliteit * bruto incidentiedichtheid

^{xxi} 95% Betrouwbaarheidsintervallen zijn berekend m.b.v. de formule:
$$pvw \pm 1,96 \sqrt{\frac{pvw(1-pvw)}{n}}$$

Tenslotte werd het percentage potentiële vermijdbaarheid^{xxii} berekend per gevalideerd meetjaar (2008, 2009, 2011 en 2013) door het totaal aantal keren dat een eventuele mogelijk geneesmiddel-gerelateerde ziekenhuisopname in de steekproef was beoordeeld als potentieel vermijdbaar te delen door het totale aantal causaal bevonden ziekenhuisopnames in de steekproef. Hiermee kan de netto prevalentie van potentiële vermijdbaarheid worden berekend.

3.2.5.2 EXTRAPOLATIE NAAR NEDERLAND

Extrapolatie van de steekproef-resultaten naar Nederland werd gedaan met behulp van de acute opnamegegevens uit DHD voor 2008, 2009, 2011 en 2013. De acute opnames in PHARMO zijn slechts een fractie van het totaal aantal opnames in NL.

Berekening (gebaseerd op de volgende getallen):

- n=aantal acute opnames in PHARMO
- N=totaal aantal acute opnames in NL
- X=bruto percentage acute opnames gerelateerd aan geneesmiddelen (automatisch vanuit HARM+lijst)
- PVW: positief voorspellende waarde dat de opname werkelijk gerelateerd was aan geneesmiddelen
- Y=netto percentage acute opnames gerelateerd aan geneesmiddelen (automatisch vanuit HARM+lijst)
 $Y = X * PVW$
- μ : fractie vermijdbare geneesmiddel gerelateerde opnames (bepaald op een sample)

Totaal aantal vermijdbare geneesmiddel gerelateerde opnames in NL zijn berekend als:

- Totaal aantal = $N * Y * \mu$

^{xxii} De vermijdbaarheid wordt als potentieel aangeduid, omdat het nooit 100% zeker is dat een opname bij de gewenste maatregelen voorkomen had kunnen worden.

3.3 RESULTATEN

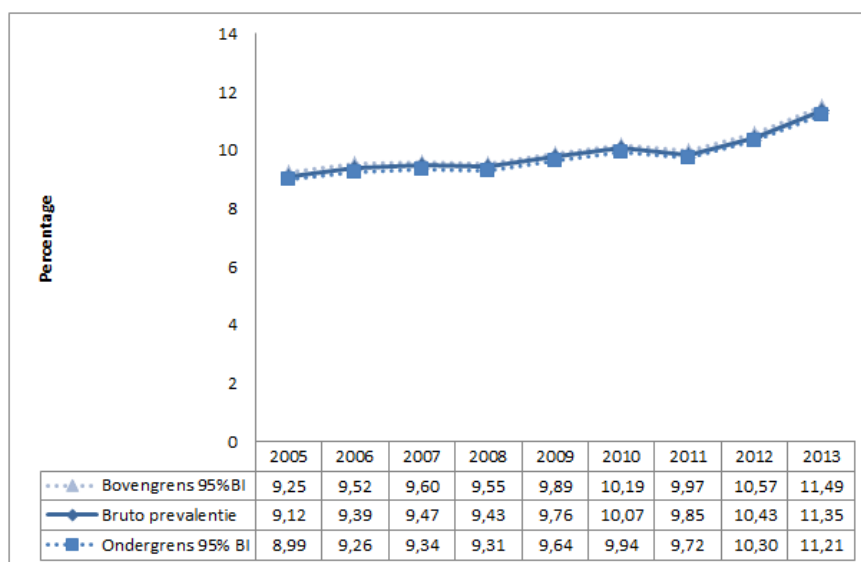
3.3.1 HARM+ LIJST

De HARM+lijst bestaat uit 301 geneesmiddel-event combinaties die als trigger fungeren voor mogelijk geneesmiddel-gerelateerde ziekenhuisopnames. De resultaten van de totstandkoming van deze lijst zijn weergegeven in Appendices 11 en 12. De volledige HARM+ lijst is in Appendix 13 opgenomen.

3.3.2 BRUTO PREVALENTIE

Met behulp van de HARM+ lijst werd in de PHARMO-DHD gekoppelde database berekend wat per jaar de bruto, dat wil zeggen ongecorrigeerde, prevalentie van geneesmiddel-gerelateerde ziekenhuisopnames was (Figuur 4). Het totaal aantal acute ziekenhuisopnames per jaar tussen 2005 en 2013 bleef nagenoeg gelijk, per jaar waren er ongeveer 200.000 acute ziekenhuisopnames geregistreerd in de PHARMO-DHD database.

De gemiddelde leeftijd van de patiënten bij opname (noemer) steeg met 10% van 49,8 in 2006 tot 54,7 in 2013. Het gemiddelde aantal verschillende ATC codes (als marker voor polyfarmacie) die werden afgeleverd per patient in het jaar voorafgaande aan opname steeg maar gering van 12,3 ATC codes per persoon in 2006 naar 12,7 in 2013.



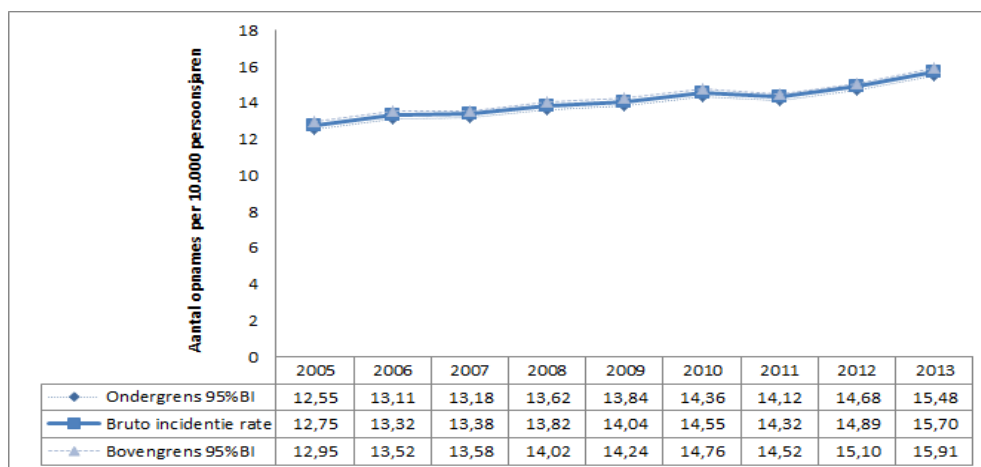
Figuur 4: Bruto prevalentie percentage van mogelijk geneesmiddel-gerelateerde ziekenhuisopnames ten opzichte van alle acute ziekenhuisopnames in het PHARMO-DHD bestand met het 95% betrouwbaarheidsinterval. 95%BI = 95% Betrouwbaarheidsinterval

De bruto prevalentie van geneesmiddel-gerelateerde ziekenhuisopnames nam met 20% (relatief) toe van 9,43% in 2008 tot 11,35% in 2013. Ten opzichte van 2005 is de toename 24%. De bruto prevalentie stijgt vooral vanaf 2011, dit is ook het moment waarbij een overstap is gemaakt van ICD-9-CM codes naar ICD-10-CM codes^{xxiii}. In 2011 was 5% gecodeerd met ICD-10-CM codes, in 2011 50% en in 2013 95%.

^{xxiii} Events zijn gecodeerd volgens de *International Classification of Diseases, 9th/ 10th Revision, Clinical Modification* classificatie.

3.3.3 BRUTO INCIDENTIEDICHTHEID

Figuur 5 laat een consistente toename zien in de bruto incidentie van geneesmiddel gerelateerde opnames. Vanaf 2008 is er 14% toename.



Figuur 5: Bruto incidentiedichtheid: aantal opnames met diagnose codes van de HARM+ lijst tijdens of binnen 30 dagen na geneesmiddelgebruik van de HARM+lijst. 95%BI = 95% Betrouwbaarheidsinterval

Validatie ontslagbrieven

Om de positief voorspellende waarde van deze methode te bepalen om geneesmiddel-gerelateerde opnames te herkennen via de HARM+ lijst en temporele associatie is er een steekproef genomen van ongeveer 500 'geneesmiddel-gerelateerde opnames' per jaar (2008, 2009, 2011 en 2013). Van de 155 aangeschreven ziekenhuizen verstrekten 31 een toezegging en 29 afmeldingen. Uiteindelijk hebben 12 ziekenhuizen brieven aangeleverd.

3.3.4 INTERRATER AGREEMENT

Zowel voor de causaliteit als vermijdbaarheid werden algoritmen gebruikt die in eerste instantie door twee verschillende beoordelaars (arts en apotheker) onafhankelijk van elkaar werden toegepast zonder verdere consensusvorming. De *interrater agreement* was voor beiden laag. Tabel 17 laat de overeenkomst zien in de beoordeling van de mogelijke causaliteit: De beoordelaars waren het in 1113 van de 1936 gevallen (57,5%) met elkaar eens. De bijbehorende kappa waarde is 25,1%.

Tabel 17: Overeenkomst in causaliteitsbeoordeling tussen beoordelaars

Beoordelaars	Niet-causaal	Mogelijk causaal	Te weinig info	Totaal
Niet-causaal	335	441	81	857
Mogelijk causaal	123	739	75	937
Te weinig info	25	78	39	142
Totaal	483	1258	195	1936

Wat de potentiële vermijdbaarheid betreft waren de beoordelaars (arts en apotheker) het met elkaar eens in 439 van de 739 gevallen (59,4%) (zie Tabel 18). De kappa waarde kwam hier op 22,5% uit.

Tabel 18: Overeenkomst in vermijdbaarheidsbeoordeling tussen beoordelaars

Beoordelaars	Niet-vermijdbaar	Potentieel vermijdbaar	Te weinig info	Totaal
Niet-vermijdbaar	278	162	27	467
Potentieel vermijdbaar	92	159	15	266
Te weinig info	2	2	2	6
Totaal	372	323	44	739

3.3.5 BESCHRIJVING VAN DE GEVALIDEERDE ONTSLAGBRIEVEN

Een totaal van 1936 brieven kon worden beoordeeld. Van de 1936 brieven waren 503 afkomstig uit 2008 (26,0%), 485 uit 2009 (25,1%), 482 uit 2011 (24,9%) en 466 uit 2013 (24,1%). De meeste ontslagbrieven waren afkomstig van de afdeling cardiologie (25,7%), gevolgd door de algemene inwendige geneeskunde (24,1%) en heelkunde (17,3%). De afdelingen orthopedie (7,9%), neurologie (7,7%), longziekten (6,3%) en maag-, darm-, leverziekten (6,2%) bedroegen bij elkaar 544 brieven. Een restgroep van minder frequente specialismen waren geriatrie (1,4%), urologie (1,2%), kindergeneeskunde (0,5%), keel-, neus- oorheelkunde (0,4%), intensivisme inwendige geneeskunde (0,3%), neurochirurgie (0,2%). De afdelingen mondziekten/kaakchirurgie, psychiatrie, reumatologie, verloskunde en gynaecologie, hematologie en plastische chirurgie droegen ieder 0,1% bij aan het totaal.

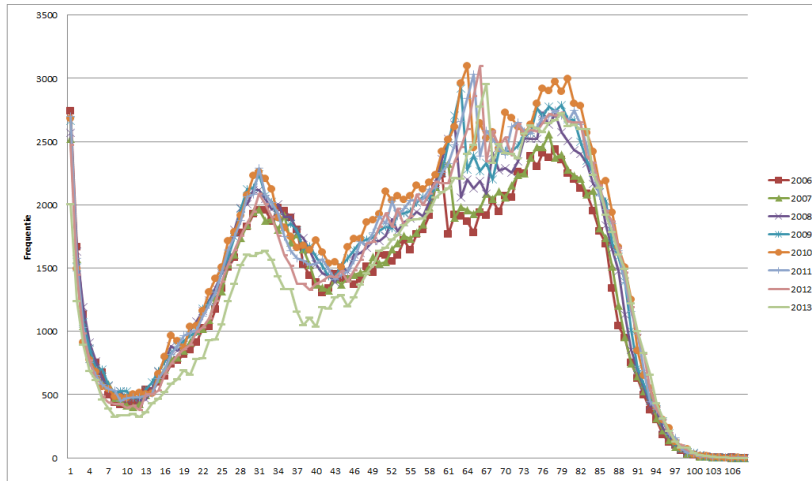
Voor 827 van de 1936 opnames kon de nierfunctie van de patiënt afgeleid worden uit de ontslagbrief. Hiervan had 62,4% een goede nierfunctie (MDRD>50 ml/min), 24,3% een verminderde nierfunctie (MDRD 30-50 ml/min), 11,1% een slechte nierfunctie (MDRD 10-30 ml/min) en 2,2% leden aan nierfalen (MDRD<10 ml/min).

Voor 532 patiënten was de woonsituatie af te leiden uit de ontslagbrief. Hiervan woonden 85,9% zelfstandig, 7,9% in een verzorgingstehuis, 4,1% in een verpleeghuis en 2,1% in een andere instelling. Het gebruik van een weekdoseersysteem kon worden afgeleid uit de ontslagbrief en/of het medicatieprofiel. Van de 1936 werd dit voor 1666 opnames afgeleid. 1342/1666 (80,6%) betrof een patiënt zonder weekdoseersysteem en bij 324/1666 (19,4%) werd er gebruik gemaakt van een weekdoseersysteem. De cognitie van de patiënt kon in 508 gevallen afgeleid worden uit de ontslagbrieven, in 34,4% van de 508 gevallen was er sprake van een verminderde cognitie en voor de rest was er een goede cognitie.

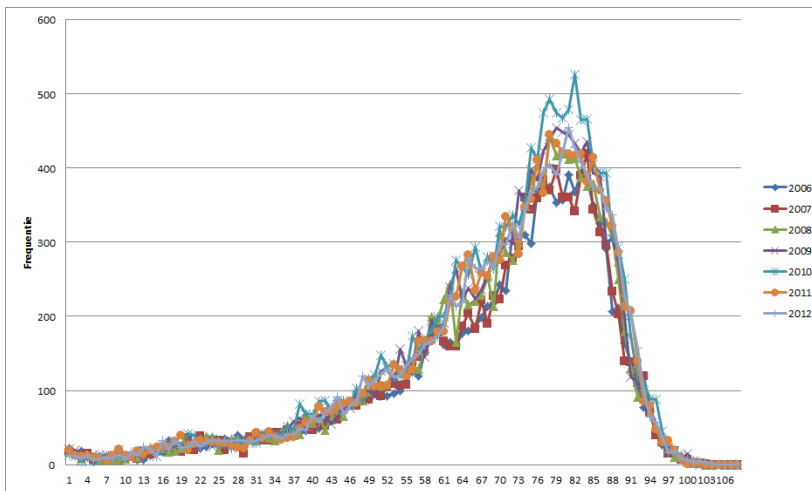
De gemiddelde leeftijd van de patiënten waarvan de opname werd gevalideerd was 73,7 jaar (SD 15,7). De mediaan was 78 jaar (interkwartielgebied: 67-84 jaar). Dit is veel hoger dan het gemiddelde leeftijd bij een acute ziekenhuisopname. Deze ligt namelijk tussen de 50 en 54 jaar in deze studie periode. Meer dan de helft van de gevalideerde patiënten was vrouw (59,2%).

3.3.6 CONFOUNDING/EFFECT MODIFICATIE DOOR LEEFTIJD

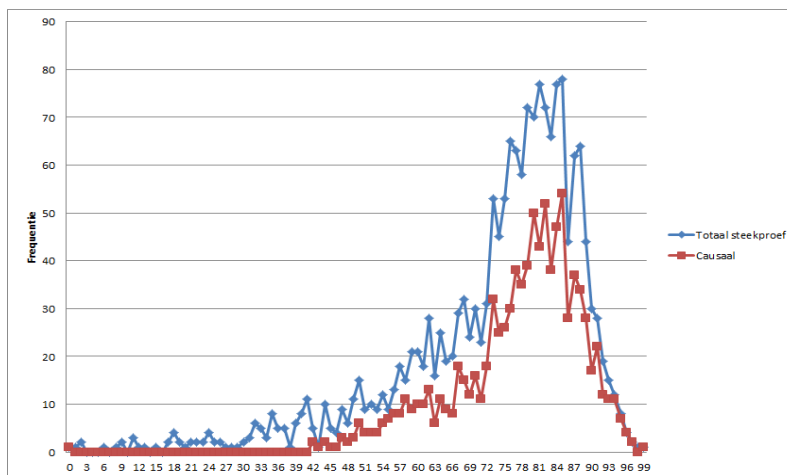
De leeftijd van de patiënt kan een grote rol spelen in het optreden van een geneesmiddel-gerelateerde ziekenhuisopname. Zij gebruiken over het algemeen meer medicijnen en hebben meer comorbiditeiten. Om deze reden is de beïnvloeding van leeftijd nader onderzocht. Figuur 6 laat de leeftijden van alle acute opnames in de PHARMO-DHD database zien met een piek rond de 30 jaar en 80 jaar. De geneesmiddel-gerelateerde opnames (niet gevalideerd) die op HARM+lijst staan laten een heel andere verdeling zien (Figuur 7), de piek rond de 30 jaar (vaak acute obstetrische opnames) is weg, en de meeste cases zijn oud. De verdeling van de leeftijden van de steekproef in Figuur 8 is vergelijkbaar met de verdeling in figuur 7. Het feit dat de leeftijd van de acute ziekenhuisopnames (de noemer in de berekening van prevalentie) lager is dan in de cases (teller), zorgt voor confounding door leeftijd. Daarom is gestratificeerd naar leeftijd.



Figuur 6: Verdeling van leeftijden van alle acute opnames in de PHARMO-DHD database



Figuur 7: Verdeling van leeftijden van de acute opnames op de HARM-lijst



Figuur 8: Verdeling van leeftijden van de acute opnames uit de steekproef en de mogelijk causaal bevonden ziekenhuisopnames

In Tabel 19 is de leeftijdsverdeling per jaar in de steekproef weergegeven. De verdeling van de brieven over de verschillende leeftijdsgroepen was in de jaren 2008, 2009 en 2011 nagenoeg gelijk, maar in 2013 verschuift deze (door toeval) sterk naar de oudere populatie. Omdat de verdeling van de leeftijden over de steekproef scheef loopt is de positief voorspellende waarde die berekend wordt van het jaar 2013 niet representatief voor de gehele populatie. Er is daarom gekozen om de prevalentie en incidentiedichtheid te stratificeren in leeftijdscategorieën. Aangezien de PVW van de 0-18 groep op te lage aantallen gebaseerd zal zijn, komt deze groep te vervallen bij het berekenen van de netto prevalentie en incidentiedichtheid. Voor het jaar 2013 wordt door het lage aantal patiënten in de 18-65 jaar steekproef het gemiddelde genomen van de voorgaande jaren. De resultaten voor de mogelijke causaliteit en potentiële vermijdbaarheid van de leeftijdscategorie 18-65 jaar is in Appendices 14 en 15 opgenomen. Hierna volgen de resultaten gespecificeerd voor de leeftijdscategorie 65 jaar en ouder.

Tabel 19: Aantal opnames geïncludeerd in steekproef per leeftijdscategorie

Jaar	0-18 jaar	18-65 jaar	65 jaar en ouder
2008	6	128	339
2009	3	120	327
2011	7	124	322
2013	0	5	403

3.3.7 BEOORDELING VAN MOGELIJKE CAUSALITEIT

Van de 1523 opnames zijn na beoordeling m.b.v. het algoritme van Kramer 830 als mogelijk causaal en 561 opnames als niet-causaal beoordeeld. Voor 132 opnames vonden beide beoordelaars dat er onvoldoende informatie aanwezig was om de mogelijke causaliteit vast te stellen. Exclusie van deze laatste groep geeft een gemiddelde positief voorspellende waarde (PVW) van 59,7% (95% betrouwbaarheidsinterval (BI): 57,1% – 62,3%). Na correctie van de selecte steekproef is de gecorrigeerde gemiddelde PVW 59,3% (95%BI: 56,7%-61,9%). De gecorrigeerde PVW voor deze leeftijdscategorie is per jaar weergegeven in Tabel 20.

Tabel 20: Gecorrigeerde PVWs voor causaliteit per onderzoeksjaar voor de leeftijdscategorie 65 jaar en ouder

Jaar	PVW (95%BI)
2008	59,0% (53,8%-64,2%)
2009	58,8% (53,5%-64,1%)
2011	60,7% (55,4%-66,0%)
2013	57,9% (53,1%-62,7%)

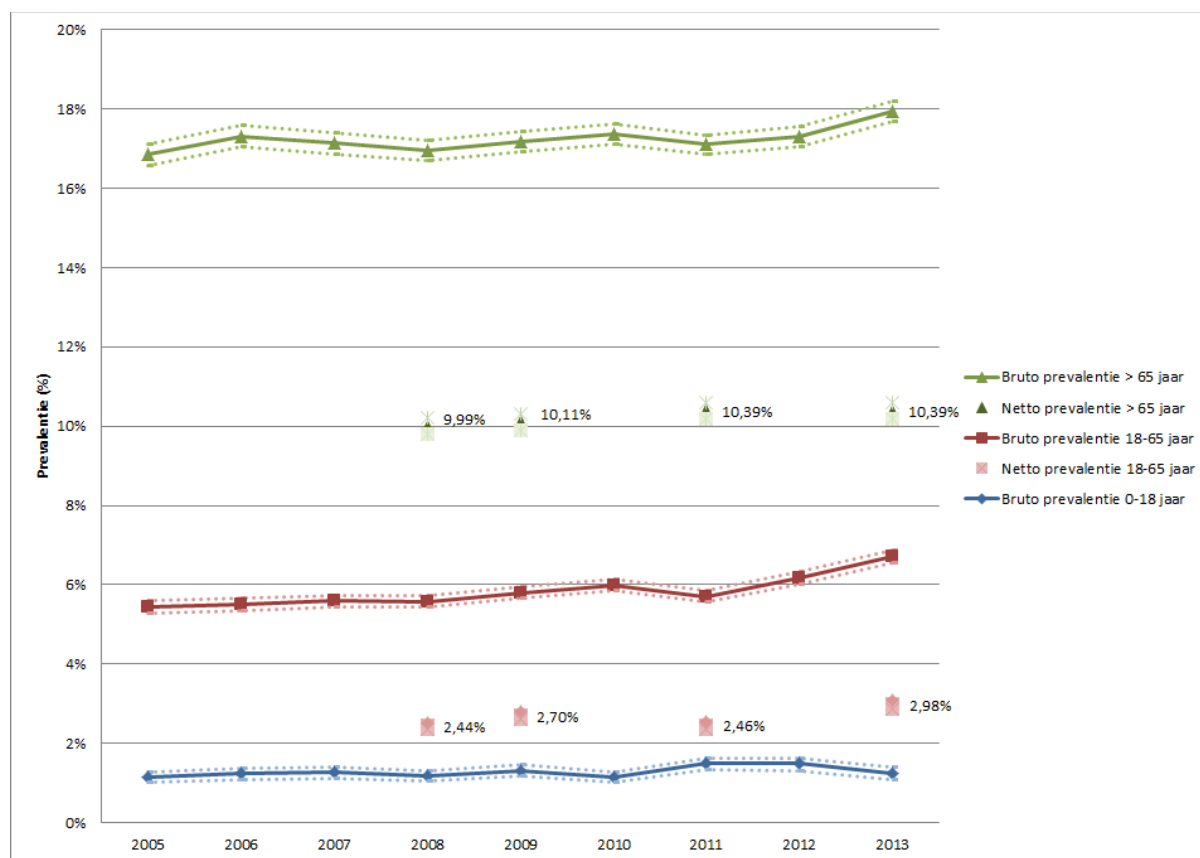
In Tabel 21 zijn de redenen voor opname gecategoriseerd weergegeven met bijbehorende gecorrigeerde PVWs. Hieruit valt af te leiden dat binnen deze leeftijdsgroep het merendeel van het geneesmiddel-gerelateerde opnames een syncope (flauwvallen), een fractuur of een bloeding buiten de GI-stelsel betreft.

Tabel 21: Redenen voor causaal bevonden ziekenhuisopnames met bijbehorende PVWs voor de leeftijdscategorie 65 jaar en ouder

Ziektecategorie	Totaal		
	Brieven (n)	Mogelijk causaal (n)	PVW (%)
Duizeligheid/collaps/hypotensie/syncope	257	176	68,5%
Fracturen	240	157	65,4%
Bloeding (buiten GI-stelsel)	152	125	82,2%
Gastro-intestinale (GI) complicatie/bloeding	131	115	87,8%
Elektrolytstoornissen	46	41	89,1%
Hartfalen	113	35	31,0%
Ileus/obstipatie	62	31	50,0%
Luchtwegaandoening	117	26	22,2%
Hartritmestoornissen	58	24	41,4%
Hyper of hypoglykemie	26	22	84,6%
Koorts/infectie	48	22	45,8%
Nierinsufficiëntie	19	11	57,9%
Acuut coronair syndroom	40	7	17,5%
Epilepsie	1	1	100,0%
Overig	81	37	45,7%
Totaal	1391	830	59,3%

3.3.8 NETTO PREVALENTIE

Om te corrigeren voor de vals positief aangemerkte geneesmiddel gerelateerde ziekenhuisopnames werd de bruto prevalentie van geneesmiddel-gerelateerde ziekenhuisopnames via de positief voorspellende waarde gecorrigeerd. Dit is hieronder in Figuur 9 per leeftijdsgroep weergegeven.



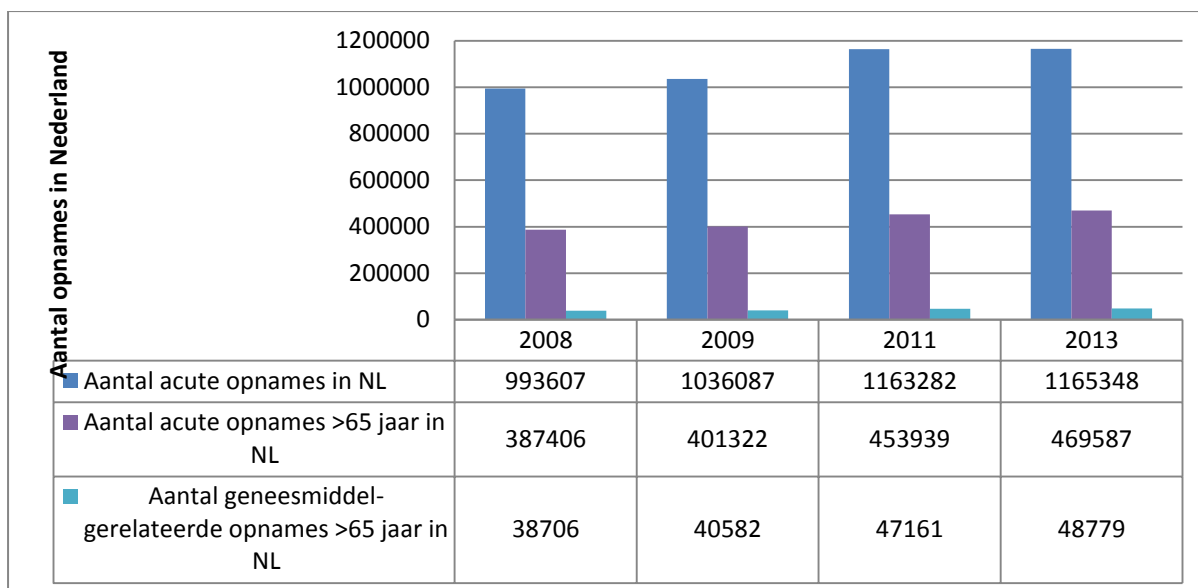
Figuur 9: Bruto en netto prevalentiecijfers per leeftijdscategorie

Zowel de bruto prevalentie als de netto prevalentie is bij de 65 jaar en ouder groep hoger dan de 18-65 jaar groep. Dit is ook te verwachten aangezien deze groep vaak meerdere aandoeningen hebben en daardoor ook meer geneesmiddelen gebruiken, waardoor de kans op een geneesmiddel-gerelateerde ziekenhuisopname stijgt. De netto prevalentie lijkt geen enorme stijging of daling door te maken in beide leeftijdscategorieën. Gemiddeld is de netto prevalentie 10,2% (95%BI: 10,0%-10,4%) bij de 65 jaar en ouder groep en 2,6% (95%BI: 2,55%-2,75%) bij de 18-65 jaar groep.

3.3.9 EXTRAPOLATIE NAAR NEDERLAND

Wanneer de resultaten worden vertaald naar absolute aantallen in Nederland betekent dit een stijging van het aantal geneesmiddel-gerelateerde ziekenhuisopnames tussen 2008 en 2013 bij patiënten van 65 jaar en ouder. Deze ondergaat een stijging van het aantal geneesmiddel-gerelateerde ziekenhuisopnames van bijna 39.000 (95%BI: 37.927 – 39.515) in 2008 naar bijna 49.000 (95%BI: 47.851-49.729) in 2013 (Figuur 10). Dit is een stijging van 26,0% geneesmiddel-gerelateerde ziekenhuisopnames. Echter, het totaal aantal acute opnames binnen deze groep stijgt ook met 21,2%. Zoals eerder vermeld blijft de netto prevalentie (aantal geneesmiddel-gerelateerde ziekenhuisopnames / totaal aantal acute opnames) binnen deze groep nagenoeg gelijk gedurende de jaren.

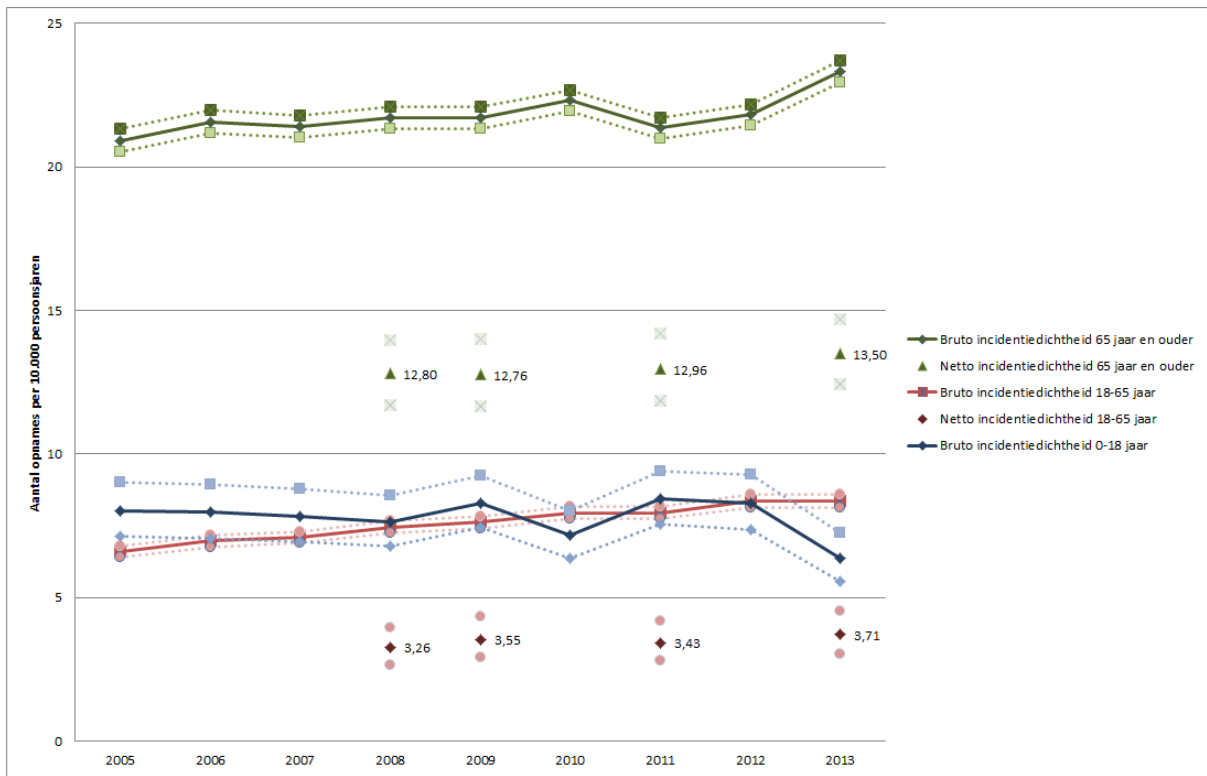
Extrapolatie van het aantal potentieel vermijdbare geneesmiddel-gerelateerde ziekenhuisopnames bij personen van 65 jaar en ouder gaf 19.198 in 2008, 19.723 in 2009, 22.071 in 2011 en 23.121 in 2013. Dit, terwijl de PVW (niet significant) daalde van 49,6% naar 47,4%. De stijging in de absolute aantallen is ook hier een gevolg van de toename in het totaal aantal acute opnames.



Figuur 10: Aantal acute opnames en geneesmiddel-gerelateerde ziekenhuisopnames in Nederland tussen 2008 en 2013. Het totaal aantal acute opnames in NL in 2013 was onvolledig. Om deze reden zijn de waarden van 2012 gebruikt voor de berekeningen.

3.3.10 NETTO INCIDENTIEDICHTHEID

Naast de prevalentie waarmee de absolute aantallen van geneesmiddel-gerelateerde ziekenhuisopnames zijn berekend wordt ook de incidentiedichtheid berekend. Dit is gedaan, omdat dit de omvang van het probleem nader kan beschrijven. Deze cijfers tonen alleen de aantallen die tijdens het gebruik van het middel kunnen voorkomen, onafhankelijk van het totaal aantal acute opnames per jaar. Zoals eerder aangegeven is de incidentiedichtheid vanwege confounding door leeftijd opgesplitst in drie leeftijdscategorieën. Deze zijn in Figuur 11 weergegeven. De netto incidentiedichtheid van de 18-65 jaar en 65 jaar en ouder groepen konden m.b.v. de eerder bepaalde PVWs berekend worden. Deze zijn ook in Figuur 11 weergegeven. Uit dit figuur blijkt zoals verwacht dat personen van 65 jaar en ouder een hoger incidentiedichtheid hebben dan personen tussen de 18 en 65 jaar. Bij beide leeftijdscategorieën is een lichte stijging merkbaar tussen 2008 en 2013, maar deze is niet significant.



Figuur 11: Bruto en netto incidentiechtheden van geneesmiddel-gerelateerde ziekenhuisopnames per 10.000 persoonsjaren weergegeven per leeftijdscategorie.

3.3.11 BEOORDELING VAN POTENTIËLE VERMIJDBAARHEID

Uit paragrafen 3.3.10 en 3.3.11 wordt duidelijk dat het probleem van geneesmiddel-gerelateerde ziekenhuisopnames zich voornamelijk bij patiënten van 65 jaar en ouder speelt. Om deze reden worden de resultaten van potentiële vermijdbaarheid alleen voor deze groep in deze paragraaf gepresenteerd. De resultaten van de 18-65 jaar groep zijn in Appendix 15 weergegeven.

Aan de hand van het aangepaste algoritme van Schumock en Thornton et al. werd de potentiële vermijdbaarheid van de mogelijke geneesmiddel-gerelateerde ziekenhuisopnames bepaald.

Van de 830 mogelijk causaal bevonden geneesmiddel-gerelateerde ziekenhuisopnames in de steekproef in de leeftijdscategorie 65 jaar en ouder zijn 366 beoordeeld als potentieel vermijdbaar. Van 61 ziekenhuisopnames vonden de beoordelaars dat er onvoldoende informatie aanwezig was in de ontslagbrief en/of medicatieprofiel om de vermijdbaarheid adequaat te beoordelen. Na exclusie van de niet te beoordelen opnames werd een positief voorspellende waarde voor de vermijdbaarheid berekend van 47,6% (95%BI: 44,1%-51,1%). Ook deze PVW van de vermijdbaarheid is net zoals de PVW van de causaliteit gecorrigeerd voor de selecte steekproef. Dit geeft een gemiddelde PVW van 48,3% (95%BI:44,8%-51,8%). De gecorrigeerde PVW voor de vermijdbaarheid van deze leeftijdscategorie is per jaar weergegeven in Tabel 22.

Tabel 22: Gecorrigeerde PVWs voor vermijdbaarheid per onderzoeksjaar voor de leeftijdscategorie 65 jaar en ouder

Jaar	Positief voorspellende waarde (95%BI)
2008	49,6% (42,5%-56,7%)
2009	48,6% (41,3%-55,9%)
2011	46,8% (39,5%-54,1%)
2013	47,4% (40,8%-54,0%)

In Tabel 23 zijn de redenen voor opname gecategoriseerd weergegeven met bijbehorende gecorrigeerde PVWs voor de vermijdbaarheid. Hieruit valt af te leiden dat binnen deze leeftijdsgroep het merendeel van de potentieel vermijdbare geneesmiddel-gerelateerde opnames een fractuur, flauwvallen/duizeligheid of een gastro-intestinale complicatie/bloeding betreft.

Tabel 23: Redenen voor vermijdbaar bevonden ziekenhuisopnames voor de leeftijdscategorie 65 jaar en ouder

Ziektecategorie	Mogelijk causaal (n)	Potentieel vermijdbaar (n)
Fracturen	148	110
Duizeligheid/collaps/hypotensie/syncope	155	64
Gastro-intestinale (GI) complicatie/bloeding	114	49
Bloeding (buiten GI-stelsel)	105	27
Elektrolytstoornissen	41	27
Hyper of hypoglykemie	21	21
Ileus/obstipatie	33	17
Hartfalen	32	14
Luchtwegaandoening	21	5
Nierinsufficiëntie	11	5
Hartritmestoornissen	23	4
koorts/infectie	16	2
Acuut coronair syndroom	5	2
Epilepsie	1	0
Overig	44	19
Totaal	769	366

*niet causaal bevonden brieven en niet te beoordelen brieven zijn eruit gehaald

De beoordelaars en experts gaven bij iedere potentieel vermijdbare ziekenhuisopname ook aan wat de reden was voor de vermijdbaarheid. In Tabel 24 zijn de redenen en aantallen weergegeven. Uit deze tabel is af te leiden dat de mogelijk vermijdbare geneesmiddel-gerelateerde ziekenhuisopnames voornamelijk veroorzaakt worden doordat er onvoldoende rekening was gehouden met de leeftijd, gewicht of het ziektestadium van de patiënt bij het kiezen van de dosering, toedieningsweg of frequentie van het geneesmiddel (bijv. benzodiazepinen bij oudere patiënten die kunnen leiden tot fracturen) en dat er onvoldoende maatregelen waren genomen of dat deze onvoldoende bleken (bijv. het ontbreken van een beschermend middel, zoals een maagzuurremmer bij een NSAID).

Tabel 24: Redenen van potentiële vermijdbaarheid voor de leeftijdscategorie 65 jaar en ouder

Reden van potentiële vermijdbaarheid	Frequentie (n)	Percentage (%)
Er is geen rekening gehouden met de leeftijd, gewicht of ziektestadium van de patiënt bij de dosering, toedieningsweg of frequentie van het geneesmiddel	171	30,65%
Onvoldoende maatregelen	148	26,52%
Het geneesmiddel was ongeschikt voor de conditie van de patiënt	73	13,08%
Er was geneesmiddel monitoring of andere monitoring bij het geneesmiddel nodig en niet uitgevoerd	41	7,35%
Er was sprake van een dubbele bijwerking	40	7,17%
De allergische reactie of onacceptabele bijwerking had eerder plaatsgevonden	39	6,99%
Er was sprake van een onacceptabele interactie van geneesmiddelen	28	5,02%
Er heeft een toedienfout plaatsgevonden	9	1,61%
Er was sprake van slechte therapietrouw	8	1,43%
Er heeft een afleverfout plaatsgevonden	1	0,18%
Totaal	558	100,00%

Toelichting: Redenen voor de potentiële vermijdbaarheid zijn bij iedere opname aangegeven door de beoordelaars of experts. Zij konden meerdere redenen per opname aangeven voor de potentiële vermijdbaarheid. De aantallen en percentages per reden zijn in de kolommen naast de redenen weergegeven.

3.3.12 GENEESMIDDELEN DIE BETROKKEN ZIJN BIJ POTENTIEEL VERMIJDBARE OPNAMES

De betrokken geneesmiddelen die in verband zijn gebracht met de potentieel vermijdbare geneesmiddel-gerelateerde ziekenhuisopnames staan genoteerd in Tabel 25. Benzodiazepinen (fracturen), diuretica (incl. spironolacton)(syncope/fracturen/elektrolystoornissen), RAS-remmers (duizeligheid/syncope), trombocytenuitstroomremmers (GI-complicaties/bloedingen), Vitamine K antagonist (bloedingen), opioïden (obstipatie), NSAIDs (GI-complicaties en hartfalen), calciumantagonisten (ileus/obstipatie en hartritme), nitraten (duizeligheid/syncope) en bètablokkers (hartritme en fracturen) waren het vaakst betrokken bij deze potentieel vermijdbare geneesmiddel-gerelateerde ziekenhuisopnames.

Tabel 25: Potentieel vermijdbare geneesmiddel-gerelateerde opnames en het geassocieerde type geneesmiddel^{xxiv}

Event categorie	Events in categorie	Potentieel vermijdbare geneesmiddel-gerelateerde opnames no. (%)	Geassocieerde geneesmiddelen (meer dan een type kan betrokken zijn)
Fracturen	Pathologische (3), laag-(73) en hoogenergetische (34) fracturen	110 (30,1%)	Benzodiazepinen (96), opioïden (10), thiazidediuretica (8), SSRIs (6), antipsychotica (6), overige antidepressiva (5), mirtazapine (5), glucocorticoïden (3), dementiemiddelen (2), selectieve bètablokkers (2), RAS-remmers (2), urologische spasmolytica (2), atypische antipsychotica (2)
Duizeligheid/collaps/hypotensie/syncope	Duizeligheid (3), hypotensie (6), syncope (55)	64 (17,5%)	RAS-remmers (46), thiazidediuretica (25), nitraten (20), dihydropyridinederivaten (16), selectieve bètablokkers (10), digoxine (7), benzodiazepinen (6), lisdiuretica (4), diltiazem (3), niet-selectieve bètablokkers (3), alfa- en bètablokkers (3), SSRIs (3), opioïden (2), spironolacton (2)
GI-complicaties	Gastro-duodenale zweer (5), gastritis (2), GI-bloeding (42)	49 (13,4%)	TARs (32), VKAs (17) ^{xxv} NSAIDs (11), coxibs (2)
Bloedingen (buiten GI-stelsel)	Anemie (12), hersenbloeding (10), neusbloeding (2), inwendige bloeding (2), bloed bij urine (1)	27 (7,4%)	TARs (16), VKAs (14) ^{xxvi}
Elektrolytenstoornissen	Hypo-osmolariteit (9), hypovolemie (14), hyperkaliëmie (4)	27 (7,4%)	Lisdiuretica (13), thiazidediuretica (12), kaliumsparende middelen (14),RAS-remmers (5), SSRI (2)
Hyper- of hypoglykemiën	Hypoglykemie (eventueel met coma)	21 (5,7%)	Sulfonylureumderivaten (14), insulinen (7)
Ileus/obstipatie	Obstipatie/Ileus	17 (4,6%)	Opioïden (11), dihydropyridinederivaten (5), ijzerpreparaten (4), TCAs (2), loperamide (2), serotonine-antagonisten (2)
Hartfalen	Congestief hartfalen	14 (3,8%)	NSAIDs (9), diltiazem (3), glucocorticoïden (2), thiazolidinedionen (2)
Luchtweg aandoening	Astma (1), bepaalde andere laag respiratoire aandoeningen (4)	5 (1,4%)	Benzodiazepinen (4), selectieve bètablokker (1)
Nierinsufficiëntie	Acuut nierfalen	5 (1,4%)	RAS-remmers (5), spironolacton (3), thiazidediuretica (1),
Hartritme stoornissen	Atriumfibrilleren	4 (1,1%)	Verapamil (2)
Koorts/infectie	Urineweginfectie	2 (0,5%)	Urologische spasmolytica (2)

RAS= Renine-Angiotensine Systeem; TAR=Trombocytenaggregatieremmer; SSRI=Selectieve serotonine heropnameremmer; VKA=Vitamine K-antagonisten; GI=Gastro-intestinaal; TCA= Tricyclische antidepressiva; NSAID= Niet-steroïde anti-inflammatoire (ontstekingsremmende) geneesmiddelen

^{xxiv} Een ziekenhuisopname die mogelijk geneesmiddel-gerelateerd werd bevonden door de beoordelaars kon door meer dan één geneesmiddel veroorzaakt zijn. Deze zijn in deze tabel allen benoemd.

^{xxv} Een GI-complicatie kan ook veroorzaakt zijn door een combinatie van een TAR/VKA met spironolacton (4).

^{xxvi} Een bloeding (buiten de GI-stelsel) kan ook veroorzaakt zijn door een combinatie van een TAR /VKA met amiodaron (2), miconazol (2), spironolacton (2) of een antibiotica (1).

3.3.13 HW-AANBEVELINGEN & REDENEN VOOR POTENTIËLE VERMIJDBAARHEID

De redenen waarom geneesmiddel-gerelateerde ziekenhuisopnames van 65-plussers potentieel vermijdbaar werden bevonden zijn nader geanalyseerd per event categorie. Hierbij is telkens één reden per event geselecteerd op grond van de opmerkingen die de beoordelaars als vrije tekst aan hun beoordeling hadden toegevoegd (zie Tabel 26).

Tabel 26: Redenen voor vermijdbaarheid en beschikbaarheid van HW-aanbevelingen om deze te vermijden.

Event categorie (totale aantal)	Reden ^a	HW-aanbeveling(en) hierover reeds beschikbaar?
Fracturen (110)	88x Onvoldoende gelet op individuele kenmerken 8x Ongewenste interactie (incl. dubbele bijwerking) 5x Onvoldoende beschermend geneesmiddel erbij 3x Eerdere reactie in voorgeschiedenis / contra-indicatie 2x Gebruikersproblemen 4x Overig	98x ja 12x nee
Duizeligheid/collaps/ hypotensie/syncope (64)	42x Ongewenste interactie (incl. dubbele bijwerking) ^b 8x Eerdere reactie in voorgeschiedenis / contra-indicatie 6x Bijkomende omstandigheden ^c 4x Onvoldoende gelet op individuele kenmerken 4x Overig	13x ja 51x nee
Gastro-intestinale complicaties (49)	30x Onvoldoende beschermend geneesmiddel erbij 7x Ongewenste interactie (incl. dubbele bijwerking) 8x Geen goede indicatie / onterechte dubbele ontstolling 4x Eerdere reactie in voorgeschiedenis / contra-indicatie	42x ja 7x nee
Bloedingen (buiten GI-stelsel) (27)	10x Geen goede indicatie / onterechte dubbele ontstolling 9x Ongewenste interactie (incl. dubbele bijwerking) 3x Eerdere reactie in voorgeschiedenis / contra-indicatie 1x Onvoldoende gelet op individuele kenmerken 4x Overig	16x ja 11x nee
Elektrolytstoornissen/ Nierinsufficiëntie (32)	15x Bijkomende omstandigheden ^a 7x Onvoldoende monitoring 3x Onvoldoende gelet op individuele kenmerken 1x Geen goede indicatie 1x Ongewenste interactie (incl. dubbele bijwerking) 1x Eerdere reactie in voorgeschiedenis / contra-indicatie 4x Overig	24x ja 8x nee
Hypoglykemie/hyperglyk emie (21)	14x Gebruikersproblemen 2x Onvoldoende monitoring 1x Onvoldoende gelet op individuele kenmerken 4x Overig	7x ja 14x nee
Ileus/obstipatie (17)	8x Onvoldoende beschermend geneesmiddel erbij 5x Ongewenste interactie (incl. dubbele bijwerking) 1x Onvoldoende gelet op individuele kenmerken 3x Overig	9x ja 8x nee
Hartfalen (14)	11x Contra-indicatie 1x Ongewenste interactie 1x Geen goede indicatie 1x Overig	9x ja 5x nee
Totaal (337)	98x Onvoldoende gelet op individuele kenmerken 73x Ongewenste interactie (incl. dubbele bijwerking) 43x Onvoldoende beschermend geneesmiddel erbij 30x Eerdere reactie in voorgeschiedenis / contra-indicatie 21x Bijkomende omstandigheden^c 20x Geen goede indicatie / onterechte dubbele ontstolling 16x Gebruikersproblemen 9 Onvoldoende monitoring 24 Overig	225x ja 112x nee

^a Per event is één belangrijke reden geselecteerd aan de hand van de opmerkingen die de beoordelaars als vrije tekst aan hun beoordeling hadden ^b Waarvan 36x een combinatie van bloeddrukverlagende middelen ^c Zoals braken, diarree, gastro-enteritis, dehydratie

Op de eerste plaats blijkt uit Tabel 26 hoe belangrijk het is om bij een behandeling met risicovolle geneesmiddelen voldoende rekening te houden met de kenmerken en bijzonderheden van de individuele patiënt (leeftijd, gewicht, ziektestadium, conditie; eerdere reactie op het geneesmiddel, contra-indicatie; interactie met gelijktijdig gebruikte andere geneesmiddelen incl. de kans op een dubbele bijwerking). Op de tweede plaats zijn bij bepaalde event categorieën ook meer specifieke aandachtspunten van belang.

In Tabel 26 wordt ook aangegeven in hoeverre de HW-aanbevelingen uit 2009 reeds voorzien in het aanpakken van de problemen. Dit bleek vaker wel het geval te zijn (225x) dan niet (112x). Met andere woorden, het komt in de eerste plaats aan op het (blijven) implementeren van de oorspronkelijke HW-aanbevelingen.

Hierbij past wel de kanttekening dat de HW-aanbevelingen een flink aantal jaren geleden zijn geformuleerd. Het verdient daarom aanbeveling om aan de hand van de nadien verschenen wetenschappelijke en professionele literatuur te toetsen in hoeverre de oorspronkelijke aanbevelingen nog moeten worden bijgesteld of verbeterd.

3.4 DISCUSSIE

Geneesmiddel-gerelateerde ziekenhuisopnames treden voornamelijk op bij personen van 65 jaar en ouder en in mindere mate bij personen tussen de 18 en 65 jaar. De prevalentie is viermaal hoger bij personen van 65 jaar en ouder met een gemiddelde prevalentie van 10,22% (95%BI: 10,02%-10,43%) dan de prevalentie bij personen tussen de 18 en 65 jaar met een gemiddelde prevalentie van 2,64% (95%BI: 2,55%-2,75%) tussen 2008 en 2013. Personen van 65 jaar en ouder zijn relatief zieker en gebruiken daardoor ook meer geneesmiddelen dan personen tussen de 18 en 65 jaar. Polyfarmacie (het gebruik van 5 of meer geneesmiddelen) is al eerder bewezen een risicofactor te zijn voor het optreden van een geneesmiddel-gerelateerde ziekenhuisopname ².

De prevalentie van geneesmiddel-gerelateerde ziekenhuisopnames is tussen 2008 en 2013 gelijk gebleven bij personen van 65 jaar en ouder. Deze steeg echter wel in absolute aantallen als gevolg van toename in het totaal aantal acute opnames binnen deze leeftijdscategorie. Deze stijging is waarschijnlijk het gevolg van een veroudering van de Nederlandse populatie. Volgens de cijfers van het Centraal Bureau voor de Statistiek besloegen personen van 65 jaar en ouder in 2008 15,4% van de totale bevolking en in 2013 was dit gestegen naar 17,7% ⁴⁰.

De netto prevalentie van mogelijk geneesmiddel-gerelateerde ziekenhuisopnames ten opzichte van het totaal aantal acute opnames bleef bij personen van 65 jaar en ouder nagenoeg gelijk met een prevalentie van 9,99% (95%BI: 9,79%-10,20%) in 2008 en 10,39% (95%BI: 10,19%-10,59%) in 2013. De netto incidentie van het aantal mogelijk geneesmiddel gerelateerde ziekenhuisopnames per 10.000 jaren geneesmiddelgebruik steeg niet significant van 12,8 (95% BI: 11,7 – 14,0) per 10.000 persoonsjaren naar 13,5 (95%BI: 12,4 – 14,7) per 10.000 persoonsjaren.

Niet alle mogelijk geneesmiddel-gerelateerde ziekenhuisopnames zijn ook potentieel vermijdbaar. Extrapolatie van het aantal potentieel vermijdbare geneesmiddel-gerelateerde ziekenhuisopnames bij personen van 65 jaar en ouder gaf een stijging van 19.000 in 2008 naar 23.000 in 2013. Dit, terwijl de PVW daalde van 49,6% naar 47,4%. De stijging in de absolute aantallen is ook hier een gevolg van de toename in het totaal aantal acute opnames in Nederland.

3.4.1 REDENEN VOOR VERMIJDBAARHEID

De geneesmiddel-gerelateerde ziekenhuisopnames die vermijdbaar bleken in de steekproef kwamen voornamelijk doordat er onvoldoende maatregelen genomen werden om de opname te voorkomen. Dit kan het niet toevoegen van een laxans of maagbeschermer bij respectievelijk een opioïde of NSAID/ASA zijn. Maar dit kan ook het geval zijn, wanneer bij patiënten met tekenen van een lage bloeddruk de bloeddrukverlagende middelen die die persoon gebruikt niet worden aangepast. In de steekproef werd bij personen van 65 jaar en ouder ook vaak geen rekening gehouden met de leeftijd, gewicht of ziektestadium van de patiënt bij het kiezen van de dosering, toedieningsweg of frequentie van het geneesmiddel. Dit is vaak gezien bij het voorschrijven van een slaapmiddel (benzodiazepine) bij voornamelijk oudere en fragiele patiënten. Door dit middel kunnen zij versuft raken en vallen, waardoor zij vaak opgenomen werden voor een fractuur.

De geneesmiddelen betrokken bij het merendeel van de potentieel vermijdbare geneesmiddel-gerelateerde opnames blijken opnieuw bekende en relatief 'oude' geneesmiddelen, zoals ook al eerder bleek uit het IPCI-, HARM-, AZ- en ook internationaal onderzoek ^{1-3, 6, 7, 41, 42}. Dit betreft benzodiazepinen (fracturen), diuretica (incl. spironolacton) (syncope/fracturen/ elektrolytstoornissen), RAS-remmers (duizeligheid/syncope), trombocytenuitremmers (GI-complicaties/bloedingen), vitamine K antagonist (bloedingen), opioïden (obstipatie), NSAIDs (GI-complicaties en hartfalen), calciumantagonisten (ileus/obstipatie en hartritme) en bètablokkers (hartritme en fracturen). Dit komt volgens de werkgroep vooral doordat deze middelen veelvuldig worden gebruikt bij vooral oudere mensen.

De HARM-Wrestling ^{4, 5} aanbevelingen zijn gebaseerd op de geneesmiddelen die verantwoordelijk waren voor het grootste gedeelte geneesmiddel-gerelateerde ziekenhuisopnames gevonden in de IPCI- en HARM-onderzoeken ^{1, 2}. Voor bovenstaande opsomming van de top 10 geneesmiddelen verantwoordelijk voor de meeste potentieel vermijdbare geneesmiddel-gerelateerde opnames zijn voor een aantal ook in de HARM-Wrestling rapport aanbevelingen gedaan om opname door deze middelen te reduceren. Tabel 27 laat zien dat 90% van de potentieel vermijdbare opnames in deze leeftijdsgroep berust op acht ziekte categorieën:

Tabel 27: Redenen voor 90% van de causaal bevonden ziekenhuisopnames met de belangrijkste geneesmiddelen betrokken bij deze opnames voor de leeftijdscategorie 65 jaar en ouder

Ziektecategorie	Mogelijk causaal (n)	Potentieel vermijdbaar (n)	Cumulatie f	Belangrijkste geneesmiddelen
Fracturen	148	110		Benzodiazepinen (96), antidepressiva (16), bloeddrukverlagende middelen (12), opioïden (10), antipsychotica (8)
Duizeligheid/collaps/hypotensie/syncope	155	64	174 (48%)	Bloeddrukverlagende middelen (127), digoxine (7), benzodiazepinen (6)
Gastro-intestinale (GI) complicatie/bloeding	114	49	223 (61%)	TARs (32), VKAs (17), NSAIDs (13)
Elektrolytstoornissen / nierfunctiestoornissen	52	32	255 (70%)	Kaliumsparende middelen (17), Lisdiuretica (13), thiazidediuretica (13), RAS-remmers (10)
Bloeding (buiten GI-stelsel)	105	27	282 (77%)	TARs (16), VKAs (14)
Hyper of hypoglykemie	21	21	303 (83%)	Sulfonylureumderivaten (14), insulinen (7)
Ileus/obstipatie	33	17	320 (87%)	Opioïden (11), dihydropyridinederivaten (5), ijzerpreparaten (4),
Hartfalen	32	14	334 (91%)	NSAIDs (9)
Totaal	769	366		

Bij beschouwing van Tabel 27 springt in het oog dat de categorieën fracturen en duizeligheid/collaps/hypotensie/syncope samen bijna de helft van alle events opleverden. Deze categorieën betroffen vooral psychofarmaca (valincidenten) en bloeddrukverlagende middelen (behalve duizeligheid/collaps/hypotensie/syncope ook 10% van de categorie fracturen)^{xxvii}.

Tabel 28 laat zien dat een beperkt aantal soorten (zes) redenen van potentiële vermijdbaarheid ook meer dan 90% bij patiënten van 65 jaar en ouder kan verklaren:

Tabel 28: Redenen van ruim 90% van de potentiële vermijdbaarheid geneesmiddel-gerelateerde ziekenhuisopnames

Reden van potentiële vermijdbaarheid	Frequentie (n)	Cumulatief
Er is geen rekening gehouden met de leeftijd, gewicht of ziektestadium van de patiënt bij de dosering, toedieningsweg of frequentie van het geneesmiddel	171	
Onvoldoende maatregelen	148	319 (57%)
Het geneesmiddel was ongeschikt voor de conditie van de patiënt	73	392 (70%)
Er was geneesmiddel monitoring of andere monitoring bij het geneesmiddel nodig en niet uitgevoerd	41	433 (78%)
Er was sprake van een dubbele bijwerking	40	473 (85%)
De allergische reactie of onacceptabele bijwerking had eerder plaatsgevonden	39	512 (92%)
Totaal	558	

^{xxvii} valincidenten kunnen de diagnose syncope maskeren

Door vooral te focussen op de ziektecategorieën en redenen voor vermijdbaarheid die het merendeel van de potentieel vermijdbare geneesmiddel-gerelateerde ziekenhuisopnames betreffen kan de prevalentie gaan dalen.

Uit dit onderzoek blijkt ook dat voor het merendeel van de potentieel vermijdbare geneesmiddel-gerelateerde ziekenhuisopnames al aanbevelingen zijn opgenomen in het HARM-Wrestling rapport. Met andere woorden, het komt in de eerste plaats aan op het (blijven) implementeren van de oorspronkelijke HW-aanbevelingen. Een sprekend voorbeeld betreft het verhoogd risico van oudere gebruikers van psychofarmaca op valincidenten, waardoor zij een verhoogde kans lopen op een acute ziekenhuisopname t.g.v. een fractuur. De epidemiologie, risicofactoren en preventie van zulke valincidenten zijn reeds samengevat in een richtlijn van de Nederlandse Vereniging voor Klinische Geriatrie uit 2004¹⁵ en er is reeds aangekondigd dat een herziene versie hiervan in 2017 zal verschijnen. Een praktische website met concrete hulpmiddelen voor het herkennen en voorkómen van valrisico's is eveneens beschikbaar¹⁶. Hier lijkt het ontwikkelen van nieuwe HW-aanbevelingen of hulpmiddelen niet hard nodig en komt het eerder aan op een adequate implementatie van de praktische instrumenten dat reeds voorhanden is.

Dit betekent echter niet dat geen nieuwe HW-aanbevelingen nodig zijn. De hoge ranking van de event categorie Duizeligheid/collaps/hypotensie/syncope vraagt wel degelijk om het ontwikkelen van een of meer aanbevelingen op dit gebied. Uit een recent onderzoek blijkt dat een hoge leeftijd een relevante risicofactor vormt voor het optreden van geneesmiddel-gerelateerde syncopes¹². De resultaten doen vermoeden dat ook het combineren van geneesmiddelen met een bloeddrukverlagende werking een rol kan spelen. Nader onderzoek zal echter moeten uitwijzen met welke risicofactoren het meeste rekening moet worden gehouden.

Ook de gebruikersproblemen van bepaalde patiënten die worden behandeld met een insuline en/of sulfonylureumderivaat verdienen extra aandacht, wanneer hierdoor een beduidend risico op hypoglykemie of hyperglykemie ontstaat.

Tenslotte kan de rol van apothekers worden versterkt wanneer voorschrijvers bepaalde zorggegevens van hoog risicopatiënten systematischer gaan uitwisselen met apothekers:

1. *Reden van voorschrijven*. Deze is bijvoorbeeld van belang wanneer twee verschillende ontstollingsmiddelen naast elkaar worden gebruikt. Uit Nederlands onderzoek is naar voren gekomen dat zulke combinaties in 1 op de 6 gevallen niet conform de richtlijnen worden voorgeschreven⁴³. De apotheker heeft de reden van voorschrijven ook nodig wanneer een geneesmiddel in verschillende doseringen wordt toegepast voor verschillende indicaties.
2. *Laboratoriumuitslagen*. Het belang hiervan blijkt bijvoorbeeld uit een Nederlands onderzoek waarin openbaar apothekers een aanzienlijk aantal medicatiefouten opspoorden, wanneer zij informatie kregen over de nierfunctie van hun patiënten⁴⁴. Bovendien is gebleken dat een nierfunctiestoornis heeft bijgedragen aan 21% van alle potentieel vermijdbare ziekenhuisopnames in het oorspronkelijke HARM-onderzoek⁴⁵.

3.4.2 BEPERKINGEN VAN HET ONDERZOEK

1. Door de hoge mate van non-response van de ziekenhuizen weten we onvoldoende hoe representatief de steekproef is geweest; het is evenwel aannemelijk dat de non-response waarschijnlijk niet samenhangt met de mate en het type geneesmiddel-gerelateerde ziekenhuisopnames.
2. Naast ziekenhuisopnames betroffen een aantal van de beoordeelde ontslagbrieven ook alleen een SEH-bezoek zonder verdere opname. Er is gekozen om deze brieven niet te excluseren uit de steekproef, omdat deze type bezoeken ook in de PHARMO-DHD database bevonden en hiervoor juist op deze wijze voor gecorrigeerd kon worden. Het is echter onduidelijk hoeveel van de opnames in deze databases een SEH-bezoek betrof.
3. De interrater agreement tussen de eerste twee beoordelaars (een arts en een apotheker) was laag voor zowel de causaliteit (25,1%) als de vermijdbaarheid (22,5%). In het AZ-onderzoek waren deze kappa-waarden ook laag (30,4% en respectievelijk 7,7%). Om de overeenstemming tussen de beoordelaars te

verbeteren heeft er alvorens te starten met dit onderzoek een scholing plaatsgevonden van de beoordelaars. Er is m.b.v. 50 ontslagbrieven waarover de meeste discrepantie was in het AZ-onderzoek opnieuw behandeld door de beoordelaars. Deze zijn vervolgens gezamenlijk besproken om zo overeenstemming te krijgen over kritische gevallen. Ondanks deze scholing is de interrater agreement niet toegenomen. Deze resultaten pleiten er echter wel voor om een beoordeling van de causaliteit en vermijdbaarheid van een mogelijk geneesmiddel-gerelateerde ziekenhuisopname altijd door twee disciplines te laten plaatsvinden.

4. De voorselectie van mogelijk geneesmiddel-gerelateerde ziekenhuisopnames is gebaseerd op de reden van opname en de medicatiehistorie uit de openbare apotheek. In deze laatste bron wordt niet systematisch vastgelegd welke geneesmiddelen de patiënt in het ziekenhuis krijgt zonder daar te zijn opgenomen, zoals in het geval van een bezoek aan het ziekenhuis voor een chemokuur of scan waarbij er gebruik wordt gemaakt van een contrastmiddel. Deze middelen kunnen ook bijwerkingen veroorzaken die in dit onderzoek niet konden worden geïnccludeerd. Doordat deze aantallen niet kunnen worden geïnccludeerd leidt dit tot een onderschatting van de prevalentie. Dit geldt echter alleen voor het aantal mogelijk causaal bevonden geneesmiddel-gerelateerde ziekenhuisopnames en niet het aantal potentieel vermijdbare geneesmiddel-gerelateerde ziekenhuisopnames. Dit, omdat deze type bijwerkingen vaak niet vermijdbaar worden geacht.
5. Ontslagbrieven zijn bedoeld om de huisarts in te lichten over de diagnostiek en behandelingen die de patiënt in het ziekenhuis heeft ondergaan. De beoordelaars van de steekproef gaven aan dat het detail in de brieven erg verschilde van elkaar. Vooral de brieven afkomstig van de afdeling orthopedie bleken erg summier, 152 brieven van de 1936 geïnccludeerd in de steekproef bleken volgens de beoordelaars onvoldoende informatie te bevatten om de causaliteit adequaat te beoordelen. Er waren ook zeer uitgebreide brieven, waar (voor de huisarts) veel onnodige informatie in beschreven stonden. De belangrijkste bevindingen van de specialist zijn hierdoor met moeite terug te vinden.
6. De aantallen potentieel vermijdbare ziekenhuisopnames die hierboven worden vermeld hebben steeds betrekking op geneesmiddel gebruikers bij wie de opname **mogelijkerwijze** voorkómen had kunnen worden door een of meer risico beperkende maatregelen te nemen (zoals zorgvuldige monitoring of het toevoegen van een beschermend geneesmiddel). Dit betekent evenwel niet dat een geneesmiddel-gerelateerde opname per definitie kan worden vermeden door de juiste interventie uit te voeren. Uit onderzoek is nl. bekend dat interventies om geneesmiddel-gerelateerde opnames terug te dringen vaak niet bij alle risicopatiënten effectief zijn. De kans van slagen is mede afhankelijk van het risico geneesmiddel in kwestie, van het type risicopatiënt en van de aard van de interventie. In hoofdstuk 5 wordt hierop nader ingegaan. Notabene kunnen sommige interventies (zoals het toevoegen van een maagbeschermer) zelf ook weer enig risico met zich meebrengen⁴⁶.

3.5 CONCLUSIES EN AANBEVELINGEN

- Dit onderzoek laat zien dat mogelijk geneesmiddel-gerelateerde ziekenhuisopnames vier keer zo vaak voorkomen bij personen van 65 jaar en ouder dan bij personen tussen de 18 en 65 jaar. Ook zijn bij personen van 65 jaar en ouder de helft van de geneesmiddel-gerelateerde ziekenhuisopname potentieel vermijdbaar, terwijl dit bij personen tussen de 18 en 65 jaar slechts in een kwart van de gevallen is.
- Het merendeel van de geneesmiddel-gerelateerde ziekenhuisopnames is te voorkomen door meer rekening te houden met de leeftijd, gewicht of ziektestadium van de patiënt bij het kiezen van een middel, dosering, toedieningsweg of frequentie. Het is aan te bevelen om bij geneesmiddelen die een vergroot risico op geneesmiddel-gerelateerde ziekenhuisopname met zich mee brengen extra controles in te bouwen in het besturingssysteem om bij keuze van een middel, dosering, toedieningsweg of frequentie meer rekening te houden met de leeftijd, gewicht of ziektestadium van de patiënt.
- Niet alle middelen en combinaties worden in het HARM-Wrestling rapport besproken, en een officiële update van de HW-aanbevelingen naar de huidige bevindingen wordt aanbevolen. Een voorbeeld hiervan is *deprescribing* (verminderen in dosering/stoppen van geneesmiddelen) van bloeddrukverlagende middelen om syncope (flauwvallen) en daarmee gepaard gaande fracturen te doen verminderen.
- Bij 9% van de ontslagbrieven vonden de beoordelaars dat deze onvoldoende informatie bevatte om de opname adequaat te beoordelen op causaliteit. Het verdient daarom aanbeveling om de ontslagbrieven te standaardiseren, waarbij de belangrijkste bevindingen van de specialist in een zogenaamde *black box* aan het begin wordt weergegeven. Dit is eerder ook aanbevolen in het HW- en AZ-rapport wat de indruk geeft dat deze aanbeveling niet vanzelf gerealiseerd wordt. Hiervoor zal een actieve stimulans nodig zijn.

Aanbeveling VM-05

Overheid, zorgverleners en zorgverzekeraars moeten actief bevorderen dat de lay-out van ontslagbrieven wordt aangepast, zodat de belangrijkste bevindingen van de specialist in een zogenaamde *black box* aan het begin worden weergegeven.

Aanbeveling VM-06

De algemene aanbeveling om voldoende aandacht te geven aan patiënten met een beduidend risico op een geneesmiddel-gerelateerde ziekenhuisopname geldt in het bijzonder wanneer er meer dan één reden is waarom zij dit risico lopen.

Aanbeveling VM-07

Een behandeling met een of meer risicovolle geneesmiddelen moet voldoende worden afgestemd op de kenmerken en bijzonderheden van de individuele patiënt (leeftijd, gewicht, ziektestadium, conditie, eerdere reactie op het geneesmiddel, contra-indicatie, interactie met een gelijktijdig gebruikt ander geneesmiddel). Voor zover dit nog onvoldoende aan bod komt in de opleiding en nascholing van artsen en apothekers alsook in de computerprogramma's die hun dagelijkse praktijk ondersteunen (medicatiebewaking, medisch-farmaceutische beslis-regels, hulpmiddelen voor voorlichting aan en communicatie met de patiënt) dient dit alsnog te worden verbeterd.

Aanbeveling VM-08

De Harmwrestling (HW)-aanbevelingen zijn een flink aantal jaren geleden geformuleerd. Het verdient daarom aanbeveling om aan de hand van de nadien verschenen wetenschappelijke en professionele literatuur te toetsen of de oorspronkelijke aanbevelingen inmiddels moeten worden bijgesteld.

Aanbeveling VM-09

Het verdient aanbeveling om te (laten) onderzoeken in hoeverre het beschikbare instrumentarium voor de preventie van valincidenten bij ouderen in de praktijk wordt toegepast en om de verdere implementatie daarvan zo nodig te stimuleren.

Aanbeveling VM-10

Het verdient aanbeveling om patiënten met een beduidend risico op elektrolytstoornissen/nierinsufficiëntie, duizeligheid/ collaps/hypotensie/syncope zorgvuldig te monitoren, zeker wanneer bijkomende omstandigheden (braken, diarree, gastro-enteritis, dehydratie) daartoe aanleiding geven. Bij potentiële risicopatiënten moeten de laboratoriumuitslagen m.b.t. nierfunctie en elektrolytconcentraties (kalium, natrium) systematisch worden verzameld, vastgelegd, toegepast en gedeeld met de andere zorgverleners die rechtstreeks bij de farmacotherapie van de patiënt in kwestie zijn betrokken (vgl. aanbevelingen VM-01 en VM-02 hierboven). Voor zover dit nog nodig mocht zijn, moeten hiervoor medisch-farmaceutische beslisregels worden ontwikkeld en/of geïmplementeerd.

Aanbeveling VM-11

Het verdient aanbeveling om bij patiënten met een beduidend risico op gastro-intestinale complicaties (t.g.v. ontstollingsmiddelen en/of NSAIDs), fracturen (t.g.v. corticosteroïden) of ileus/obstipatie (t.g.v. opioïden) zo mogelijk een beschermend geneesmiddel toe te voegen. Voor zover dit nodig mocht zijn, moeten de medisch-farmaceutische beslisregels die hiervoor zijn ontwikkeld verder worden geïmplementeerd.

Aanbeveling VM-12

De algemene aanbeveling om Ontstollingsmiddelen zoveel mogelijk op strikte indicatiestelling voor te schrijven en af te leveren, wanneer zij een beduidend risico geven op gastro-intestinale complicaties of bloedingen buiten het maag-darmkanaal geldt in het bijzonder voor combinaties van verschillende ontstollingsmiddelen (vgl. aanbeveling 7 in het oorspronkelijke HW-rapport). Voor zover dit nog nodig is, moet de medisch-farmaceutische beslisregel die hiervoor is ontwikkeld verder worden geïmplementeerd. [voetnoot: een beslisregel hiervoor wordt al gebruikt door bepaalde apotheekketens en apotheekformules]

Aanbeveling VM-13

Het verdient aanbeveling dat overheid, zorgverleners en/of zorgverzekeraars een actieplan (laten) opstellen en uitvoeren om het optreden van gebruikersproblemen bij patiënten die worden behandeld met een insuline en/of sulfonyleureumderivaat terug te dringen. Voor zover nodig moet vooraf nader onderzoek plaatsvinden naar de belangrijkste risicofactoren die kunnen leiden tot gebruikersproblemen en de daaruit voortvloeiende ontregelingen van de diabetescontrole.

Aanbeveling VM-14

Wanneer individuele zorgverleners welbewust afwijken van bestaande HW-aanbevelingen moet de reden daarvan worden vastgelegd en gedeeld met de andere zorgverleners die rechtstreeks bij de farmacotherapie van de patiënt in kwestie zijn betrokken. Het bevorderen van zulke vastleggingen kan voorschrijvers meer bewust maken van de risico's die bepaalde geneesmiddelen met zich meebrengen.

Aanbeveling VM-15

Nader wetenschappelijk onderzoek naar en (post)academisch onderwijs in de mogelijkheden en grenzen van deprescribing bij kwetsbare oudere geneesmiddelgebruikers moeten krachtig worden gestimuleerd. Dit geldt in het bijzonder voor de toepassing van antihypertensiva bij kwetsbare oudere geneesmiddelgebruikers.

HOOFDSTUK 4:

REDENEN VOOR HET AL DAN NIET OPVOLGEN VAN HARM-WRESTLING AANBEVELINGEN

4.1 INLEIDING

Huisartsen volgen aanbevelingen bedoeld om medicatie-gerelateerde schade te voorkomen (HARM-Wrestling aanbevelingen) in verschillende mate op. Ook wordt de ene aanbeveling beter opgevolgd dan de andere. Het achterhalen van oorzaken van het al dan niet volgen van de HARM-Wrestling aanbevelingen kan handvatten bieden voor het aanpakken van medicatie-gerelateerde schade.

Het al dan niet opvolgen van aanbevelingen kan door verschillende factoren beïnvloed worden:

- overdracht van informatie (digitaal en in persoon),
- behandelaar-gerelateerde factoren en
- patiënt-gerelateerde factoren².

Deze factoren zijn in eerder onderzoek aangedragen als mogelijk verklarend voor de verschillen in opvolgen van aanbevelingen². In dit onderzoek bekijken we per groep factoren één of meerdere onderwerpen waarvan bekend is dat zij de patiëntveiligheid kunnen beïnvloeden.

Overdracht van informatie

Niet-optimale gegevensuitwisseling van gegevens tussen zorgverleners: Het goed uitwisselen van medische informatie via elektronische patiëntendossiers kan de patiëntveiligheid ten goede komen⁴⁷. Hierdoor beschikken huisartsen of andere zorgverleners namelijk over alle noodzakelijke informatie om de aanbeveling goed op te kunnen volgen. Wanneer dit niet gebeurt, kan het de patiëntveiligheid juist nadelig beïnvloeden. Een voorbeeld is de professionele samenvatting waarin de belangrijkste gegevens uit het huisartsendossier samengevat worden voor gebruik door huisartsen op de huisartsenpost. De waarnemers op de huisartsenpost sturen over elk contact in de avond, nacht en het weekend een waarneemretourbericht naar de eigen huisarts van de patiënt. Naast het wel of niet kunnen uitwisselen van gegevens, varieert ook de mate van het gebruik ervan sterk. In een steekproef uit 2010 gebruikten huisartsenposten in 30 tot 100% van de waarnemingen de professionele samenvatting⁴⁸.

Niet-optimale kwaliteit van registratie van gegevens in het Huisarts Informatie Systeem (HIS): Door een niet-optimale kwaliteit van de registratie ontbreekt mogelijk relevante informatie om een aanbeveling op te volgen. Wanneer bijvoorbeeld diagnoses niet goed geregistreerd staan, is het niet goed mogelijk te bepalen of een patiënt jonger dan 70 jaar een hoog-risico patiënt is en een maagzuurremmer moet krijgen wanneer hij of zij een NSAID^{xxviii} krijgt voorgeschreven. Dit hangt samen met het uitwisselen van gegevens. Uitwisselen van gegevens kan de patiëntveiligheid bevorderen (zie boven), maar wanneer gegevens niet volledig zijn geregistreerd, op de verkeerde plaats staan, of inhoudelijk niet juist zijn, kan het (onvolledig) uitwisselen van informatie ook risico's met zich meebrengen voor de patiënt.

Behandelaar-gerelateerde factoren

Niet-optimale samenwerking tussen zorgverleners en organisaties: Wanneer binnen de zorg niet goed samengewerkt wordt, weten zorgverleners elkaar niet goed te vinden, bijvoorbeeld in geval men informatie

^{xxviii}Niet-steroïde anti-inflammatoire (ontstekingsremmend) geneesmiddelen, zoals diclofenac en ibuprofen.

nodig heeft. Niet overal is de samenwerking tussen zorgverleners en organisaties optimaal⁴⁹ en ook niet alle zorgverleners en organisaties zijn even goed bereikbaar⁵⁰. Dit kan ertoe leiden dat men bij vragen over een bepaald voorschrift of bepaalde handelwijze minder snel contact met elkaar zal opnemen.

Draagvlak bij huisarts voor een aanbeveling/richtlijn: Wanneer een huisarts een aanbeveling, zoals het gelijktijdig voorschrijven van een maagzuurremmer aan patiënten met een laag gedoseerd aspirine niet kent of er niet (helemaal) achter staat is de verwachting dat de huisarts de aanbeveling minder goed zal opvolgen.

Patiënt-gerelateerde factoren

Draagvlak bij de patiënt voor de behandeling: Behandelingen komen tot stand door overleg tussen patiënt en arts. Een arts informeert de patiënt over behandelmogelijkheden, maar een patiënt heeft in vrijwel alle gevallen het recht af te zien van een behandeling^{xxix}. Dit kan ook gebeuren wanneer het gaat om een aanbeveling uit de HARM-Wrestling. In zo'n geval staat de patiënt niet achter de aanbevelingen en weigert de medicatie of een test.

In dit hoofdstuk rapporteren we in hoeverre verschillen in het opvolgen van HARM-Wrestling aanbevelingen tussen huisartspraktijken verklaard kunnen worden door de bovengenoemde redenen. Hiermee wordt de volgende onderzoeksvraag beantwoord:

Wat zijn redenen voor het al dan niet opvolgen van HARM-Wrestling aanbevelingen om medicatieveiligheid te bevorderen?

NB. HARM-Wrestling aanbevelingen zijn bedoeld voor zowel huisartsen als apothekers. Wij richten ons in deze oorzakenanalyse op huisartsen. Dit omdat de huisarts de voorschrijver is van medicatie en daarmee degene waar het niet opvolgen van de aanbevelingen begint. Wel is de samenwerking tussen huisartsen en apothekers onderdeel van het onderzoek.

^{xxix} https://www.dwangindezorg.nl/rechten/patientenrecht/keuzevrijheid-bij-behandeling/copy_of_behandeling-weigeren

4.2 METHODEN

4.2.1 DATABRON

NIVEL Zorgregistraties eerste lijn (www.nivel.nl/zorgregistraties) is een longitudinale database met gegevens over de eerstelijns gezondheidszorg. Geanonimiseerde routinematig geregistreeerde eerstelijns gezondheidszorg gegevens worden verzameld om de gezondheid en het zorggebruik van een representatieve steekproef van de Nederlandse bevolking te monitoren. Deelnemende zorgverleners zijn onder andere huisartsen en huisartsenposten. Deelnemende zorgverleners ontvangen periodieke feedback, die vergelijking van hun praktijk met collega-praktijken mogelijk maakt. Voor dit onderzoek maken we gebruik van gegevens van huisartspraktijken en huisartsenposten over de jaren 2013 en 2014. In 2014 bevatte de database gegevens van 500 huisartspraktijken^{xxx}, met 1,8 miljoen ingeschreven patiënten. NIVEL Zorgregistraties bevat daarnaast gegevens van 28 huisartsenposten (HAPs) met 11 miljoen mensen in hun verzorgingsgebied. NIVEL Zorgregistraties bevat van ongeveer 800.000 mensen zowel gegevens uit de huisartsenpraktijk als van de huisartsenpost. De database bevat informatie over patiëntkenmerken (leeftijd, geslacht), prescripties, consulten, diagnoses, laboratoriumbepalingen (zoals kalium en creatinine) en verwijzingen. Gezondheidsklachten en diagnoses worden door de huisarts gecodeerd en geregistreerd met de *International Classification of Primary Care version 1* (ICPC-1). Prescripties worden gecodeerd aan de hand van de ATC classificatie.

Voor dit onderzoek is toestemming verkregen van de Kamer Huisartsen van NIVEL Zorgregistraties onder nummer NZR-00315.024.

4.2.2 SELECTIE HARM-WRESTLING AANBEVELINGEN

Voor dit deelonderzoek zijn zes HARM-Wrestling aanbevelingen geselecteerd. Voor deze zes aanbevelingen is onderzocht of en waarom huisartsen verschillen in het opvolgen van deze aanbevelingen. Het aantal van zes aanbevelingen is gekozen in verband met de haalbaarheid van het onderzoek. De gekozen aanbevelingen weerspiegelen de drie problemen met medicatieveiligheid, namelijk:

1. Combinatie van medicijnen;
2. Gewenste metingen voor of na het voorschrijven;
3. Vervolgcontact met de huisarts.

Door de indicatoren zo te kiezen dat ze elk van deze drie gebieden representeren, verwachtten we een goed beeld te krijgen van de oorzaken van verschillen in het opvolgen van aanbevelingen tussen huisartsen. Daarnaast was het niet nodig om alle indicatoren te analyseren, omdat er voor sommige indicatoren niet veel verbetering meer mogelijk is, of omdat de verschillen tussen huisartsen klein zijn. Bij de keuze van de zes indicatoren was een aanvullend criterium – althans voor een deel van de geselecteerde aanbevelingen - dat huisartsen de medicatie zowel in de dagpraktijk, als op de huisartsenpost in voldoende mate voorschrijven. Dit om de rol van gegevensuitwisseling tussen huisartspraktijk en de huisartsenpost in het opvolgen van HARM-Wrestling aanbevelingen in het onderzoek te betrekken. Uiteindelijk moesten de zes indicatoren aan de volgende criteria voldoen:

1. De medicatie waarover de indicator gaat wordt **voldoende voorgeschreven**;
2. De indicatoren weerspiegelen **verschillende problemen** met medicatieveiligheid (i.e. combinaties van medicatie, metingen voor of na voorschrijven, vervolg contact met de huisarts);
3. Er moet **verbetering mogelijk** zijn in het voorschrijven van de huisarts (volgens het Rapport Acute ziekenhuisopnames⁶) en er is voldoende variatie tussen huisartsen;

^{xxx}Dit zijn aan NIVEL Zorgregistraties deelnemende praktijken in 2014. Niet van al deze 500 huisartsenpraktijken zijn gegevens beschikbaar voor onderzoek. Ook mogen niet alle 500 huisartsenpraktijken benaderd worden voor aanvullende gegevensverzameling, zoals het invullen van vragenlijsten.

- 4 De medicatie moet voor een deel van de indicatoren ook op **de huisartsenpost** voldoende worden voorgeschreven om mogelijke problemen in de communicatie tussen dagzorg en avond/weekend zorg te kunnen onderzoeken

Dit heeft geleid tot de keuze voor de zes indicatoren in Tabel 29. Een uitgebreide beschrijving van de inhoud van deze indicatoren is te vinden in Appendix 5.

Tabel 29: Keuze van zes indicatoren voor replicatie en oorzakenanalyse.

Nr. HW	Indicator	1*Voldoende voorgeschreven	2*type probleem	3*Verbetering mogelijk**	4*Meetbaar op HAP
14	Adequate maagbescherming bij NSAID gebruikers	ja	Combinaties medicatie	+++	ja
15a	Adequate maagbescherming bij LDASA gebruikers	ja	Combinaties medicatie	+++	nee
24a	Kalium en creatinine spiegel checken voor start kalium verliezend diureticum	ja	Voor meting	+++	nee
24b	Kalium en creatinine spiegel checken na start kalium verliezend diureticum	ja	Na meting	+++	nee
31b	Contact met huisarts binnen 2 weken na starten benzodiazepines	ja	Vervolg contact met huisarts	+++	ja
40a	Bij het starten van een opioïde overwegen een laxans te starten	ja	Combinaties medicatie	+	ja

*Deze nummering correspondeert met bovengenoemde criteria

**De mogelijkheid tot verdere verbetering t.o.v. mate van opvolgen in 2010: + gering; ++ matig; +++ hoog⁶.

Afkortingen: HAP=huisartsenpost; LDASA=laag gedoseerd aspirine; NSAID=niet-steroïde anti-inflammatoir geneesmiddel (ontstekingsremmer)

4.2.3 REPLICATIE VERVOLGONDERZOEK MEDICATIEVEILIGHEID INDICATOREN

Net als de IPCI database beschikt NIVEL Zorgregistraties over gegevens verzameld in huisartsenpraktijken. De geselecteerde indicatoren zijn zo veel mogelijk berekend volgens het algoritme dat IPCI hiervoor gebruikt (zie de specificatie in Appendix 5). Er zijn echter verschillen tussen NIVEL Zorgregistraties en IPCI. Waar IPCI vrije tekstvelden gebruikt om indicatoren te berekenen, bevat NIVEL Zorgregistraties (bijna) uitsluitend gecodeerde data. Dit betekent dat binnen NIVEL Zorgregistraties soms andere oplossingen gezocht moesten worden voor het berekenen van de indicatoren dan binnen IPCI. Een overzicht van de eigenschappen van en verschillen tussen de databases is weergegeven in Appendix 16. Een overzicht van overeenkomsten en verschillen tussen de in IPCI en NIVEL Zorgregistraties gehanteerde diagnose- en medicatiecodes voor het berekenen van de indicatoren is eveneens te vinden in Appendix 16.

De indicatoren adequate maagbescherming bij NSAID (14) en LDASA gebruikers (15a) zijn ook berekend volgens criteria van de richtlijnen van het Nederlands Huisartsen Genootschap (NHG)⁵¹. Dit omdat huisartsen deze richtlijnen volgen en de definitie van de risicogroep volgens de HARM-Wrestling aanbevelingen voor deze indicatoren niet helemaal overeenkomt met de definitie in de NHG-standaard (zie Appendix 19 voor een vergelijking tussen de HARM-Wrestling aanbeveling en de NHG-standaard).

Alle zes geselecteerde indicatoren zijn berekend voor de huisartsendagpraktijk. Daarnaast zijn de indicatoren 'Adequate maagbescherming bij NSAID gebruikers' (14), 'Evaluatie benzodiazepine gebruik' (31b) en 'Laxans bij opioïde gebruik' (40a) ook berekend voor de huisartsenpost (op niveau van de huisartsendienstenstructuur).

Hiervoor is waar nodig gebruik gemaakt van gegevens uit de huisartsenzorg (bijvoorbeeld om te bepalen of al dan niet maagbescherming gegeven moest worden bij een NSAID (indicator 14)).

Per indicator berekenden we de mediaanscore van de huisartsenpraktijken (in overeenstemming met onderzoek in hoofdstuk 2) en, waar relevant, van de huisartsendienstenstructuren met daarbij als range de score van het 5^e en 95^e percentiel. De mediaan score is de indicatorscore waar de ene helft van de huisartsenpraktijken onder scoort en de andere helft boven. Het 5^e en 95^e percentiel is de range van indicatorscores waarbinnen 90% van de huisartsenpraktijken vallen. Een voorbeeld is te lezen in Appendix 2. De uitkomsten van de huisartsenzorgpraktijk zijn vergeleken met de IPCI uitkomsten over de jaren 2013 en 2014.

Opgemerkt moet worden dat er grote verschillen zijn tussen huisartsinformatiesystemen (HIS-en) in bijvoorbeeld de kwaliteit van registreren en de mate van gegevensuitwisseling met andere zorgverleners zoals de apotheker en de huisartsenpost. Dit is een reden om te kijken naar systematische verschillen tussen HIS-en in de mate van opvolgen van de geselecteerde indicatoren.

De analyses zijn gedaan door één onderzoeker (KH). De juistheid van de analyses werd vervolgens geverifieerd door een tweede onderzoeker (LF).

4.2.4 VRAGENLIJST HUISARTSEN

Om redenen voor het al dan niet opvolgen van HARM-Wrestling aanbevelingen te achterhalen, is in november 2015 een vragenlijst uitgestuurd aan 444 huisartsenpraktijken die deelnemen aan NIVEL Zorgregistraties. Hierin werden algemene vragen gesteld over:

- Gegevensuitwisseling met de huisartsenpost;
- Gebruik van een elektronisch voorschrijfsysteem;
- Deelname aan een Farmaco Therapie Overleg (FTO)^{xxxii};
- Afspraken over afstemming en taakverdeling met apotheken.

Daarnaast werden voor elk van de 6 geselecteerde HARM-Wrestling aanbevelingen een aantal specifieke vragen gesteld over de volgende onderwerpen:

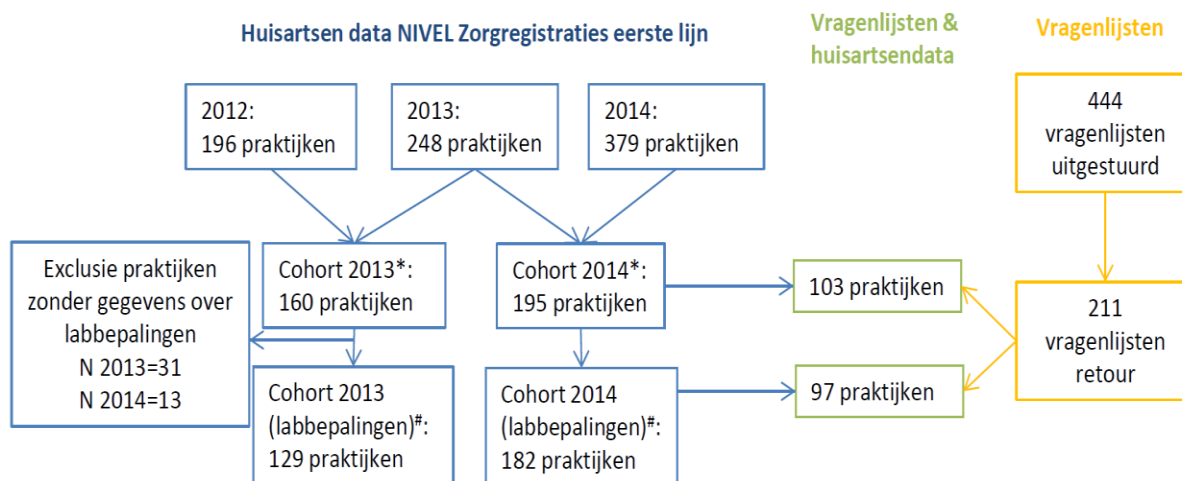
- Bekendheid van de huisarts met de aanbeveling;
- Acceptatie van de aanbeveling door de huisarts;
- Redenen voor het afwijken van de aanbeveling;
- Afspraken met de apotheker/in het FTO.

Huisartsen ontvingen in eerste instantie een digitale versie van de vragenlijst. Bij de eerste herinnering een maand later kregen de huisartsenpraktijken die nog niet gestart waren met het invullen van de digitale versie de vragenlijst op papier toegestuurd. Eén huisarts per praktijk vulde de vragenlijst in.

In dit onderzoek analyseerden we de samenhang van de antwoorden op de vragenlijsten met de uitkomsten op de indicatoren van dezelfde praktijken. In totaal hebben 211 huisartsenpraktijken de vragenlijst volledig ingevuld (164 digitaal en 47 schriftelijk). Dit waren huisartspraktijken die in 2015 deelnamen aan NIVEL Zorgregistraties. Deze namen niet allemaal deel in 2013 of 2014. Hierdoor waren niet voor alle praktijken die vragenlijsten invulden ook bruikbare registratiedata uit 2014 beschikbaar (zie Figuur 12 voor een overzicht van aantallen praktijken).

De huisartsen die de vragenlijst hebben ingevuld verschillen niet van huisartsen die de vragenlijst niet hebben ingevuld in de mate waarin zij de HARM-Wrestling aanbevelingen opvolgen.

^{xxxii} Overlegvorm van huisartsen en apothekers op lokaal niveau, waarin afspraken gemaakt worden over het voorschrijven en afleveren van geneesmiddelen.



Figuur 12: Overzicht van het aantal huisartsenpraktijken waarvoor de 6 indicatoren berekend zijn in NIVEL Zorgregistraties en/of waarvan een ingevulde vragenlijst beschikbaar was

*Voor het berekenen van indicatoren over het jaar 2013 (cohort 2013) waren gegevens benodigd over zowel het jaar 2012 als het jaar 2013. Voor berekeningen over het jaar 2014 (cohort 2014) waren gegevens over het jaar 2013 en 2014 nodig.

Voor de indicatoren bloedbepaling voor en na de start van een kaliumverliezend diureticum is informatie nodig over bloedbepalingen. Deze was niet van alle praktijken beschikbaar. Voor analyses van deze indicatoren is daarom gebruik gemaakt van een kleinere set huisartsenpraktijken waarvan informatie beschikbaar was over bloedbepalingen.

4.2.5 ANALYSE OORZAKENANALYSE (OPERATIONALISATIES)

In de inleiding van dit hoofdstuk gaven we aan dat we vijf factoren bestuderen die verschillen in het opvolgen van aanbevelingen rondom medicatieveiligheid mogelijk kunnen verklaren. Hier beschrijven we hoe deze factoren onderzocht werden.

4.2.5.1 KWALITEIT VAN REGISTRATIE

De eerste factor die we bestudeerden was de kwaliteit van de registratie van gegevens. Het NIVEL heeft de beschikking over de EPD-scan om de kwaliteit van elektronische patiëntendossiers van huisartsenpraktijken zichtbaar te maken⁵².

De EPD-scan bestaat uit een set van 16 kwaliteitsindicatoren (Appendix 17), waarvan er vier potentieel samenhangen met medicatieveiligheid (Tabel 30). Om te kijken of deze vier factoren teruggebracht konden worden tot één maat, is bekeken of de scores op de vier geselecteerde kwaliteitsindicatoren met elkaar samenhangen. Als de samenhang groot is, is het namelijk voldoende om naar één van de vier indicatoren te kijken of een samengestelde maat te gebruiken. Dit bleek niet het geval te zijn. Vervolgens gingen we na of er een verband was tussen:

1. Score op kwaliteit van registratie en de mate van opvolgen van de zes individuele indicatoren;
2. Score op kwaliteit van registratie en de mate van opvolgen van de zes indicatoren samen;
3. Het door de huisarts gebruikte HIS en de mate van opvolgen van de zes individuele indicatoren;
4. Het door de huisarts gebruikte HIS en de mate van opvolgen van alle zes indicatoren samen.

Tabel 30: Kwaliteitsindicatoren voor kwaliteit van registratie door de huisarts.

Nr.	Kwaliteitsindicator
A	<i>Indicatoren voor de volledigheid van de ziektegeschiedenis</i>
A1	Hoeveel actieve episodes heeft een patiënt gemiddeld op zijn/haar episodelijst?
A2	Hoeveel van de episodes die bijna altijd een probleemstatus of 'bijzondere attentiewaarde' zouden moeten hebben, hebben deze ook inderdaad gekregen?
A3	Hoeveel procent van de episodes op de episodelijst heeft een betekenisvolle ICPC-code?
B	<i>Indicator voor gestructureerd werken in het medisch journaal</i>
B1	Hoeveel procent van de deelcontacten in het journaal is gekoppeld aan een episode?

4.2.5.2 UITWISSELING VAN GEGEVENS TUSSEN HUISARTS EN HUISARTSENPOST

Een niet-optimale uitwisseling van gegevens zorgt voor incomplete of incorrecte dossievoering op basis waarvan beslissingen rondom de behandeling worden genomen. Om te bestuderen of een niet-optimale uitwisseling van gegevens leidt tot het niet opvolgen van de HARM-Wrestling aanbevelingen is de uitwisseling van gegevens tussen huisartsendagpraktijk en huisartsenpost bekeken. Dit deden we voor die drie indicatoren waarvoor deze uitwisseling volgens de beroepsgroep van belang is omdat de zorg waarop deze indicator betrekking heeft ook geregeld op de huisartsenpost plaatsvindt. Tabel 31 geeft voor elk van deze drie indicatoren weer welke risico's er kunnen optreden als de patiënt op de huisartsenpost is geweest en er geen goede gegevensuitwisseling tussen huisarts en huisartsenpost is.

Om de gegevensuitwisseling te bestuderen, moesten de gegevens van de huisartsendagpraktijk en de HAP op patiëntniveau gekoppeld worden. Dit is gedaan op basis van een zogeheten pseudoniem dat gebaseerd is op de combinatie van geboortedatum, geslacht en de vier cijfers van de postcode van de patiënt. De koppeling is uitgevoerd voor gegevens over de jaren 2013 en 2014. Of gegevens worden uitgewisseld tussen huisartsenpost en huisartsenpraktijk is gevraagd in de vragenlijst.

Vervolgens gingen we na of er een verband was tussen:

1. De kwaliteit van registratie in de dagpraktijk en het al dan niet opvolgen van HARM-Wrestling aanbevelingen op de huisartsenpost (maagbescherming bij NSAIDs, indicator 14)
2. Het wel of niet elektronisch uitwisselen van gegevens tussen dagpraktijk en huisartsenpost en het al dan niet opvolgen van HARM-Wrestling aanbevelingen op de huisartsenpost (maagbescherming bij NSAIDs en laxans bij opioïden, indicator 14 en 40a) of in de huisartsenpraktijk (evaluatie na start benzodiazepine, indicator 31b)

Tabel 31: Risico's in gegevensuitwisseling tussen huisarts en huisartsenpost (HAP).

Nr. HW	Indicator	Terreinen waarop risico's zich kunnen voordoen
14	Adequate maagbescherming bij NSAID gebruikers	Kwaliteit van registratie in de dagzorg. Uitwisselen professionele samenvatting. Volgen van richtlijnen op de HAP
31b	Contact met huisarts binnen 2 weken na starten benzodiazepines	Waarneembericht ontvangen. Door de huisarts opvolgen van een op de HAP geïnitieerde behandeling
40a	Bij het starten van een opioïde wordt overwogen een laxans te starten	Uitwisselen professionele samenvatting → kreeg de patiënt al een opioïde/ laxans voorgeschreven? Volgen van richtlijnen op de HAP

Afkortingen: NSAID=Niet-steroïde anti-inflammatoir geneesmiddel (ontstekingsremmer); HAP=huisartsenpost

4.2.5.3 SAMENWERKING MET ANDERE ZORGVERLENERS

Een derde factor die van invloed kan zijn op het al dan niet opvolgen van de HARM-Wrestling aanbevelingen, is de samenwerking tussen zorgverleners binnen de farmaceutische zorg voor een patiënt. Uit een rapport van het NIVEL en SIR *Institute of Pharmacy Practice and Policy* blijkt bijvoorbeeld dat er grote lokale verschillen zijn in de samenwerking tussen huisartsen en apothekers⁴⁹. Met behulp van gegevens uit de vragenlijst gingen we na of er een verband is tussen de mate van samenwerking met andere zorgverleners in het werkgebied van de huisarts en het opvolgen van de HARM-Wrestling aanbevelingen. We bekeken of er een verband was tussen de uitkomsten op de indicatoren en de volgende onderwerpen:

- Deelname aan een Farmaco Therapie Overleg (FTO) en het niveau waarop het FTO functioneert;
- Recente afspraken over de indicator tijdens het FTO;
- Afstemming tussen huisarts en apotheker.

4.2.5.4 BEKENDHEID MET AANBEVELINGEN EN MENING OVER AANBEVELINGEN VAN DE HUISARTS

De vierde groep factoren die we bestudeerden, is gerelateerd aan de behandelaar. Om na te gaan of er een verband is tussen deze factoren – welke gemeten werden met de vragenlijst en het opvolgen van de HARM-Wrestling aanbevelingen keken we naar:

- Bekendheid met de aanbevelingen;
- Mening over de aanbevelingen;
- Ondersteuning door gebruik van het elektronisch voorschrijfsysteem;
- Meest voorkomende redenen voor het afwijken van de aanbeveling.

4.2.5.5 BEREIDHEID OPVOLGEN AANBEVELINGEN VAN PATIËNTEN

De laatste groep factoren die we bestudeerden, heeft betrekking op de patiënt. Ook al volgt de huisarts de HARM-Wrestling aanbevelingen op: wanneer de patiënt niet bereid is om bijvoorbeeld extra medicatie te nemen om het risico op bijwerkingen te verkleinen zal een deel van de ziekenhuisopnames potentieel vermijdbaar blijven. Daarom is het belangrijk hier zicht op te krijgen. Omdat we in dit onderzoek geen patiënten ondervraagd hebben, hebben we dit onderzocht via de huisartsen. Om na te gaan in hoeverre het niet opvolgen van de HARM-Wrestling aanbevelingen samenhangt met de bereidheid van de patiënt om medicatie te nemen of testen te laten doen, onderzochten we het volgende:

- Noemen huisartsen patiënt gerelateerde oorzaken voor het niet opvolgen van de aanbevelingen?

4.2.6 MENING EN ERVARING VAN ZORGVERLENERS

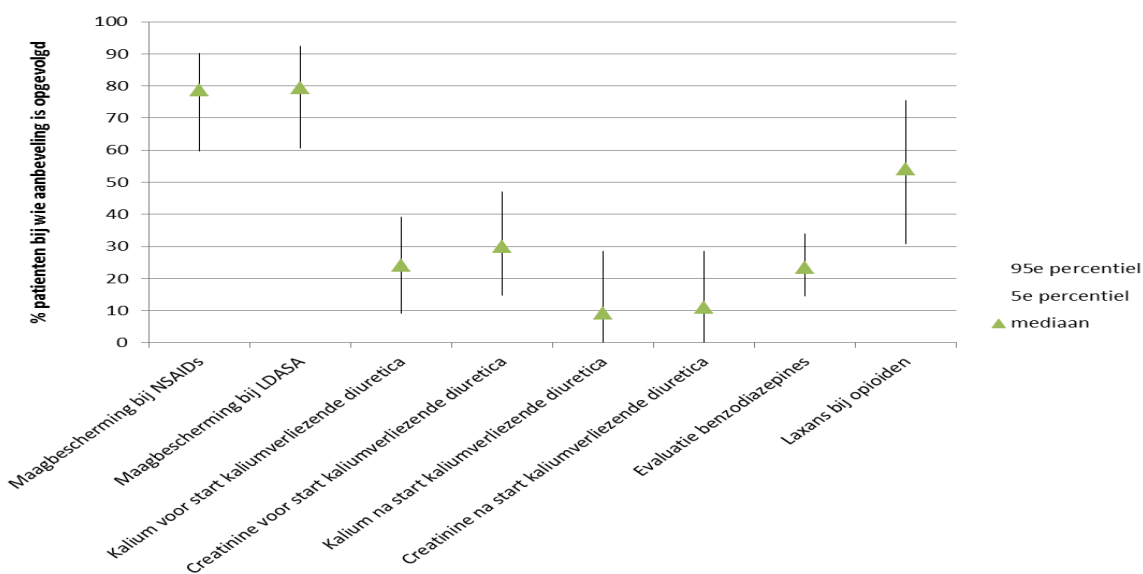
Door de oorzakenanalyse kregen we inzicht in de oorzaken voor verschillen tussen huisartsenpraktijken in de mate van opvolgen van HARM-Wrestling aanbevelingen. Deze oorzaken bieden mogelijk handvatten voor het opstellen van een beknopt actieplan met oplossingsrichtingen voor een betere opvolging van de HARM-Wrestling aanbevelingen om medicatie-gerelateerde schade te voorkomen. Om tot dit actieplan te komen, werden vier verdiepende vragen gesteld aan huisartsen en apothekers om de onderzoeksresultaten beter te kunnen duiden. Centraal hierbij stond de vraag of zij zich herkennen in de resultaten en hoe zij tegen de resultaten aankijken.

4.3 RESULTATEN

4.3.1 MATE VAN OPVOLGEN VAN HARM-WRESTLING AANBEVELINGEN

4.3.1.1 MATE VAN OPVOLGEN IN DE HUISARTSENDAGPRAKTIJK

Huisartsen verschillen in mate van opvolgen van de HARM-Wrestling aanbevelingen (Figuur 13). De resultaten van IPCI en NIVEL Zorgregistraties op de hier onderzochte zes indicatoren komen daarbij overeen (zie Appendix 18 voor een gedetailleerde vergelijking). Opvallend is dat huisartsen die de ene aanbeveling goed volgen, dat niet automatisch ook doen voor de andere aanbeveling. Dit wil zeggen dat er geen verband is tussen de mate waarin huisartsen de verschillende aanbevelingen opvolgen. Uitzondering hierop vormen de twee indicatoren voor het laten bepalen van bloedspiegels: als huisartsen een kaliumbepaling laten doen, doen ze in de meeste gevallen ook een creatinine bepaling.



Figuur 13: Mate van opvolgen van HARM-Wrestling aanbevelingen in huisartsenpraktijken, 2014

Afkortingen: NSAID=Niet-steroïde anti-inflammatoir geneesmiddel (ontstekingsremmer); LDASA=laag gedoseerd aspirine.

Maagbescherming bij NSAID en LDASA

Van de zes geselecteerde HARM-Wrestling aanbevelingen werden de aanbevelingen maagbescherming bij NSAID en bij LDASA gebruik het vaakst opgevolgd. Slechts één op de 20 praktijken doet dit bij minder dan 60% van de patiënten.

Laboratoriumbepalingen voor en na de start van een kaliumverliezend diureticum

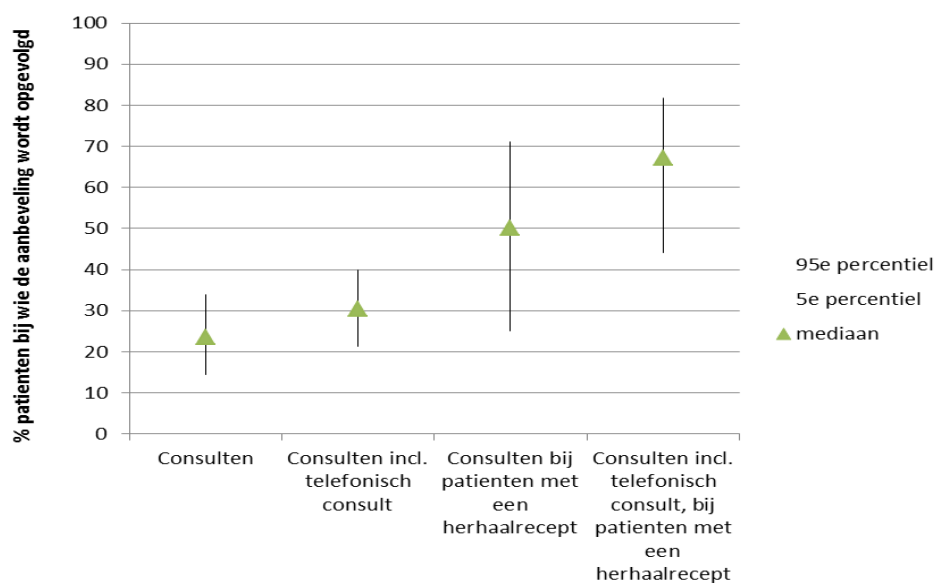
Kalium- en creatininebepalingen voor en na de start met een kalium-verliezend diureticum bij patiënten met een verhoogd risico op hypokalaëmie worden maar beperkt uitgevoerd. Eén op de 20 praktijken voert de kaliumbepaling uit bij meer dan 40% in de 3 maanden voor de start van de behandeling conform de Harm-Wrestling aanbeveling. Voor creatinine is het zo dat één op de twintig praktijken dit bij meer dan 47% doet. Metingen gedaan in het laboratorium worden soms pas later in het huisartsinformatiesysteem opgenomen. Daarom is nagegaan hoe vaak een kalium- en creatininebepaling wordt uitgevoerd in de drie maanden voor de patiënt start met het gebruik van een kaliumverliezend diureticum tot en met drie dagen na deze start. Dit leverde geen significante verschillen op.

Na de start worden beide bepalingen in één op de 20 praktijken uitgevoerd bij meer dan 30% van de patiënten bij wie dit gedaan zou moeten worden volgens de Harm-Wrestling aanbeveling.

Evaluatie na de start van een benzodiazepine

Zoals in Figuur 14 te zien, is het percentage patiënten dat binnen twee weken na de start van een benzodiazepine persoonlijk contact met de huisarts heeft (consult of visite), laag. Slechts één op de twintig praktijken heeft bij meer dan 35% van de startende patiënten contact via een consult of visite. Wanneer we ook telefonische consulten meerekenen ligt dit percentage iets hoger, namelijk op 40% van de patiënten (Figuur 14).

De relatief lage mate van opvolging van de aanbeveling moet echter gezien worden in het licht van de inhoud van de NHG-standaard Slaapproblemen en Slaapmiddelen. Hierin staat het volgende over voorschrijven van benzodiazepines: *“Laat verzoeken tot herhalingsrecepten van slaapmedicatie niet via de praktijkassistente afhandelen, maar laat de patiënt terugkomen op het spreekuur.”* Hier wordt dus gesproken over een consult ter evaluatie in geval van een vervolgrecept. Daarom hebben we de analyse ook uitgevoerd voor patiënten die binnen 30 dagen daadwerkelijk een herhaalrecept kregen (Figuur 14). Dan blijkt dat maar 15% van de patiënten die starten met een benzodiazepine binnen een maand een herhaalrecept krijgt. Alleen bij deze patiënten is een vervolgcontact nodig. De mate van opvolgen van de indicator stijgt dan ook sterk als alleen patiënten met een herhaalrecept in ogenschouw genomen worden (Figuur 14).



Figuur 14: Uitvoer van evaluatie na de start van een benzodiazepine in huisartsenpraktijken, 2014

De uitkomsten zijn te zien voor twee groepen patiënten: namelijk alle patiënten die startten met een benzodiazepine in 2014 (linker 2 balkjes) en patiënten die startten met een benzodiazepine en binnen 30 dagen een herhaalrecept kregen (rechter 2 balkjes). Daarnaast zijn de indicatoren op twee manieren berekend: alleen consulten en visites zijn meegerekend als evaluatie, of consulten visites en telefonische consulten zijn meegerekend.

Laxans bij opioïde gebruik

De helft van de praktijken schrijft aan minder dan 54% van de patiënten die starten met een opioïde een laxans voor. Hierbij is niet alleen gekeken naar voorschriften voor laxans die tegelijk met de opioïde voorgeschreven werden, maar ook naar laxantia die werden voorgeschreven in de drie maanden voor en in de twee weken na voorschrijven van de opioïde. De patiënt heeft namelijk vaak nog laxantia van een eerder voorschrift in huis of de patiënt start in afstemming met de huisarts pas later tijdens de opioïde behandeling.

4.3.1.2 MATE VAN OPVOLGEN OP DE HUISARTSENPOST

Voor drie HARM-Wrestling aanbevelingen zijn we nagegaan hoe vaak deze werden opgevolgd op de huisartsenpost of in de huisartsenpraktijk na contact met de huisartsenpost.

Maagbescherming bij NSAIDs op de huisartsenpost

In 2013 kreeg 62% van de patiënten die op de huisartsenpost een NSAID kreeg voorgeschreven en een verhoogd risico had op een maagbloeding een maagzuurremmer. In 2014 was dat iets lager (58%).

Laxans bij opioïde op de huisartsenpost

In 2013 kreeg een kwart van de patiënten die een opioïde kreeg voorgeschreven op de huisartsenpost ook een laxans. In 2014 was dit 40 procent^{xxxii}.

Evaluatie na voorschrijven benzodiazepine op de huisartsenpost

Iets meer dan een kwart van de patiënten die in 2013 of 2014 een benzodiazepine kregen voorgeschreven op de huisartsenpost, had kort na het huisartsenpost bezoek ook een consult in de huisartsenpraktijk. Wanneer we ook telefonische consulten meerekenen, is dit 35 procent. Als we alleen kijken naar patiënten die binnen een maand een vervolgrecept benzodiazepine krijgen (in de huisartsenpraktijk), dan werd in 2013 48 procent van de patiënten gezien door de huisarts, in 2014 59 procent (Tabel 32).

Tabel 32: Percentage patiënten waarbij op de huisartsenpost voorgeschreven benzodiazepine gebruik wordt geëvalueerd in de huisartsenpraktijk

Evaluatie in de huisartsenpraktijk	2013 (%)	2014 (%)
Consulten	27.5%	25.8%
Consulten inclusief telefonisch consult	34.6%	36.5%
Consulten bij patiënten met een herhaalrecept	48.1%	59.3%

4.3.2 MOGELIJKE VERKLARENDE FACTOREN VOOR MATE VAN OPVOLGEN AANBEVELINGEN

In deze paragraaf beschrijven we vijf factoren die mogelijk verschillen in het opvolgen van aanbevelingen tussen huisartsen kunnen verklaren.

Kwaliteit van registreren

De kwaliteit van registreren in huisartsenpraktijken is over de gehele linie goed. De variatie op kwaliteit van registratie is hierdoor beperkt (Tabel 33). Zo gaf de helft van de huisartsenpraktijken bij 99% van de ziekte-episodes die een probleemstatus zouden moeten hebben, dit ook aan in het elektronisch dossier (kwaliteitsindicator A2). En de helft van de huisartsenpraktijken voorzag 97% van de ziekte-episodes in hun elektronisch dossier van een betekenisvolle diagnosecode (kwaliteitsindicator A3).

^{xxxii} Hierbij is rekening gehouden met laxansvoorschriften in de huisartsenpraktijk in de 3 maanden voor het contact met de huisartsenpost.

Tabel 33: Variatie tussen huisartsenpraktijken in kwaliteit van registratie

Nr.	Kwaliteitsindicator	Mediaan (10-90%)
A	<i>Indicatoren voor de volledigheid van de ziektegeschiedenis</i>	
A1	Hoeveel actieve episodes heeft een patiënt gemiddeld op zijn/haar episodelijst?	6.6 (4.5-10.9)
A2	Hoeveel van de episodes die bijna altijd een probleemstatus of 'bijzondere attentiewaarde' zouden moeten hebben, hebben deze ook inderdaad gekregen?	99.1% (94.2%-100%)
A3	Hoeveel procent van de episodes op de episodelijst heeft een betekenisvolle ICPC-code?	96.9% (69.8-99.9%)
B	<i>Indicator voor gestructureerd werken in het medisch journaal</i>	
B1	Hoeveel procent van de deelcontacten in het journaal is gekoppeld aan een betekenisvolle episode?	96.5% (78.3-99.3%)

Afkortingen: ICPC-code=diagnosecode gebruikt door huisartsen in Nederland

Gegevensuitwisseling tussen huisarts en huisartsenpost

Van 55% van de huisartsenpraktijken was in 2013 een samenvatting van het dossier op de huisartsenpost in te zien. In 2014 was dit 60% en in 2015 in 70% van de praktijken. Echter, niet voor alle patiënten is dat het geval. Zij moeten namelijk toestemming geven voor het inzien van het dossier. Het percentage patiënten dat toestemming heeft gegeven voor uitwisseling van gegevens verschilt echter duidelijk tussen praktijken. Bij 58 % van de praktijken heeft meer dan de helft van de patiënten toestemming gegeven, bij 42% van de praktijken gaf de helft of minder dan de helft van de patiënten tot nu toe toestemming. Dit betekent dat de huisarts niet van alle patiënten gegevens beschikbaar heeft, bijvoorbeeld over wanneer de huisartsenpost bezocht is.

Samenwerking

- Farmacotherapieoverleg

Vrijwel alle ondervraagde huisartsen (97%) nemen deel aan een Farmaco Therapeutisch Overleg (FTO). FTOs functioneren op bepaalde niveaus afhankelijk van of er afspraken worden gemaakt en of deze op naleving getoetst worden. Van de ondervraagde huisartsen neemt 21% deel aan overleg zonder concrete afspraken, 35% aan een FTO waar wel afspraken worden gemaakt maar geen toetsing plaatsvindt en 43% aan een FTO op het hoogste niveau, met toetsing van gemaakte afspraken. Per indicator is daarnaast gevraagd of hierover afspraken zijn gemaakt in het FTO.

De onderwerpen maagbescherming bij NSAIDs en/of LDASA en laxans bij opioïden zijn door 80% of meer van de huisartsenpraktijken besproken in een FTO. De aanbevelingen omtrent laboratoriumbepalingen bij start van een kaliumverliezend diureticum zijn door 30 tot 40% van de huisartsenpraktijken besproken in een FTO en evaluatie van benzodiazepinegebruik door de helft van de huisartsenpraktijken.

- Afstemming met de apotheker

Voor een tiental taken waarbij zowel huisartsen als apothekers betrokken kunnen zijn, is gevraagd of huisartsen en apothekers daar afspraken over hebben. Voorbeelden zijn het maken van afspraken over te volgen procedures bij aanpassing van recepten, wat te doen bij twijfel over therapietrouw en hoe te werken bij medicatie-overdracht (volledige lijst: zie Appendix 20, vraag 9). Eén op de vijf huisartsen (18%) heeft over vijf of minder onderwerpen afspraken met de apotheker, 46% heeft dat voor 6 tot 8 onderwerpen en 36% voor 9 of 10 onderwerpen.

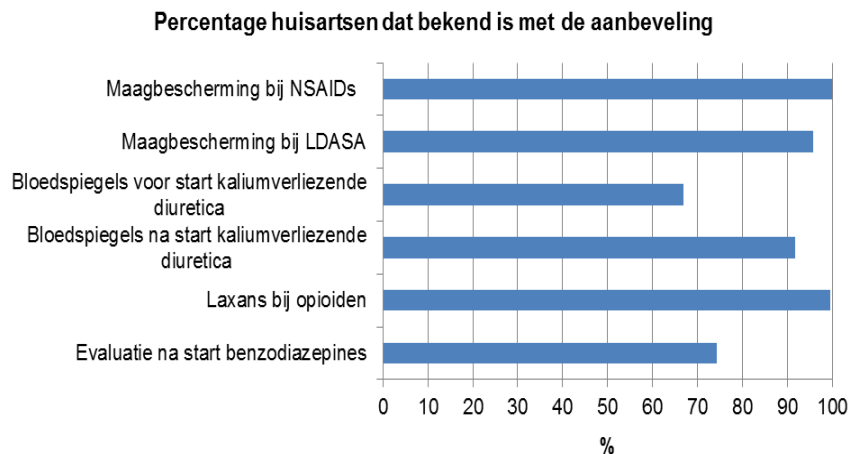
- Afspraken over maagbescherming bij NSAID/LDASA

De meeste huisartsen (89%) hebben afspraken gemaakt met de apotheker over het toevoegen van maagbescherming bij het voorschrijven van NSAIDs en LDASA. Nog eens 5% heeft afspraken over ofwel NSAID (4.5%) of LDASA (0.5%). Slecht 5.5% van de huisartsen geeft aan geen afspraken te hebben.

Draagvlak voor aanbevelingen bij huisartsen

- Bekendheid met de aanbevelingen

Huisartsen zijn over het algemeen goed bekend met de zes onderzochte HARM-Wrestling aanbevelingen (Figuur 15). Het minst bekend is de aanbeveling om bloedspiegels te bepalen voor de start met het gebruik van een kaliumverliezend diureticum (67% van de huisartsen is hiermee bekend). Opvallend is dat hoewel meer huisartsen aangeven bekend te zijn met de aanbeveling om kalium- en creatininemetingen uit te voeren na de start dan met de aanbevelingen dit voor de start te doen, de aanbeveling om een bepaling te doen na de start veel minder goed wordt opgevolgd. Er is geen relatie tussen de bekendheid met de aanbevelingen en het opvolgen daarvan.

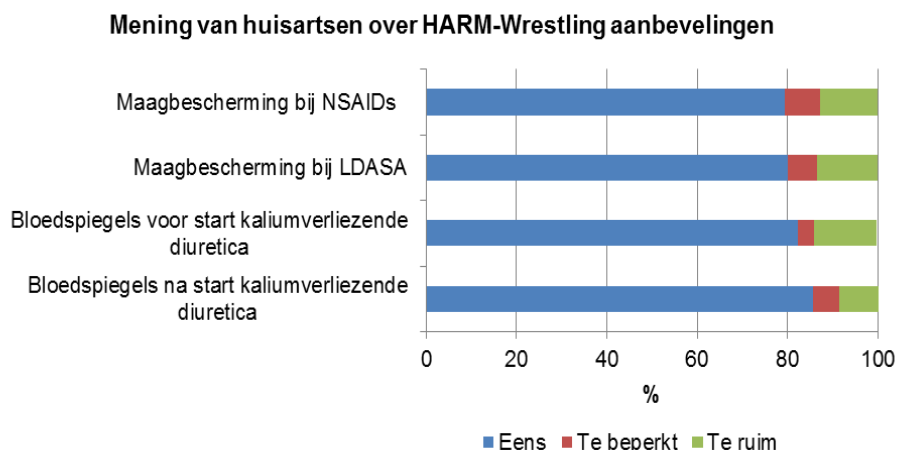


Figuur 15: Percentage huisartsen dat bekend is met de HARM-Wrestling aanbeveling.

Afkortingen: NSAID=Niet-steroïde anti-inflammatoir geneesmiddel (ontstekingsremmer); LDASA=laag gedoseerd aspirine.

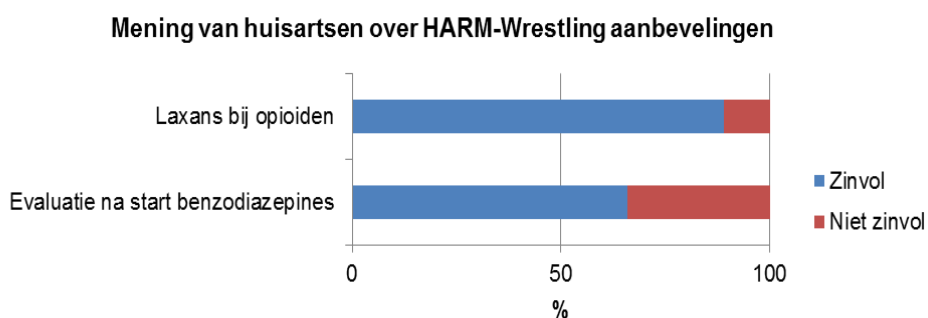
- Mening over de aanbeveling

Een andere factor die bepalend kan zijn voor het wel of niet opvolgen van een aanbeveling is of de huisarts de aanbeveling ondersteunt. Voor een aantal indicatoren geldt dat een risicopopulatie is gedefinieerd waarvoor de indicator geldt. Huisartsen zijn het over het algemeen eens met de definitie van deze risicogroep (Figuur 16). Bij aanbevelingen waar geen sprake was van een risicogroep hebben we gevraagd of de huisarts de aanbeveling zinvol acht. Laxans toevoegen bij het starten van een opioïde werd door 89% van de huisartsen zinvol geacht (Figuur 17).



Figuur 16 : Mening van huisartsen over de definitie van de risicogroep in de betreffende HARM-Wrestling aanbeveling

Afkortingen: NSAID=Niet-steroïde anti-inflammatoir geneesmiddel (ontstekingsremmer); LDASA=laag gedoseerd aspirine.



Figuur 17: Mening van huisartsen over de betreffende HARM-Wrestling aanbevelingen

- Gebruik elektronisch voorschrijfsysteem

Een elektronisch voorschrijfsysteem (EVS) kan huisartsen in het voorschrijven ondersteunen. Er is veel variatie in gebruik van het elektronisch voorschrijfsysteem. Eén op de vijf huisartsen (21%) maakt altijd gebruik van het EVS bij het voorschrijven van geneesmiddelen, 19% doet dit bij meer dan de helft van de voorschriften. Ruim een kwart (27%) gebruikt het EVS bij minder dan de helft van de voorschriften en een derde (33%) gebruikt het EVS nooit.

Draagvlak aanbeveling onder patiënten (volgens de huisarts)

Huisartsen in NIVEL Zorgregistraties eerste lijn zijn gevraagd naar redenen voor het niet opvolgen van aanbevelingen. Eén van de mogelijke redenen was "Patiënt wil niet". Deze werd het vaakst genoemd als reden voor het niet opvolgen van de aanbeveling bij het toevoegen van adequate maagbescherming bij NSAIDs en LDASA en toevoegen van een laxans bij opioïden. Bij deze aanbevelingen lijkt het draagvlak onder patiënten daarmee lager dan voor andere aanbevelingen.

4.3.3 RELATIE VERKLARENDE FACTOREN EN VOLGEN AANBEVELINGEN

De vijf verklarende factoren vertonen geen enkele relatie met de aanbevelingen. Oftewel: verschillen tussen huisartsen in het opvolgen van (elk van de) zes HARM-wrestling aanbevelingen kunnen niet verklaard worden uit verschillen tussen huisartsen in:

- Kwaliteit van hun registratie in het elektronisch medisch dossier;
- Gegevensuitwisseling met de huisartsenpost;
- Samenwerking met de apotheek:
 - o Deelname aan een FTO en afspraken in het FTO over de indicatoren;
 - o Afstemming met de apotheker;
- Draagvlak bij de huisarts:
 - o Bekendheid van de huisarts met de aanbeveling;
 - o Mening van de huisarts over de aanbeveling;
 - o Gebruik van het EVS.

Appendix 18 bevat een overzicht van de effectgrootte van de relatie tussen het opvolgen van de aanbevelingen en de bovenstaande factoren.

4.3.3 REDENEN VOOR AFWIJKEN VAN DE AANBEVELINGEN

De door ons onderzochte factoren blijken geen relatie te hebben met het al dan niet opvolgen van de aanbevelingen. In een vragenlijst hebben wij huisartsen gevraagd naar de meest voorkomende redenen waarom zij de aanbevelingen niet opvolgen. Deze redenen worden hieronder per aanbeveling beschreven.

Maagbescherming bij NSAIDs of LDASA

Eerder werd duidelijk dat huisartsen de aanbevelingen om maagbescherming toe te voegen aan gebruikers van NSAIDs of LDASA met een verhoogd risico op gastro-intestinale complicaties over het algemeen goed opvolgen. Wanneer zij dat niet doen, dan is de meest genoemde reden hiervoor dat de patiënt de maagbeschermer weigert (Tabel 34). Huisartsen gaven vaak aan dat dit te maken heeft met de kosten voor de maagbeschermer bij incidenteel gebruik en bij eerste uitgifte (maatregel ingevoerd in 2012). Het ontbreken van medische noodzaak wordt daarnaast genoemd door een kwart van de huisartsen en bijwerkingen van de maagzuurremmer door 20% van de huisartsen.

Tabel 34: Redenen voor afwijken van de aanbeveling maagbescherming bij NSAID of LDASA. (percentage huisartsen dat de reden in de top-3 meest voorkomende redenen opgaf)

Redenen voor afwijken van de aanbeveling	Maagbescherming bij NSAIDs	Maagbescherming bij LDASA
Patiënt weigert	83.4%	85.3%
Er is volgens de huisarts geen medische noodzaak	23.7%	17.1%
Bijwerkingen	20.9%	24.6%
Allergie	9.5%	10.0%
Patiënt gebruikt al veel medicatie	3.3%	9.0%
Huisarts vergeet het/denk er niet aan/signaleert het niet	4.7%	7.1%
Kortdurend medicatie gebruik	5.2%	-

Afkortingen: NSAID=Niet-steroïde anti-inflammatoir geneesmiddel (ontstekingsremmer); LDASA=laag gedoseerd aspirine.

Laxans bij opioïden

Huisartsen geven verschillende redenen om geen opioïden bij laxans voor te schrijven. De meest genoemde reden is dat de patiënt nog laxans heeft (Tabel 35). Andere veel genoemde redenen zijn dat de patiënt geen laxans wil, het laxans niet kan innemen, of dat er een contra-indicatie is.

Tabel 35: Redenen voor afwijken van de aanbeveling laxans bij opioïden. (percentage huisartsen dat de reden in de top-3 meest voorkomende redenen opgaf)

Redenen voor afwijken van de aanbeveling	Laxans bij opioïden
Patiënt heeft nog laxans	58.8%
Patiënt wil geen laxans	44.6%
Contra-indicatie voor laxansgebruik	39.8%
Patiënt kan laxans niet innemen (bijv. laatste levensfase)	33.7%
Bij kortdurend of zo nodig opioïde gebruik	28.0%
Bij acuut toedienen opioïde (bijv. voor vervoer naar SEH)	22.3%
Huisarts schrijft laxans zo nodig later tijdens de behandeling voor	17.5%
Patiënt gaat zelfzorgmiddelen gebruiken om obstipatie te voorkomen	12.3%
Bij hele lage dosis opioïden	9.5%
Bijwerkingen van laxans	7.6%

Afkortingen: SEH=spoedeisende hulp

Omdat er voor de aanbeveling om een laxans toe te voegen bij een opioïde nog veel winst te behalen lijkt, hebben we voor deze aanbeveling nog een aantal verdiepende vragen gesteld aan huisartsen (13 reacties), apothekers (10 reacties) en apotheehoudende huisartsen (2 reacties). We hebben gevraagd of de zorgverleners de resultaten uit de enquête herkenden, of zij het zinvol zouden vinden om het opvolgen van deze aanbeveling verder te verbeteren en we hebben gevraagd naar mogelijkheden om het opvolgen te verbeteren. De reacties worden hieronder kort beschreven. Wanneer we het hieronder hebben over huisartsen en apothekers bedoelen we de huisartsen (zowel apotheehoudend als niet-apotheehoudend) en apothekers die deelnamen aan de verdiepende analyse.

In de verdere verdieping van deze aanbeveling bleek dat de meeste huisartsen de belangrijkste redenen voor het niet opvolgen van de aanbeveling laxans bij een opioïde bij de patiënt leggen, namelijk dat de patiënt niet wil of dat de patiënt nog laxans heeft. Maar de werkwijze in deze verschilt per huisarts. Sommige huisartsen geven aan standaard een laxans bij een opioïde voor te schrijven ongeacht of de patiënt dit wil of niet. Anderen geven aan dat de keuze bij de patiënt ligt, maar dat de noodzaak en risico's besproken worden. Daarnaast geeft een aantal huisartsen aan ook een recept mee te geven als iemand niet wil, zodat de patiënt dit zo nodig direct kan gaan halen. De keuze ligt dan uiteindelijk wel bij de patiënt. Huisartsen geven aan dat de apotheker signaleert als er geen laxans is voorgeschreven, en dan contact opneemt met de huisarts of (na afspraak met de huisarts) zelf een laxans toevoegt.

Ook apothekers herkennen dat patiënten soms geen laxans willen of nog laxans hebben. Mocht de huisarts gebruik van laxans niet besproken hebben, dan voegt de apotheker een laxans toe, als de patiënt dit wil, na afspraak met de huisarts.

De meeste huisartsen en apothekers denken dat er wat betreft deze aanbeveling niet veel meer te verbeteren valt. Toch geven zij een aantal aanbevelingen:

- Samenwerking huisarts en apotheker is belangrijk, er kan bijvoorbeeld afgesproken worden dat de apotheker altijd de laxans toevoegt, tenzij de arts expliciet op het recept vermeldt dit niet te doen.
- Een standaard informatiebrief over obstipatie voor de patiënt ontwikkelen en in het HIS/AIS plaatsen, anders dan de bijsluiter bij opioïden waar dit onderwerp ook aan de orde komt. Om de patiënt beter te informeren over de noodzaak en risico's van opioïde gebruik zonder laxans.

- Ondersteuning vanuit het HIS bij het eerste voorschrift van een opioïde. Door de huisarts er op te wijzen ook een laxans voor te schrijven.

Bloedspiegels voor en na start kaliumverliezende diuretica

Bijna drie kwart van de huisartsen geeft als reden voor het niet altijd opvolgen van de aanbeveling aan de bloedspiegelbepaling tegelijk met of na het starten van de behandeling te doen (Tabel 36). Daarnaast gebruikt een groot gedeelte van de huisartsen resultaten van eerdere bloedbepalingen of een bepaling die door de specialist is gedaan. Ook voor de bloedspiegelbepaling binnen één tot twee weken na starten van diuretica geeft de helft van de huisartsen aan deze aanbeveling soms niet op te volgen vanwege controle en bloedspiegelbepaling door de medisch specialist. Daarnaast geeft 45% van de huisartsen aan deze bepaling eerder of later te doen dan aanbevolen. Een kwart van de huisartsen geeft aan de aanbeveling niet altijd op te volgen omdat de patiënt geen bepaling wil laten doen.

Tabel 36: Redenen voor afwijken van aanbeveling op bloedbepaling voor en na start kaliumverliezende diuretica. (percentage huisartsen dat de reden in de top-3 meest voorkomende redenen opgaf)

Redenen voor afwijken van de aanbeveling	Bloedspiegels voor start	Redenen voor afwijken van de aanbeveling	Bloedspiegels na start
Tegelijk met of na het starten van de behandeling	73.0%	Patiënt gaat binnenkort op controle bij medisch specialist, waar bepaling gedaan wordt	47.6%
Gebruik de resultaten van eerdere bepalingen	44.6%	Eerder of later dan aanbevolen	44.7%
Bepaling is recent door specialist gedaan	42.2%	Patiënt wil geen labbepaling laten doen	27.1%
Praktisch niet uitvoerbaar	18.5%	Lukt niet om een afspraak te maken met de patiënt binnen de aanbevolen tijd	14.8%
Patiënt wil geen labbepaling laten doen	10.9%	Praktisch niet uitvoerbaar	13.3%
Geen medische noodzaak volgens de huisarts	6.2%	Geen medische noodzaak volgens de huisarts	6.2%

Ook in het opvolgen van deze aanbevelingen lijkt nog veel winst te behalen. Daarom zijn ook over deze aanbevelingen verdiepende vragen gesteld aan huisartsen en apothekers. Hierin geven de huisartsen aan dat laboratoriummetingen over het algemeen een dag na bepaling vanuit het laboratorium automatisch in het huisartseninformatiesysteem komen. Dit zou betekenen dat wij over het algemeen geen metingen die via de huisartspraktijk worden aangevraagd, missen.

De huisartsen zijn niet altijd overtuigd van het nut van een bloedbepaling voor de start van kalium-verliezende diuretica. Zo geeft een aantal huisartsen aan vrijwel nooit ernstige kaliumafwijkingen te zien. Ook meldt de NHG-standaard Hartfalen en de NHG-standaard Cardiovasculair Management niet dat het kalium vóór de start gemeten moet worden, maar bij de start. Ook laten patiënten de bepaling niet altijd uitvoeren ook al zijn deze wel aangevraagd. Eén huisarts geeft aan dat patiënten over het algemeen goed gemonitord worden omdat ze regelmatig langskomen; prikken is dan wellicht niet altijd nodig.

Apothekers geven aan niet altijd een creatinine (of kalium) bepaling te ontvangen. Een dergelijke terugkoppeling is gemakkelijker wanneer het huisarts- en apotheekinformatiesysteem (respectievelijk HIS en AIS) gekoppeld zijn. In andere gevallen moet de uitslag van een bloedbepaling meestal opgevraagd worden door de apothekers. Als er geen bepaling gedaan is en de apotheker is hiervan op de hoogte, dan adviseren zij de bepaling alsnog uit te laten voeren. De verantwoordelijkheid ligt nu echter bij de huisarts, zo geven alle apothekers aan. Sommige apothekers geven wel aan een grotere rol voor de apotheek te zien, maar dan zouden zij structureel inzicht moeten krijgen in de uitslagen van laboratoriumbepalingen en zouden zij de bevoegdheid moeten krijgen om bepalingen aan te vragen. Eén apotheker gaf aan dat praktijkondersteuners in de huisartsenpraktijk (POH'ers) mogelijk ook een rol kunnen spelen in het aanvragen van testen.

Aanbevelingen gedaan door deelnemers:

- Ondersteunen van de huisarts in het uitvoeren van de bepaling, bijvoorbeeld door een kant-en-klare adviesbrief en een laboratoriumformulier voor de patiënt beschikbaar te maken en te koppelen aan een startrecept. Zodat bij het voorschrijven van een eerste recept kaliumverliezend diureticum de adviesbrief en het laboratoriumformulier automatische klaargezet worden voor de huisarts.
- De HARM-Wrestling aanbeveling en de aanbeveling in de NHG-Standaard synchroniseren. De adviezen zijn nu net iets anders wat voor verwarring kan zorgen. Het betreft dan met name het moment van meten bij aanvang van een therapie met een kaliumverliezend diureticum.
- Doorontwikkelen van de koppeling tussen HISen en AISen zodat resultaten van laboratoriumbepalingen beter uitgewisseld kunnen worden tussen huisartsen en apothekers.

Evaluatie na start benzodiazepines

Driekwart van de huisartsen geeft aan de aanbeveling om benzodiazepine gebruik na de start ervan binnen twee weken te evalueren niet op te volgen, omdat ze benzodiazepines maar kortdurend voorschrijven (Tabel 37).

Een derde van de huisartsen geeft aan benzodiazepinegebruik te evalueren in een telefonisch consult, of de aanbeveling niet op te volgen omdat patiënt eerder benzodiazepines gebruikten. Ook worden patiënten soms gezien door andere zorgverleners, zoals de specialist of de POH-GGZ.

Tabel 37: Redenen voor afwijken van de aanbeveling evaluatie na start benzodiazepines.

Redenen voor afwijken van de aanbeveling	Evaluatie na start benzodiazepines
Kortdurend benzodiazepine voorschrijven (<2 weken)	73.5%
Telefonisch consult	36.0%
Patiënt gebruikte eerder benzodiazepines	30.8%
Patiënt wordt gezien door specialist, of in de GGZ	20.8%
Patiënt wordt gezien door de POH-GGZ	20.4%
Lukt niet om binnen aanbevolen tijd een afspraak te maken met de patiënt	13.3%
Praktisch niet uitvoerbaar	11.4%
Medisch niet noodzakelijk volgens huisarts	4.3%

Afkortingen: GGZ: geestelijke gezondheidszorg; POH-GGZ: praktijkondersteuner geestelijke gezondheidszorg

4.4 DISCUSSIE EN CONCLUSIES

We concludeerden dat er variatie is tussen huisartsenpraktijken in de mate van opvolgen van de zes onderzochte HARM-Wrestling aanbevelingen:

- maagbescherming bij het voorschrijven van een NSAID;
- maagbescherming bij het voorschrijven van een LDASA;
- het doen van een bloedbepaling voor de start van een kaliumverliezend diureticum;
- het doen van een bloedbepaling na de start van een kaliumverliezend diureticum;
- het voorschrijven van een laxans bij het starten met een behandeling met opioïden;
- evaluatie van de behandeling na start van een benzodiazepine.

Er is geen samenhang tussen opvolgen van de verschillende aanbevelingen: een arts die de ene aanbeveling goed opvolgt doet dan niet noodzakelijker wijze ook bij een andere aanbeveling.

Er was geen verband tussen mate van opvolgen en kwaliteit van registratie, gebruik van het elektronisch voorschrijfsysteem, samenwerking met de apotheker en bekendheid van de huisarts met de aanbeveling.

Wel gaven huisartsen duidelijke redenen waarom zij weleens afwijken van de aanbeveling. Hieronder bespreken we eerst de bevindingen per aanbeveling, gevolgd door een algemene discussie.

Maagbescherming bij NSAIDs en LDASA

De HARM-Wrestling aanbevelingen om maagbescherming voor te schrijven aan patiënten die NSAIDs en/of LDASA gebruiken, worden goed opgevolgd door huisartsen. De afgelopen jaren is het gebruik van maagzuurremmers bij patiënten met NSAID en/of LDASA met een verhoogd risico op maagbloedingen vaak onder de aandacht geweest van voorschrijvers. Zo was er eerst de publicatie van de HARM-Wrestling aanbevelingen, vervolgens de aankondiging van de pakketmaatregel voor het niet vergoeden van incidenteel gebruik van maagzuurremmers in 2011 en in 2013 de herziene NHG-standaard voor maagbescherming. Het netto effect van alle ontwikkelingen rond maagbescherming bij NSAIDs en LDASA is dat het gebruik van maagzuurremmers door hoog risico patiënten is toegenomen, zo bleek al uit eerder onderzoek⁵³. Herhaalde aandacht voor een aanbeveling lijkt het opvolgen daarvan dus goed te doen. Ook hebben veel huisartsenpraktijken over deze aanbevelingen afspraken met de apotheker. Op deze manier is er een gedeelde verantwoordelijkheid in het toevoegen van adequate maagbescherming. Dit komt de mate van opvolging waarschijnlijk ten goede.

Evaluatie na start benzodiazepines

De aanbeveling om het gebruik van benzodiazepines te evalueren in een consult wordt bij een relatief laag percentage patiënten opgevolgd. De HARM-Wrestling indicator gaat echter uit van alle patiënten die starten met een benzodiazepine. Echter, een consult ter evaluatie is volgens de NHG-Standaard Slaapproblemen en Slaapmiddelen alleen nodig als iemand een herhaalrecept benzodiazepine krijgt voorgeschreven. Patiënten die geen herhaalrecept krijgen voorgeschreven (zo'n 85% van de mensen die starten met een benzodiazepine) hebben geen indicatie voor een evaluatieconsult. Derhalve is de indicator slechts voor een minderheid van de patiënten die een benzodiazepine krijgen voorgeschreven, relevant. Binnen de groep patiënten die een herhaalrecept voorgeschreven kreeg, zagen we dat de aanbeveling veel beter werd opgevolgd. *Hieruit blijkt dat het bij het berekenen van indicatoren belangrijk is om deze aan te laten sluiten op de in de praktijk gehanteerde standaarden.*

Laxans bij opioïden

Hoewel de aanbeveling om laxans toe te voegen aan opioïden bij vrijwel alle huisartsen bekend is en ook ondersteund wordt, wordt deze aanbeveling bij een groot aantal van de patiënten niet opgevolgd. Veel huisartsen gaven hiervoor als reden dat de patiënt geen laxans wil. Echter, het niet gebruiken van laxans bij opioïden brengt risico's met zich mee voor de patiënt. Patiënten moeten hier goed over geïnformeerd worden. Het is niet duidelijk of dit gebeurt. Een andere veelgenoemde reden om geen laxans toe te voegen bij een opioïde is dat de patiënt de laxans niet kan innemen. Dit zal veelal spelen in de laatste levensfase van een patiënt. Juist deze patiënten hebben vaak baat bij een laxans⁵⁴. *Bijscholing van huisartsen over het belang en de mogelijkheden van toevoegen van laxans bij opioïden voor terminale patiënten kan uitkomst bieden.*

Bloedbepaling voor of na start kaliumverliezend diureticum

Er lijkt met name veel winst te behalen bij de aanbeveling om bloedbepalingen uit te voeren zowel voor als na de start van een kaliumverliezend diureticum. Echter, het is niet altijd mogelijk een meting te doen voordat zij een kaliumverliezend diureticum voorschrijven omdat het direct noodzakelijk is medicatie voor te schrijven. Dit is bijvoorbeeld het geval bij hartfalen. Er is dan geen tijd om de uitslag van een test af te wachten. Een point of care test voor creatinine zou in deze situaties wellicht uitkomst kunnen bieden. Een eerste verkenning met een point of care creatinimeter liet zien dat de meerwaarde hiervan juist vooral ligt in het kunnen inschatten van de algemene klinische conditie van de patiënt en van de medicatieveiligheid die daarmee samenhangt⁵⁵. Point of care tests voor kalium zijn helaas nog niet betrouwbaar. Hoewel point of care tests een snelle oplossing zouden bieden wordt daarmee weer informatie versnipperd, het is niet duidelijk of deze in het dossier zal worden opgenomen. Daarnaast is het belangrijk voor zorgverleners en patiënten om overtuigd te zijn van het nut van een bloedbepaling voor én na de start. *Goede voorlichting aan huisarts en patiënt is hier van belang. Ook kan het huisartseninformatiesysteem de huisarts ondersteunen door de huisarts te helpen herinneren aan uitvoeren van laboratoriumbepalingen op de juiste momenten. Een rol voor de apotheker in het aanvragen van laboratoriumbepalingen is een andere mogelijkheid.*

Niet opvolgen van aanbevelingen

Eén van de bevindingen in dit hoofdstuk is dat opvolgen van de verschillende aanbevelingen geen samenhang vertoont. Oftewel: een arts die de ene aanbeveling goed opvolgt, doet dat niet noodzakelijkerwijze bij een andere aanbeveling. Dit past in de lijn van eerder onderzoek naar opvolgen van richtlijnen^{17, 18}.

Daarnaast blijkt dat factoren als kwaliteit van registratie, samenwerking met de apotheker en gebruik van een voorschrijfsysteem niet bepalend lijken voor de mate van opvolgen van de aanbevelingen. Voor kwaliteit van de registratie speelt hier mee dat huisartsen vrijwel allemaal goed registreren door maatregelen zoals de ADEPD richtlijn van het NHG en variabiliseringsgelden. De hier beschreven uitkomsten betekenen echter niet dat kwaliteit van registratie er niet toe doet als het gaat om opvolgen van de aanbevelingen. Wanneer de kwaliteit van registratie achteruit zou gaan, zou dat ook negatieve gevolgen kunnen hebben voor het opvolgen van de aanbevelingen. Dit omdat dan bijvoorbeeld op de huisartsenpost beslissingen worden genomen op basis van een onvolledig dossier.

Naast genoemde factoren hebben we de huisartsen ook gevraagd naar redenen waarom zij bepaalde aanbevelingen (wel eens) niet opvolgen. Hieruit komt een grote verscheidenheid aan redenen naar voren. Dit maakt het opstellen van een algemeen actieplan voor het verbeteren van het opvolgen van de aanbevelingen niet haalbaar.

Behandeling op maat speelt volgens de huisartsen een duidelijke rol. Bij voorschrijven van maagbescherming bij NSAIDs bij 70-plussers geven huisartsen bijvoorbeeld soms aan geen medische noodzaak hiervoor te zien als iemand net 70 jaar is geworden, maar verder gezond is. Patiëntkenmerken en de wil van de patiënt worden door huisartsen als belangrijke redenen gegeven bij het volgen van voorschrijfaanbevelingen. Uit eerder onderzoek naar het volgen van richtlijnen bleek dan ook dat een groot deel van variatie tussen huisartsen te verklaren is door verschillen tussen patiënten¹⁸. Huisartsen bepalen met de patiënt wat de beste behandeling is. Dit past binnen de Wet op de Geneeskundige Behandeloovereenkomst (WGBo) en binnen de huidige trends van het leveren van zorg op maat aan patiënten, zoals ook opgenomen in de toekomstvisies huisartsenzorg en

farmaceutische zorg^{19, 20}. Zorg op maat kan dus betekenen dat weloverwogen door een patiënt afgezien wordt van een behandeling die conform de richtlijn/aanbeveling is. Echter, voor een goede beslissing moet de patiënt goed geïnformeerd worden over de voor- en nadelen van een behandeling. De arts moet op zijn beurt weer voldoende van de patiënt weten om de juiste informatie aan de patiënt te kunnen verstrekken. Dit maakt zorg op maat afhankelijk van een goede communicatie tussen arts en patiënt. Het niet opvolgen van een aanbeveling omdat de patiënt niet wil, kan derhalve het gevolg zijn van een niet-optimale communicatie.

Ondersteunende tools voor huisartsen en patiënten, zoals keuzehulpen komen wellicht de implementatie van aanbevelingen ten goede.

Een andere reden waarom patiënten volgens sommige huisartsen niet altijd medicatie of labonderzoek willen, is vanwege de kosten die hieraan verbonden zijn. Dit onderzoek geeft geen zicht op hoe vaak kosten een rol spelen. Uit eerder onderzoek van het NIVEL bleek dat zo'n drie procent van de mensen wel eens afziet van een doktersconsult vanwege financiële redenen²¹.

Wat ook een rol speelt bij het niet opvolgen van de aanbevelingen is onduidelijkheid over de verantwoordelijkheid voor het uitvoeren van bepaalde taken. Dit geldt bijvoorbeeld voor het laten doen van een laboratoriumbepaling. Dit gebeurt ook in de tweede lijn. Een daar uitgevoerde laboratoriumbepaling komt niet altijd automatisch in het huisartseninformatiesysteem te staan. Hierdoor heeft de huisarts mogelijk niet volledig inzicht in de labwaarden van de patiënt en kan ook de indicator lager uitvallen.

In het geval van het toevoegen van adequate maagbescherming bij NSAIDs/LDASA is er juist al sprake van gedeelde verantwoordelijkheid. Over deze aanbeveling zijn er namelijk vaak afspraken tussen huisarts en apotheker. Apothekers zouden ook een rol kunnen spelen in de medicatiebewaking rondom andere medicatie zoals de kaliumverliezende diuretica. Echter, apothekers hebben niet altijd de beschikking over de uitslagen van laboratoriumtesten waardoor de medicatiebewaking lastig is.

Tot slot is de aansluiting van de HARM-Wrestling aanbevelingen en indicatoren op de dagelijkse praktijk een mogelijke reden voor het niet opvolgen van aanbevelingen. Huisartsen maken vooral gebruik van de NHG-standaarden. Niet alle HARM-Wrestling aanbevelingen komen hierin terug altijd in (exact) dezelfde vorm. Een aanbeveling die wel in de NHG-standaard terugkomt, is adequate maagbescherming bij NSAIDs en/of LDASA. Deze aanbeveling wordt goed opgevolgd. De HARM-Wrestling adviezen over het doen van laboratoriumtesten bij de start van een kaliumverliezend diureticum komen niet helemaal overeen met de aanbevelingen in de NHG-Standaarden. Zo adviseren de HARM-Wrestling aanbevelingen vóór de start een laboratoriumbepaling uit te voeren, terwijl de NHG-standaard aangeeft bij de start. In praktijk blijkt het niet altijd mogelijk om vóór de start een laboratoriumbepaling te laten doen. Het is dus ook van belang om te kijken in hoe verre HARM-Wrestling aanbevelingen aansluiten op de praktijk.

4.4.1 BEPERKINGEN VAN HET ONDERZOEK

1. Zowel de gegevens uit de registratie als de vragenlijstgegevens zijn geanalyseerd op praktijkniveau. De vragenlijsten zijn voorgelegd aan één huisarts per praktijk, terwijl 88% van de praktijken uit twee of meer huisartsen bestaat. Het is mogelijk relevanter om op niveau van de individuele huisarts na te gaan hoe deze de aanbevelingen opvolgt en wat de beïnvloedende factoren zijn.
2. De respons op de vragenlijsten was 50%. Het is dan mogelijk dat een bepaalde selectie van huisartsen heeft gereageerd. Daarom is gekeken of huisartspraktijken waarvan we geen vragenlijst gekregen hebben, verschillen in de mate van opvolgen van de aanbevelingen van praktijken die wel een vragenlijst instuurden. Dit bleek niet het geval te zijn en er lijkt dus geen sprake te zijn van selectiebias.
3. De analyses zijn uitgevoerd met gegevens van huisartsenpraktijken die deelnemen aan NIVEL Zorgregistraties eerste lijn. Eerder onderzoek liet zien dat dit praktijken zijn die zich iets beter aan de richtlijnen houden dan niet deelnemende praktijken⁵⁶. NIVEL Zorgregistraties is sinds dit onderzoek meer dan vervijfvoudigd en de kwaliteit van registreren (wat ook een oorzaak voor de destijds gevonden verschillen kon zijn) is over de gehele linie beter geworden. We verwachten daarom dat de verschillen tussen deelnemende en niet-deelnemende praktijken kleiner zijn geworden.

4.4.2 AANBEVELINGEN

Aanbeveling VM-16

Bij zorgverleners dient herhaaldelijk aandacht gevraagd te worden voor een select aantal aanbevelingen waar verbetering mogelijk is.

Aanbeveling VM-17

Sommige HARM-Wrestling aanbevelingen beter laten aansluiten op de praktijk (bijv. een laboratoriumtest niet zozeer voor de start van een therapie laten bepalen maar op de dag waarop het eerste recept wordt voorgeschreven)

Aanbeveling VM-18

Ondersteunende tools dienen ontwikkeld te worden om de communicatie tussen huisarts en patiënten te verbeteren, zoals patiënteninformatie over obstipatie bij opioïde gebruik.

Aanbeveling VM-19

Het is aan te bevelen om huisartsen bij te scholen op aanbevelingen die niet goed bekend zijn of niet goed worden nageleefd (zoals laxans bij opioïden).

Aanbeveling VM-20

Waar mogelijk dient ondersteuning vanuit het huisartsinformatiesysteem gerealiseerd te worden, bijvoorbeeld voor het voorschrijven van een laxans bij de start van een opioïde maar ook voor het aanvragen van laboratoriumtesten bij risicopatiënten.

Aanbeveling VM-21

De uitwisseling van uitslagen van laboratoriumtesten tussen huisarts en apotheker dient te worden bevorderd, door verbetering van de koppeling tussen huisarts- en apotheekinformatiesystemen.

Aanbeveling VM-22

Openbare apothekers die goed met de naburige huisartsen samenwerken en al een goede onderlinge uitwisseling van resultaten van laboratoriumbepalingen hebben, moeten de mogelijkheid krijgen om laboratoriumbepalingen aan te vragen (die door de zorgverzekeraars worden vergoed).

Aanbeveling VM-23

Waar mogelijk goede afspraken tussen apothekers en artsen te maken, met name voor aanbevelingen waar een tweede medicijn moet worden toegevoegd (zoals maagbescherming bij NSAIDs en laxans bij opioïden).

HOOFDSTUK 5: COHORTONDERZOEK NAAR DE EFFECTEN VAN HET OPVOLGEN VAN DE HARM-WRESTLING AANBEVELINGEN

5.1 INLEIDING

Zoals eerder beschreven in hoofdstuk 1 heeft het Ministerie van Volksgezondheid, Welzijn en Sport (VWS) n.a.v. het HW-rapport en het AZ-onderzoek zes onderzoeksvragen opgesteld. Deze doelstellingen zijn door de onderzoekers onderverdeeld in vier deelonderzoeken. Dit cohort deelonderzoek tracht de volgende onderzoeksvragen te beantwoorden:

Deel-onderzoek	Bijbehorende onderzoeksvragen VWS
IV. Cohort	3.c. Tot welke resultaten hebben de opgevolgde HW aanbevelingen geleid? 4.c. Tot welke resultaten hebben de opgevolgde aanbevelingen geleid? 6.b. In welke mate hebben die geleid tot toe-/afname van potentieel vermijdbare ziekenhuisopnames in de periode 2010 t/m 2014?

Hoofdstuk 2 beschrijft het deelonderzoek dat inzicht geeft in de mate van opvolging van de HW-aanbevelingen door huisartsen en apothekers in de subgroepen die voor de aanbeveling in aanmerking komen, hierbij lag de focus vooral op het proces; werd de aanbeveling wel of niet opgevolgd. Hoofdstuk 3 beschrijft het deelonderzoek dat inzicht geeft in het verloop van het aantal geneesmiddel-gerelateerde ziekenhuisopnames in Nederland tussen 2008 en 2013 op populatie niveau (onafhankelijk van risicogroepen). Hoewel we daar kunnen schatten hoeveel (potentieel vermijdbare) geneesmiddel-gerelateerde ziekenhuisopnames er zijn op populatie niveau is het niet direct in te schatten of het niet opvolgen van de aanbeveling (in de risicogroep) dit veroorzaakte. Om een echte uitspraak te doen over effecten van de HW aanbevelingen in de specifieke groepen is het noodzakelijk een directe koppeling te maken tussen het volgen van de aanbeveling (indicator) en de klinische uitkomsten. Dat is het doel van het onderzoek in hoofdstuk 5. Het is belangrijk te beseffen dat hier wordt gestart met de risicogroepen die in hoofdstuk 2 ook werden gemeten en dus niet de hele populatie betreffen die in hoofdstuk 3 is beschreven.

De mate van opvolging gebruikt in dit onderzoek is vastgesteld op patiëntniveau per gebruikersepisode. Dit verschilt van de mate van opvolging vastgesteld in hoofdstuk 2 dat per huisartsenpraktijk en/of apotheek is berekend.

Er werd een aantal indicatoren uit hoofdstuk 2 geselecteerd dat voldoet aan de volgende eisen:

- Ruimte voor verbetering is aanwezig.
- Een verbetering zal leiden tot een klinisch relevante/meetbare uitkomstmaat.

Van de indicatoren die aan beide eisen voldoen is een selectie gemaakt (zie Tabel 38). Er zijn 7 indicatoren geselecteerd voor dit onderzoek.

HW-deelaanbevelingen 14b en 15b zijn geïnccludeerd vanwege het specifieke verzoek van het ministerie van VWS om de aanbevelingen met betrekking tot maagbeschermers nader te onderzoeken. De overige deelaanbevelingen zijn geïnccludeerd, omdat deze ondanks de benodigde implementatie in richtlijnen nog onvoldoende opgevolgd worden in de dagelijkse praktijk (zie Appendix 6).

Tabel 38: Geselecteerde indicatoren voor het cohortonderzoek om de klinische impact te onderzoeken van het opvolgen van de aanbevelingen

Cohort	Indicator Nummer	Beschrijving van de indicatoren
Gastro-intestinale complicaties		
1	14B	% gebruikers van niet-selectieve NSAIDs met een verhoogd risico op gastro-intestinale complicaties aan wie adequate maagbescherming is voorgeschreven.
2	15B	% lage dosis ASA gebruikers met een verhoogd risico op gastro-intestinale complicaties aan wie adequate maagbescherming is voorgeschreven.
Hyperkaliëmie		
3	25a	% patiënten met een verhoogd risico op hyperkaliëmie bij wie de kalium- en/of creatininespiegel gemeten is vóór het starten met een RASI.
4	25b	% patiënten met een verhoogd risico op hyperkaliëmie bij wie de kalium- en/of creatininespiegels zijn gemeten binnen 1-3 weken na de start van een RAS-remmer.
5	25c	% gebruikers van RAS-remmers met een verhoogd risico op hyperkaliëmie bij wie de kalium- en/of creatininespiegels elk jaar gemeten zijn.
Botbreuken		
6	34a	% chronische steroïde gebruikers die ook een bisfosfonaat ontvingen.
Ernstige obstipatie		
7	40a	% patiënten die een laxans ontvangt na de start van een behandeling met een opioïde.

5.1.1 ACHTERGRONDINFORMATIE PER COHORT

COHORT 1-2: LEIDT HET VOORSCHRIJVEN VAN MAAGZUURREMMERS BIJ NS-NSAIDS OF LDASA TOT EEN VERMINDERD RISICO OP GI-AFHANKELIJKE ZIEKENHUISOPNAMES BIJ PATIËNTEN MET EEN VERHOOGD RISICO OP GI-COMPLICATIES?

Maagzuurremmers worden ingezet bij maagklachten, maar worden dikwijls ook ter voorkoming van maagklachten bij gebruik van NSAIDs en/of lage dosering aspirine (LDASA) voorgeschreven. Er zijn verschillende soorten maagzuurremmers. Ter voorkoming van maagklachten bij gebruik van NSAIDs en bij hoog risico patiënten worden protonpompremmers of hoge doseringen histamine-2-antagonisten aangeraden. Dit heeft de voorkeur boven misoprostol²⁹.het meest aangeraden. Bij overgevoeligheid voor protonpompremmers of bij een contra-indicatie voor protonpompremmers kunnen ook hoge doseringen histamine-2-antagonisten of misoprostol worden gebruikt²⁹.

Maagzuurremmers werden in het verleden altijd vergoed door zorgverzekeraars. Sinds 1 januari 2012 is dit niet meer het geval bij gebruik korter dan zes maanden. Het eerste recept wordt nooit vergoed, ook niet voor patiënten die maagzuurremmers voor een periode van langer dan zes maanden gaan gebruiken. De reactie op deze maatregel was dat het mogelijk negatieve gevolgen zou hebben voor patiënten met een verhoogd risico op maagbloedingen als gevolg van gebruik van NSAIDs. Het NIVEL onderzoek uit 2014 heeft onderzocht welke effecten deze maatregel heeft gehad. Dit onderzoek wees uit dat er geen blijvende daling was in het aantal hoog risico gebruikers van NSAIDs en ASA die maagzuurremmers voorgeschreven kregen na invoering van deze maatregel. Er is een initiële daling in het eerste kwartaal van 2012 waargenomen, maar deze is ook in het eerste kwartaal van 2011 en 2013 waarneembaar. Er bleek ook geen toename in het aantal maagzweren in de jaren 2012 -2013 in vergelijking met 2010-2011. Dit, terwijl er wel een besparing van rond de 25 miljoen euro op jaarbasis gerealiseerd was.

COHORT 3-5: LEIDT HET BEPALEN VAN HET KALIUMGEHALTE VÒÒR, VLAK NA EN JAARLIJKS NA DE START VAN EEN RAS-REMMER TOT EEN VERMINDERD RISICO OP HYPERKALIËMIE-GERELATEERDE ZIEKENHUISOPNAMES?

Het renine-angiotensine aldosteronsysteem (RAS) reguleert de bloeddruk. Door dit systeem te remmen kan de bloeddruk worden verlaagd. RAS-remmers kunnen dit systeem op verschillende manieren remmen: door het angiotensine I converterend enzym (ACE) te remmen (ACE-remmers), door de werking van angiotensine II te blokkeren (AT II-antagonisten), of door direct renine te remmen (renineremmers). Remming van het RAS-systeem leidt uiteindelijk tot meer uitscheiding van natrium en water, maar zorgt tegelijkertijd ook voor

minder uitscheiding van kalium. Hierdoor kan er een hyperkaliëmie ontstaan. Om cardiale bijwerkingen door hyperkaliëmie te voorkomen wordt aanbevolen om het kalium gehalte te controleren, omdat hyperkaliëmie vaak symptomloos is. Bij geconstateerde afwijkingen in het kaliumgehalte zou in principe de dosis kunnen worden gereduceerd of van medicatie kunnen worden veranderd.

COHORT 6: LEIDT HET GEBRUIK VAN BISFOSFONATEN BIJ CHRONISCH GEBRUIK VAN GLUCOCORTICOÏDEN TOT EEN VERMINDERD RISICO OP FRACTUUR-GERELATEERDE ZIEKENHUISOPNAMES BIJ PATIËNTEN MET EEN VERHOOGD RISICO OP OSTEOPOROSE?

Orale glucocorticoïden hebben een nadelige werking op het bot door remming van de botvorming en het stimuleren van de celdood van osteocyten. Toevoeging van een bisfosfonaat reduceert het risico op botbreuken wanneer een patiënt langer dan 3 maanden ≥ 7.5 mg prednison equivalenten per dag gaat gebruiken^{4,5}. In het HARM-Wrestling rapport is een aanbeveling gedaan om het aantal fracturen ten gevolge van het gebruik van corticosteroïden te reduceren door een bisfosfonaat te geven bij patiënten die een corticosteroïd gebruiken en een verhoogd risico hebben op osteoporose (indicator 34a).

COHORT 7: LEIDT HET GEBRUIK VAN EEN LAXANS BIJ OPIOÏDEN TOT EEN VERMINDERD RISICO OP OBSTIPATIE/ILEUS-GERELATEERDE ZIEKENHUISOPNAMES?

Opioïden hebben verscheidene effecten op het maagdarmkanaal, waaronder vermindering van de motiliteit, waardoor droge harde feces ontstaan. Bij chronisch gebruik is constipatie de meest vaak voorkomende bijwerking en patiënten worden slechts zelden tolerant voor dit effect^{4,5}. In het HARM-Wrestling rapport is een aanbeveling gedaan om een laxans te geven bij patiënten die met opioïden worden behandeld (indicator 40a).

5.2 METHODEN

5.2.1 DESIGN

Retrospectief cohort onderzoek

5.2.2 DATABRON

Voor dit onderzoek werd de IPCI huisartsen database gebruikt welke reeds beschreven werd in hoofdstuk 2.

5.2.3 COHORT DEFINITIES

Er werden 7 verschillende cohorten gecreëerd.

Cohort 1 bestond uit alle gebruikers van niet-selectieve NSAIDs met een verhoogd risico op gastro-intestinale complicaties (zoals gedefinieerd in Appendix 21). Deze cohort werd gesplitst in patiënten waarbij wel (index) en geen maagbescherming werd gegeven op/binnen 14 dagen na de start van de NSAID prescriptie (referentie). Start van follow-up is start van het NSAID, einde follow-up is het einde van NSAID gebruik plus een periode van 30 dagen. Patiënten konden meerdere keren in de cohort meedoen indien opnieuw werd gestart met een NSAID (d.w.z. gedurende 180 dagen voor start geen andere NSAID voorschrift gehad). Verhoogd risico op een gastro-intestinale complicatie is gedefinieerd als een peptisch ulcus of ulcuscomplicatie in de anamnese; of ouder zijn dan 70 jaar; of H. pylori infectie; of twee of meer van de volgende risicofactoren hebben: 1) leeftijd tussen 60-70 jaar; 2) gelijktijdig gebruik van een ander geneesmiddel dat het risico op gastro-intestinale complicaties vergroot (VKA, TAR, corticosteroïd, SSRI, NOACs en/of spironolacton); 3) ernstige invaliderende reumatoïde artritis, hartfalen of diabetes (zie Appendix 21 voor verdere specificaties van deze cohort).

Cohort 2 bestond uit gebruikers van een lage dosis ASA met een verhoogd risico op gastro-intestinale complicaties (zoals gedefinieerd in Appendix 21). Deze cohort werd gesplitst in patiënten waarbij wel (index) en geen maagbescherming werd gegeven op/binnen 14 dagen na de start (referentie). Start van follow-up is start van LDASA (d.w.z. gedurende 180 dagen voor start geen LDASA voorschrift gehad), einde follow-up is het einde van LDASA gebruik plus een periode van 30 dagen. Patiënten konden meerdere keren in de cohort meedoen indien opnieuw werd gestart met LDASA. De definitie van patiënten met verhoogd risico is gelijk aan cohort 1 (zie Appendix 21 voor verdere specificaties van deze cohort).

Cohort 3 bestond uit alle patiënten die een RAS remmer starten en een verhoogd risico hadden op hyperkaliëmie (zoals gedefinieerd in Appendix 21). Deze cohort werd gesplitst in patiënten waarbij wel een creatininespiegel en/of kaliumspiegel gemeten werd vóór het starten met de RAS-remmer (index) en een subcohort van patiënten waarbij dat niet was gebeurd (referentie). Start van follow-up is start van de RAS remmer, einde follow-up is einde van RAS remmer gebruik plus een periode van 30 dagen. Patiënten konden meerdere keren in de cohort meedoen indien opnieuw werd gestart met een RAS remmer (zie Appendix 21 voor verdere specificaties van deze cohort).

Cohort 4 bestond uit alle patiënten die een RAS remmer starten en een verhoogd risico hadden op hyperkaliëmie (zoals gedefinieerd in Appendix 21). Deze cohort werd gesplitst in patiënten waarbij wel een creatininespiegel en/of kaliumspiegel gemeten werd binnen 3 weken na start van de RAS-remmer (index) en een subcohort van patiënten waarbij dat niet was gebeurd (referentie). Start van follow-up was start van de RAS remmer, einde follow-up is einde van RAS remmer gebruik plus een periode van 30 dagen. Patiënten konden meerdere keren in de cohort meedoen indien opnieuw werd gestart met een RAS remmer (zie Appendix 21 voor verdere specificaties van deze cohort).

Cohort 5 bestond uit alle patiënten die een RAS remmer starten en een verhoogd risico hadden op hyperkaliëmie (zoals gedefinieerd in Appendix 21). Deze cohort werd gesplitst in patiënten waarbij wel jaarlijks een creatininespiegel en/of kalium spiegel gemeten werd tijdens gebruik van de RAS-remmer (index) en een subcohort van patiënten waarbij dat niet was gebeurd (referentie). Start van follow-up was start van de RAS remmer, einde follow-up is einde van RAS remmer gebruik plus een periode van 30 dagen. Patiënten konden meerdere keren in de cohort meedoen indien opnieuw werd gestart met een RAS remmer (zie Appendix 21 voor verdere specificaties van deze cohort).

Cohort 6 bestond uit alle patiënten die chronisch een glucocorticoïd krijgen (zoals gedefinieerd in Appendix 21). Deze cohort werd gesplitst in patiënten waarbij wel een bifosfonaat werd voorgeschreven (index) en een subcohort van patiënten waarbij dat niet was gebeurd (referentie). Start van follow-up was het moment dat corticosteroïden meer dan 3 maanden waren gebruikt, einde follow-up is einde van glucocorticoïden gebruik plus een periode van 30 dagen. Patiënten konden meerdere keren in de cohort meedoen indien opnieuw werd gestart met chronisch glucocorticoïd gebruik (zie Appendix 21 voor verdere specificaties van deze cohort).

Cohort 7 bestond uit patiënten die met een opioïde starten (zoals gedefinieerd in Appendix 21). Deze cohort werd gesplitst in patiënten die wel (index) een laxans krijgen en patiënten die dat niet krijgen. Start van follow-up is start van de opioïden, einde follow-up is einde van opioïde gebruik plus een periode van 30 dagen. Patiënten konden meerdere keren in de cohort meedoen indien opnieuw werd gestart met een opioïde. (zie Appendix 21 voor verdere specificaties van deze cohort).

5.2.4 UITKOMSTEN

Voor cohort 1 en 2 is de uitkomst het aantal ziekenhuisopnames door een gastro-intestinale complicatie (ulcus duodeni/ventriculi/pepticum of hematemesis. Voor cohorten 3 t/m 5 is de uitkomst het aantal ziekenhuisopnames door een hyperkaliëmie ($K^+ > 5$ mmol/l). De uitkomst voor cohort 6 is het aantal ziekenhuisopnames door een botbreuk en voor cohort 7 een obstipatie resulterend in een ziekenhuisopname. Alle opnames werden geïdentificeerd in de IPCI database, en handmatig gevalideerd door medisch geschoolde medewerkers.

5.2.5 CO-VARIATEN

Voor iedere cohort is gekeken naar relevante covariaten bij aanvang van de prescriptie, het aantal verschillende geneesmiddelen en het aantal huisarts visites in het jaar voorafgaand werd meegenomen als proxy voor co-morbiditeit.

5.2.6 ANALYSE

Voor iedere indicator is in eerste instantie de incidentiedichtheid(rate) van ziekenhuisopnames bepaald in de personen waarbij wel of niet de HW-aanbeveling is opgevolgd. Extrapolatie naar Nederland zijn gedaan gebaseerd op het aantal *Defined Daily Doses* die in Nederland werden verstrekt, deze werden verkregen via de Geneesmiddel- en hulpmiddelen Informatie Project website van het Zorginstituut Nederland.

Het totaal aantal verstrekte DDDs is een indicator voor het totaal aantal dagen geneesmiddelgebruik (uitgaande van de aanname dat de gemiddelde persoon 1 DDD per dag gebruikt).

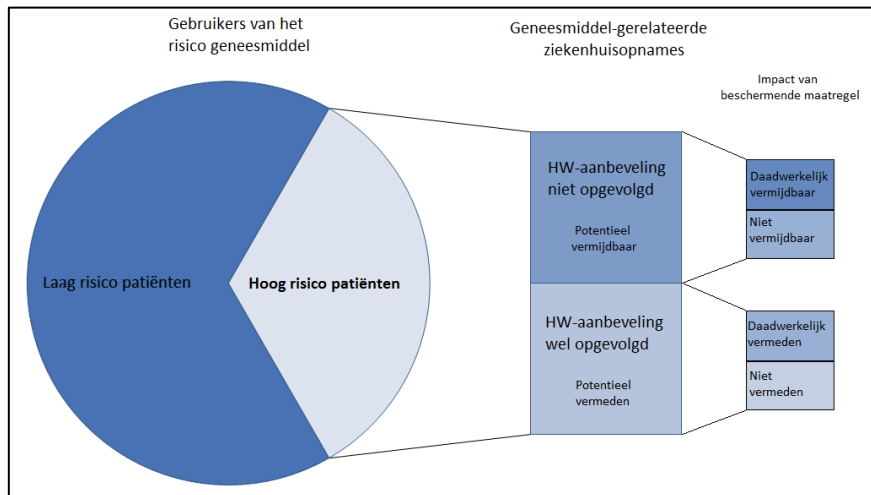
Met behulp van de IPCI database is op basis van het aantal episodes geneesmiddelgebruik het percentage hoog risico patiënten bepaald, net als in hoofdstuk 2 (zie appendix 21). Vervolgens werd de persoonstijd van de hoog risico patiënten onderverdeeld in het percentage waarbij wel of niet de HW richtlijn werd opgevolgd. Deze twee percentages uit IPCI werden gebruikt om het aantal DDDs geneesmiddelgebruik in Nederland te verdelen in laag/hoog risicopatiënten en vervolgens in wel/geen opvolging van de desbetreffende aanbeveling.

De incidentie van de specifieke en gevalideerde ziekenhuisopnames in IPCI in de risicogroep waarbij wel of niet de aanbeveling werd opgevolgd, werd gebruikt om het aantal te verwachten opnames in Nederland te berekenen in de risicogroepen, waarbij wel of niet de aanbevelingen werden opgevolgd.

Om het aantal vermeden en te vermijden opnames te berekenen is een schatting nodig van het effect van de 'HW aanbeveling'. In eerste instantie werd getracht dat in de IPCI database te doen, maar dit bleek niet mogelijk doordat confounding niet adequaat geadresseerd kon worden. De estimates zijn vervolgens uit de literatuur gehaald, we hebben de minimale en maximale 95% betrouwbaarheids intervallen gebruikt om een range te berekenen.

Met bovenstaande extrapolatie hebben we de potentieel vermijdbare en potentieel vermeden ziekenhuisopnames in Nederland in 2015 berekend. Een aantal zaken verdienen aandacht alvorens naar de resultaten te kijken:

- 1) Deze extrapolatie omtrent effect van opvolgen van HW aanbevelingen betreft alleen de hoog risico patiënten (Zie figuur 18) en is daarom ook niet direct vergelijkbaar met de aantallen in hoofdstuk 3, waarbij we naar hoog en laag risico patiënten keken.
- 2) Een beschermende maatregel (zoals aanbevolen in de HW aanbeveling) zal nooit 100% bescherming geven, daarom zullen er ook in de patiënten waarbij de HW aanbevelingen wel werd opgevolgd ziekenhuisopnames zijn in 2015 . Omdat de bescherming niet 100% is volgt ook dat in de groep waar de HW aanbeveling niet werd opgevolgd in principe niet alles vermijdbaar geweest zou zijn als de HW aanbeveling wel werd opgevolgd (figuur 18).



Figuur 18: Schematische weergave van te bepalen gegevens in dit deelonderzoek

5.3 RESULTATEN

5.3.1 KARAKTERISTIEKEN COHORTEN

COHORT 1: GEBRUIKERS VAN NIET-SELECTIEVE NSAIDs MET EEN VERHOOGD RISICO OP GASTRO-INTESTINALE COMPLICATIES

De belangrijkste basiskarakteristieken van de NSAID episodes met hoog risico voor GI complicaties uit de IPCI database zijn weergegeven in Tabel 39. Het percentage episodes met maagbescherming is 45%. Uit Tabel 39 blijkt dat bij episodes met maagbescherming patiënten ook vaker meer co-morbiditeit hebben zoals reumatoïde artritis en hartfalen en ze gebruiken vaker medicatie die het risico op GI-complicaties verhogen, daarnaast hebben ze ook meer huisartsvisites, zijn ouder, en gebruiken meer verschillende geneesmiddelen in het jaar voorafgaand aan het NSAID-gebruik, daarnaast gebruiken ze NSAIDs ook langer (data niet in Tabel). De incidentiedichtheden van beide groepen zijn nagenoeg gelijk. Het beschermende effect van de maagbescherming is niet terug te zien in deze incidentiedichtheden. Dit zou kunnen komen door de verschillen in comorbiditeiten en leeftijd.

Tabel 39: Karakteristieken cohort 1: NSAID gebruikers met een verhoogd risico op een GI complicatie

Cohort 1	Maagbescherming	Geen maagbescherming
	N=96870 (45,3%)	N=116777 (54,7%)
Opnames GI complicatie	21	16
Persoonsdagen gebruik	3.982.787	3.327.354
Vrouw	58275 (60%)	69085 (59%)
Leeftijd (gemiddelde)	69,7	63,0
Diabetes Mellitus	22483 (23%)	27006 (23%)
Reumatoïde artritis	7464 (8%)	8163 (7%)
Hartfalen	11161 (12%)	11506 (10%)
GI complicaties in voorgeschiedenis	25282 (26%)	47380 (41%)
H. pylori Infectie	3916 (4%)	6436 (6%)
Comedicatie met hoog risico	25982 (27%)	17152 (15%)
Incidentiedichtheid opnames per 1.000 persoonsjaren (95% BI)	1,9 (1,2 - 2,9)	1,8 (1,0 - 2,8)

COHORT 2: GEBRUIKERS VAN LAAG GEDOSEERDE ASA MET EEN VERHOOGD RISICO OP GASTRO-INTESTINALE COMPLICATIES

De basiskarakteristieken van het lage dosering ASA (LDASA) cohort zijn weergegeven in Tabel 40. Het percentage met een episode van ASA dat maagbescherming krijgt bij het starten van een LDASA in de IPCI database is 38%. Patiënten die wel een maagbeschermer krijgen hebben meer co-morbiditeit zoals Diabetes Mellitus, reumatoïde artritis, hartfalen, hadden vaker een GI-complicatie en/of H. pylori infectie in de voorgeschiedenis, ze hebben ook meer huisartsvisites, zijn ouder, en gebruiken meer verschillende geneesmiddelen in het jaar voorafgaand aan het LDASA-gebruik (data niet in tabel). Ook hier zijn de incidentiedichtheden van beide groepen nagenoeg gelijk. De verschillen in comorbiditeiten en leeftijd kunnen ook hier een rol hebben gespeeld.

Tabel 40: Karakteristieken cohort 2: LD-ASA gebruikers met een verhoogd risico op een GI complicatie

Cohort 2	Maagbescherming N=32691 (37,6%)	Geen maagbescherming N=54359 (62,4%)
Opnames GI complicatie	20	40
Persoonsdagen gebruik	11.162.206	19.992.341
Vrouw	17452 (53%)	24656 (45%)
Leeftijd (gemiddelde)	73,0	71,2
Diabetes Mellitus	9334 (29%)	13559 (25%)
Reumatoïde artritis	2444 (7%)	2419 (4%)
Hartfalen	6471 (20%)	7038 (13%)
GI complicaties in voorgeschiedenis	6613 (20%)	6097 (11%)
H. pylori Infectie	844 (3%)	726 (1%)
Incidentiedichtheid opnames per 1.000 persoonsjaren (95% BI)	0,7 (0,4 – 1,0)	0.7 (0,5 – 1,0)

COHORT 3: GEBRUIKERS VAN EEN RAS REMMER MET VERHOOGD RISICO OP HYPERKALIËMIE WAARBIJ KALIUM/CREATININE WORDT GEMETEN VOOR DE START

De basiskarakteristieken van cohort 3 zijn weergegeven in Tabel 41. Het percentage waarbij voor een patiënt een creatinine of kaliumspiegel bepaling is gedaan voor het starten van een RASI is 31%. Episodes waarbij kalium/creatinine wel werd bepaald net voor de start van de RAS remmer vonden vaker plaats bij patiënten met andere co-morbiditeit zoals diabetes, nierfunctiestoornissen en hartfalen. Het gebruik van risico verhogende medicatie was juist lager in de personen die werden gemeten. De incidentiedichtheden van beide groepen zijn nagenoeg gelijk.

Tabel 41: Karakteristieken cohort 3: RASI gebruikers met een verhoogd risico op hyperkaliëmie waarbij kalium/creatinine wordt gemeten voor start van de RAS remmer

Cohort 3	Creatinine/kaliumspiegel wel bepaald N=38077 (30,9%)	Creatinine/kaliumspiegel niet bepaald N=85077 (69,1%)
Opnames voor hyperkaliëmie	22	36
Persoonsdagen gebruik	15.720.576	36.253.288
Vrouw	17966 (53%)	42701 (50%)
Leeftijd (gemiddelde)	68,8	67,9
Diabetes Mellitus	16242 (43%)	24330 (29%)
Nierfunctiestoornis	5911 (16%)	10485 (12%)
Hartfalen	7102 (19%)	13479 (16%)
Gebruik van kalium-sparende medicatie	2250 (9%)	7725 (9%)
Gebruik van risico-verhogende medicatie	17407 (46%)	46287 (54%)
Incidentiedichtheid opnames per 1.000 persoonsjaren (95% BI)	0,5 (0,3 – 0,8)	0,4 (0,3 – 0,5)

COHORT 4: GEBRUIKERS VAN EEN RAS REMMER MET VERHOOGD RISICO OP HYPERKALIËMIE WAARBIJ KALIUM/CREATININE WORDT GEMETEN VLAK NA DE START

De basiskarakteristieken van cohort 4 zijn weergegeven in Tabel 42. Het percentage dat bij een patiënt een creatinine of kaliumspiegel bepaling is gedaan vlak na het starten van een RASI is 11%. Episodes waarbij kalium/creatinine wel werd bepaald voorafgaand aan de start van de RAS remmer vonden vaker plaats bij patiënten met andere co-morbiditeit zoals diabetes en nierfunctiestoornissen. Het gebruik van risico verhogende medicatie was juist lager in de personen die werden gemeten. De incidentiedichtheden van beide groepen zijn nagenoeg gelijk.

Tabel 42: Karakteristieken cohort 4: RASI gebruikers met een verhoogd risico op hyperkaliëmie die wel of niet net na start RAS remmer worden gemeten

Cohort 4	Creatinine/kaliumspiegel wel bepaald N=13092 (10,6%)	Creatinine/kaliumspiegel niet bepaald N=110062 (89,4%)
Opnames voor hyperkaliëmie	10	48
Persoonsdagen gebruik	5.668.890	46.304.974
Vrouw	7247 (55%)	55565 (50%)
Leeftijd (gemiddelde)	69,2	68,1
Diabetes Mellitus	4683 (36%)	35889 (33%)
Nierfunctiestoornis	1843 (14%)	14553 (13%)
Hartfalen	2215 (17%)	18366 (17%)
Gebruik van kaliumsparende medicatie	1187 (9%)	9898 (9%)
Gebruik van risico verhogende medicatie	6133 (47%)	57561 (52%)
Incidentiedichtheid opnames per 1.000 persoonsjaren (95% BI)	0,6 (0,3 – 1,1)	0,4 (0,3 – 0,5)

COHORT 5: GEBRUIKERS VAN EEN RAS REMMER MET VERHOOGD RISICO OP HYPERKALIËMIE WAARBIJ KALIUM/CREATININE WORDT GEMETEN JAARLIJKS NA DE START

De basiskarakteristieken van cohort 5 zijn weergegeven in Tabel 43. Het percentage episodes van patiënten waarbij jaarlijks een creatinine of kaliumspiegel bepaling is gedaan bedraagt 60.2%. De duur van de RASI episodes was gemiddeld 422 dagen. De meerderheid van de episodes zijn voor personen waarbij wel jaarlijks wordt gemeten. Episodes waarbij kalium/creatinine wel jaarlijks wordt bepaald bij gebruik van de RAS remmer vonden vaker plaats bij vrouwen, en patiënten met andere co-morbiditeit zoals diabetes. Het gebruik van risico verhogende medicatie was hoger in de personen die niet werden gemeten. De incidentiedichtheden van de groep waar de creatinine en/of kalium wel jaarlijks na starten bepaald is, is hoger dan de groep waarbij dit niet is gedaan. De voornaamste reden zou kunnen zijn dat de groep waarbij het wel gemeten wordt relatief zeker is dan de groep waarbij dit niet is gedaan. Deze comorbiditeiten spelen een behoorlijke rol bij het wel/niet optreden van een ziekenhuisopname.

Tabel 43: Karakteristieken cohort 5: RASI gebruikers met een verhoogd risico op hyperkaliëmie waarbij wel of niet jaarlijks creatinine/kalium wordt bepaald

Cohort 5	Creatinine/kaliumspiegel wel bepaald N=74104 (60,2%)	Creatinine/kaliumspiegel niet bepaald N=49050 (39,8%)
Opnames voor hyperkaliëmie	47	11
Persoonsdagen gebruik	33.768.707,5	18.205.157
Vrouw	39976 (54%)	22836 (47%)
Leeftijd (gemiddelde)	69,3	66,6
Diabetes Mellitus	29029 (39%)	11543 (24%)
Nierfunctiestoornis	9565 (13%)	6831 (14%)
Hartfalen	12506 (17%)	8075 (17%)
Gebruik van kaliumsparende medicatie	6596 (9%)	4516 (9%)
Gebruik van risico verhogende medicatie	36477 (49%)	27217 (55%)
Incidentiedichtheid opnames per 1.000 persoonsjaren (95% BI)	0,5 (0,4 - 0,7)	0,2 (0,1 – 0,4)

COHORT 6: GEBRUIKERS VAN CHRONISCHE GLUCOCORTICOÏDEN MET VERHOOGD RISICO OP FRACTUREN

De basiskarakteristieken van de cohort zijn weergegeven in Tabel 44. Het percentage dat een patiënt bisfosfonaat gebruikt bij chronisch glucocorticoïd gebruik is 11,4%. Patiënten die wel een bisfosfonaat krijgen hebben vaker een hogere dosering glucocorticoïd en zijn ouder dan patiënten die geen bisfosfonaat naast de glucocorticoïd gebruiken. De incidentiedichtheid is groter bij de groep die wel een bisfosfonaat ontvangt dan

bij de groep die dit beschermende middel niet ontvangt. Ook hier kunnen comorbiditeiten een rol spelen voor de arts om juist bij de relatief zekere mensen wel een bisfosfonaat te starten.

Tabel 44: Karakteristieken cohort 6: chronisch glucocorticoïd gebruikers met een verhoogd risico op fracturen

Cohort 6	Bisfosfonaat N=363 (11,4%)	Geen bisfosfonaat N=2811 (88,6%)
Opnames voor fracturen	9	8
Persoonsdagen gebruik	105.639,5	381.627,5
Vrouw	194 (53%)	1496 (53%)
Hoge dagdosering steroïde	127 (35%)	562 (20%)
Leeftijd (gemiddelde)	65.83	61.19
Incidentiedichtheid opnames per 1.000 persoonsjaren (95% BI)	31,1 (15,2 – 57,1)	7,7 (3,5 – 14,5)

COHORT 7: GEBRUIKERS VAN OPIOÏDEN

De basiskarakteristieken van de cohort opioïde gebruikers zijn weergegeven in Tabel 45. Het percentage dat een patiënt een laxans gebruikt bij het starten van een opioïde is 35,8%. Patiënten die wel een laxans krijgen hebben vaker een hogere dosering opioïde, zijn ouder en hebben meer huisartsvisites in het jaar voorafgaand aan het opioïde -gebruik. De incidentiedichtheden verschillen hier wel, maar niet significant.

Tabel 45: Karakteristieken cohort 7: opioïde gebruikers met risico op obstipatie/ileus

Cohort 7	Laxans N=24.178 (35,8%)	Geen laxans N=43441 (64,2%)
Opnames voor obstipatie	189	215
Persoonsdagen gebruik	2.278.621,5	3.274.862,5
Vrouw	14658 (61%)	26390 (61%)
Hoge dagdosering opioïde	13290 (55%)	20398 (47%)
Leeftijd (gemiddelde)	65.4	63.9
Incidentiedichtheid opnames per 1.000 persoonsjaren (95% BI)	30,3 (26,2 – 34,8)	24,0 (20,9 – 27,3)

5.3.2 AANTAL VERMIJDWARE EN AANTAL VERMEDEN GENEESMIDDEL-GERELATEERDE OPNAMES

Met behulp van de IPCI database is het percentage hoog risico patiënten en het percentage HW-aanbeveling wel/niet opgevolgd van iedere cohort achterhaald. Deze zijn weergegeven in de eerste 2 kolommen in Tabel 46. Met deze percentages is vervolgens het aantal persoonsdagen dat een hoog risico patient zonder beschermende maatregel het risico geneesmiddel gebruikt berekend op basis het totaal aantal DDDs in 2015 uit de GIP databank. Met behulp van incidentiedichtheden in de groepen waar wel een geen HW aanbeveling werd opgevolgd (Tabellen 39 t/m 45) is eerst het te verwachten aantal opnames berekend in elke groep. Vervolgens is met behulp van de relatieve risico's van het effect van de HW aanbeveling uit de literatuur, berekend wat het aantal potentieel vermijdbare opnames is indien de HW aanbevelingen niet worden opgevolgd en het aantal vermeden opnames in de groep waar de aanbevelingen wel zijn opgevolgd. De range is berekend op basis van de betrouwbaarheidsintervallen van de incidenties en de minimale en maximale betrouwbaarheidsintervallen van de effect schattingen.

Tabel 46: Potentieel vermijdbare en vermeden geneesmiddel-gerelateerde opnames in Nederland in 2015

Cohort	Percentage hoog risico patiënten t.o.v alle gebruikers (IPCI)	Percentage hoog risico patiënten waar HW-aanbeveling niet werd opgevolgd (IPCI)	Range van de 95% BI Relatief risico effect HW aanbeveling	Aantal vermijdbare opnames ^{xxxiii} in groep waar HW niet is opgevolgd	Aantal vermeden opnames in de groep waar HW wel is opgevolgd
1	19,9%	45,5%	0,09 - 0,82 ^{57, 58}	5 - 65	8 - 901
2	75,9%	64,2%	0,22 - 0,8 ^{58, 59}	49 - 307	26 - 540
3	71,1%	69,8%	-		
4	71,1%	89,1%	-		
5	71,1%	35,0%	-		
6	1,8%	78,3%	0,35 - 0,91 ⁶⁰	1 - 22	1 - 67
7	100%	59,0%	0,5 ^{xxxiv61}	691 - 902	1203 - 1600

In tabel 46 valt op in de tweede kolom dat het percentage hoog risico patiënten varieert voor de verschillende cohorten. De derde kolom laat zien dat vooral in cohort 4 (labbeplating vlak na start van een RASI) en cohort 6 (bisfosfonaat bij chronisch glucocorticoïd gebruik) het percentage waarbij de HW-aanbeveling niet werd opgevolgd hoog is.

Op basis van het te verwachten aantal opnames in de groep waar de HW aanbeveling niet is opgevolgd werd geschat wat het aantal nog vermijdbare opnames is, hier vallen vooral cohort 2 (maagbescherming bij LDASA) en 7 (laxans bij opioïd) op omdat daar de absolute aantallen het grootste zijn. Voor cohorten 3-5 kon het niet worden geschat omdat er geen goede effect maat is van de HW aanbeveling. De laatste kolom laat zien wat de aantallen opnames zijn die door de implementatie van de HW aanbeveling wel vermeden zijn/worden in een jaar. Daaruit blijkt het succes van de maatregelen om PPIs te geven bij NSAIDs en laxantia bij de opioïden (cohort 7).

5.4 DISCUSSIE & CONCLUSIE

Uit dit onderzoek blijkt dat met het opvolgen van de desbetreffende HW-aanbevelingen waarschijnlijk een groot aantal geneesmiddel-gerelateerde ziekenhuisopnames vermeden is in 2015. Daarnaast laat het ook zien dat door het strikter implementeren van de HW-aanbevelingen nog een groot aantal geneesmiddel-gerelateerde ziekenhuisopnames voorkomen kan worden. Dit onderzoek illustreert ook heel expliciet dat niet alle opnames voorkomen kunnen worden door het implementeren van de HW aanbevelingen aangezien deze maatregelen nooit 100% bescherming kunnen bieden.

Op basis van de absolute aantallen vermijdbare/vermeden opnames blijkt dat de impact van de HW aanbevelingen op populatie niveau nogal verschillen. Sommige risicogroepen zijn heel klein (e.g. HW-aanbeveling 34a (bisfosfonaten bij chronisch glucocorticoïden gebruik) en zelfs bij perfect implementatie van de HW aanbeveling zal het resultaat in absolute zin altijd beperkt zijn. Dit is vooral het gevolg van het laag percentage hoog risico patiënten dat dit middel chronisch gebruikt. Hierdoor is het belang niet minder om een bisfosfonaat toe te voegen aan chronisch glucocorticoïd gebruik bij deze groep hoog risico patiënten.

Uit dit onderzoek blijkt ook dat voornamelijk het bepalen van de creatinine en/of kaliumspiegel voor en vlak na het starten van een RASI het minst wordt gedaan. Dit bleek eerder ook uit Hoofdstuk 2. Aangezien het aantal

^{xxxiii} Dit zijn het aantal opnames dat daadwerkelijk voorkomen had kunnen worden indien de HW-aanbeveling strikt werd opgevolgd. Deze waarden zijn gecorrigeerd m.b.v. de relatieve risico's verkregen uit de literatuur.

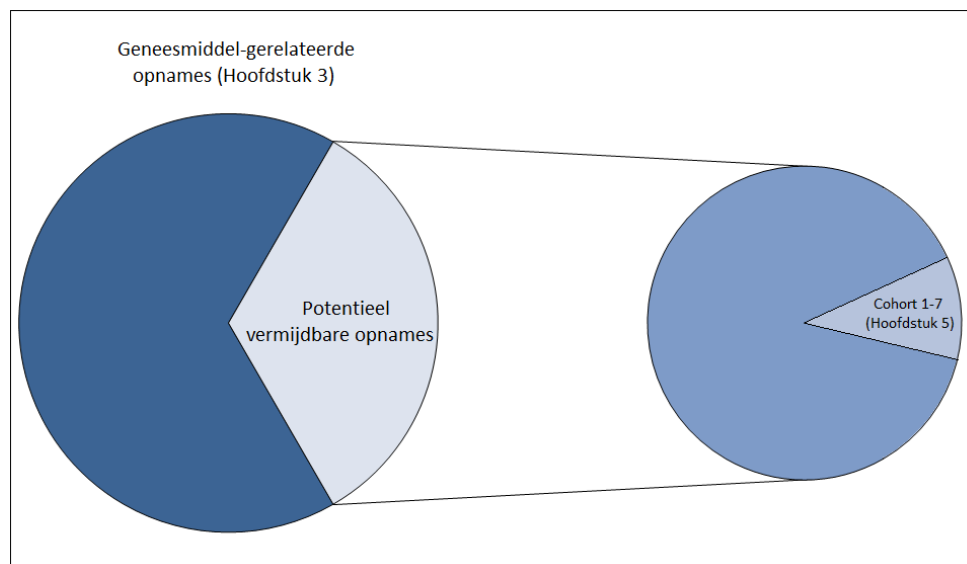
^{xxxiv} Het relatieve risico bij gebruik van een laxans is niet bekend. Er is hier een aanname gedaan dat de helft van de ziekenhuisopnames voorkomen had kunnen worden indien bij alle opioïde gebruikers een laxans was voorgeschreven.

potentieel vermijdbare opnames binnen deze groep relatief hoog is (door het grote aantal gebruikers), wordt ook het verder implementeren in de dagelijkse praktijk van deze labbepalingen verder benadrukt. Helaas konden we de impact van de aanbeveling niet meten omdat er geen goede effect schatting is van de aanbeveling. Naast het bepalen van de spiegels, zoals aanbevolen in de HW-aanbevelingen, maar ook in de bestaande richtlijnen dient er ook te worden nagedacht over de handelingen die een arts/apotheker na de meting dient te doen. Deze zijn niet beschreven in zowel het HW-rapport als de desbetreffende richtlijnen wat het bemoeilijkt het effect echt te meten.

Van de onderzochte cohorten lijken vooral de opioïden een grote impact te hebben. Aandacht voor HW-aanbeveling 40a lijkt een grote bijdrage te kunnen leveren aan het verminderen van het aantal vermijdbare opnames.

VERGELIJKING VAN COHORTEN MET RESULTATEN UIT HOOFDSTUK 3

Om de resultaten van dit deelonderzoek te kunnen plaatsen naast de resultaten van het deelonderzoek in hoofdstuk 3 is het goed te realiseren dat de cohorten in hoofdstuk 5 slechts 5 van de 34 geneesmiddel-specifieke HW-aanbevelingen betreffen. Tevens was zijn de HW aanbevelingen gebaseerd op slechts 56% van het totaal aantal vermijdbare opnames in de IPCI en HARM onderzoeken^{2,10}. Dit betekent dat de aantallen potentieel vermijdbare ziekenhuisopnames uit Tabel 46 betrekking hebben op slechts een klein gedeelte van de vermijdbare opnames die bepaald zijn in Hoofdstuk 3 (zie Figuur 19).



Figuur 19: Schematische weergave van relatie tussen resultaten uit hoofdstuk 3 en hoofdstuk 5

5.4.1 BEPERKINGEN VAN DIT ONDERZOEK

Dit onderzoek is een toevoeging op eerder onderzoek en had als doel om te kunnen bepalen wat de 'winst' op gebied van vermeden opnames is geweest door de implementatie van de HW aanbevelingen. Dit onderzoek heeft een aantal beperkingen:

1. Het aantal persoonsdagen van geneesmiddel gebruik in NL is gebaseerd op het aantal DDDs beschreven in de GIP databank. Hoewel de DDD de gemiddelde dagdosering is bij een volwassene, zou het kunnen zijn dat er systematisch onder of overgedoseerd wordt en dit dus niet het werkelijke aantal expositie dagen is.
2. De incidentie van opnames voor bepaalde uitkomsten in de risicogroepen zijn gemeten in de IPCI database. De uitkomsten werden retrospectief geïdentificeerd middels diagnose codes in de patiëntdossiers. Hierdoor zouden events die niet worden gecodeerd niet meegenomen zijn. Daarnaast hoeft niet altijd aangegeven te worden of de patient was opgenomen. Identificatie hangt dus af van het niveau van communicatie tussen het

ziekenhuis waar de patiënt is opgenomen en de huisartsenpraktijk. Dit geeft een onderschatting van de werkelijke incidentie die zou kunnen leiden tot grotere aantallen vermijdbare/vermeden ziekenhuisopnames.

3. De relatieve risico's gebruikt om het aantal vermijdbare opnames te berekenen in dit cohortonderzoek zijn verkregen uit de literatuur, maar er waren weinig vergelijkbare onderzoeken en de betrouwbaarheidsintervallen waren groot. Om deze onzekerheid weer te geven hebben we een range van waarden gegeven in plaats van puntschattingen.

5.4.2 CONCLUSIES

Uit dit onderzoek concluderen we dat het mogelijk is om middels cohort onderzoek te schatten wat de impact is van het volgen van HW aanbevelingen op het voorkomen van opnames. Dit is voor het eerst gedaan en een belangrijke toevoeging aan het arsenaal van methoden dat is gebruikt om het probleem van geneesmiddel-gerelateerde ziekenhuisopnames in kaart te brengen.

Het effect van laboratorium bepalingen is niet duidelijk te schatten en het verdient aanbeveling dat de HW-aanbevelingen aangescherpt worden met de acties die zouden moeten volgen bij een afwijkende laboratorium waarde.

Hoewel alle HW-aanbevelingen relevant zijn, blijkt uit dit onderzoek des te meer dat bepaalde geneesmiddelgroepen vaak worden gebruikt en daar is in absolute zin de meeste winst te behalen. Het verdient aanbeveling om daar de focus te leggen bij interventies. Bij de cohorten die zijn onderzocht blijkt de meeste winst te halen bij opioïden en laxantia.

Er kan geconcludeerd worden dat implementatie van de bestaande HW-aanbevelingen tot een essentieel aantal vermeden opnames leidt. Het is daarom van belang om verder implementatie van de aanbevelingen aan te moedigen om de aantallen van geneesmiddel-gerelateerde ziekenhuisopnames verder te reduceren.

Uit dit onderzoek blijkt echter ook dat ook bij het strikt implementeren van de HW-aanbevelingen niet alle geneesmiddel-gerelateerde ziekenhuisopnames vermijdbaar zijn. De beschermende maatregelen geven geen 100% garantie voor vermijdbaarheid, maar verlaagt de risico op een dergelijke opname.

5.4.3 AANBEVELINGEN

Aanbeveling VM-24

Cohort onderzoek maakt het mogelijk om direct te schatten wat de impact is van het volgen van HW-aanbevelingen op het voorkomen van geneesmiddel-gerelateerde ziekenhuisopnames. Dit is een belangrijke toevoeging aan het arsenaal van methoden dat is gebruikt om het probleem van geneesmiddel gerelateerde ziekenhuisopnames in kaart te brengen en zou in de toekomst voor alle aanbevelingen moeten worden uitgevoerd.

Aanbeveling VM-25

Het 'beschermende' effect van laboratorium bepalingen is niet duidelijk te schatten en het verdient aanbeveling dat de HW aanbevelingen beter vermelden welke acties zouden moeten volgen bij een afwijkende laboratorium waarde.

Aanbeveling VM-26

Het verdient aanbeveling om de focus op interventies te leggen bij de groepen waar de meeste absolute winst is te behalen, het cohort onderzoek laat dit zien. Van de geselecteerde groepen die werden onderzocht in hoofdstuk 5 blijkt dat de meeste winst te halen is bij opioïden en het toevoegen van laxantia.

HOOFDSTUK 6:

ANTWOORDEN OP GESTELDE VRAGEN

In dit hoofdstuk geven we gericht antwoord op de vragen die door het Ministerie van VWS werden gesteld, waarbij we alle deelonderzoeken integreren.

6.1 GENEESMIDDEL-GERELATEERDE ZIEKENHUISOPNAMES

6.1.1 WAT IS HET AANTAL GENEESMIDDEL-GERELATEERDE ZIEKENHUISOPNAMES IN DE PERIODE 2009 TOT EN MET 2013?

In Tabel 47 zijn de absolute aantallen van mogelijk geneesmiddel-gerelateerde ziekenhuisopnames per leeftijdscategorieën weergegeven. Ook de prevalentie, dat het percentage van het totale aantal ziekenhuisopnames per jaar weergeeft, is in deze tabel weergegeven. Hieruit blijkt dat geneesmiddel-gerelateerde ziekenhuisopnames vier keer vaker voorkomen bij personen van 65 jaar en ouder dan personen tussen 18 en 65 jaar. Dit is ook te verwachten aangezien deze personen relatief zieker zijn en daardoor ook meer geneesmiddelen gebruiken dan personen tussen de 18 en 65 jaar. Polyfarmacie (het gebruik van 5 of meer geneesmiddelen) is al eerder bewezen een risicofactor te zijn voor het optreden van een geneesmiddel-gerelateerde ziekenhuisopname².

Tabel 47: Aantal en prevalentie van mogelijke geneesmiddel-gerelateerde ziekenhuisopnames en het aantal dat potentieel vermijdbaar was

Jaar	Aantal geneesmiddel-gerelateerde ziekenhuisopnames		Prevalentie (%) van geneesmiddel-gerelateerde ziekenhuisopnames		Aantal potentieel vermijdbare geneesmiddel-gerelateerde ziekenhuisopnames	
	18-65 jaar	65 jaar en ouder	18-65 jaar	65 jaar en ouder	18-65 jaar	65 jaar en ouder
2008	11.409	38706	2,44	9,99	2.476	19.198
2009	13.268	40582	2,70	10,11	4.246	19.723
2011	13.732	47161	2,46	10,39	3.254	22.071
2013	16.688	48779	2,98	10,39	4.306	23.121

IS ER VERANDERING TUSSEN 2008 EN 2013?

Het aantal mogelijk geneesmiddel-gerelateerde ziekenhuisopnames komen vier keer zo vaak voor bij personen van 65 jaar en ouder dan bij personen tussen de 18 en 65 jaar. Ook is bij personen van 65 jaar en ouder de helft van de geneesmiddel-gerelateerde ziekenhuisopname potentieel vermijdbaar, terwijl dit bij personen tussen de 18 en 65 jaar slechts in een kwart van de gevallen het geval is. In absolute aantallen stijgt het aantal geneesmiddel-gerelateerde ziekenhuisopnames bij personen van 65 jaar en ouder als een gevolg van een toename in het totale aantal ziekenhuisopnames dat waarschijnlijk te wijden is aan de veroudering van de populatie.

De prevalentie van mogelijk geneesmiddel-gerelateerde ziekenhuisopnames is tussen 2008 en 2013 toegenomen in de leeftijdscategorie 18-65 jaar, maar gelijk gebleven in de leeftijdscategorie 65 jaar en ouder. Echter, het aantal mogelijk geneesmiddel-gerelateerde ziekenhuisopnames zijn in absolute aantallen in beide leeftijdscategorieën toegenomen. Deze stijging is waarschijnlijk het gevolg van een veroudering van de Nederlandse populatie. Volgens de cijfers van het Centraal Bureau voor de Statistiek besloegen personen van 65 jaar en ouder in 2008 15,4% van de totale bevolking en in 2013 was dit gestegen naar 17,7%⁴⁰.

Niet alle mogelijk geneesmiddel-gerelateerde ziekenhuisopnames zijn ook potentieel vermijdbaar. De absolute aantallen van potentieel vermijdbare ziekenhuisopnames zijn ook in Tabel 47 opgenomen. Het verschil tussen de leeftijdscategorieën wordt hier groter. Geneesmiddel-gerelateerde ziekenhuisopnames lijken ook vaker vermijdbaar bij de oudere leeftijdscategorie.

6.1.2 HOE VERHOUDT EEN EVENTUELE VERANDERING ZICH TOT DE AANTALLEN UIT DE VOORGAANDE RAPPORTEN?

Tussen het eerste IPCI onderzoek, het HARM onderzoek en het AZ onderzoek zijn de methoden vrij drastisch gewijzigd, zoals in Hoofdstuk 1 is beschreven. In het AZ onderzoek werd de QUADRAT methode geïntroduceerd, waarbij we voor het eerst een geautomatiseerde bruto prevalentie berekenden op basis van geselecteerde geneesmiddel-diagnose combinaties. Deze combinaties werden samengesteld op basis van de HARM trigger lijst en additionele associaties die empirisch uit een database werden verkregen en gevalideerd door farmacologen. In dit onderzoek is de lijst van geneesmiddel-diagnose combinaties weer geüpdatet om ook bijwerkingen door nieuwe middelen te includeren. Omdat deze lijsten van combinaties variëren, en coderingen van ontslagdiagnoses zijn gewijzigd, zijn de studies op absolute aantallen niet goed te vergelijken. Ook is er voor gekozen om in dit onderzoek een onderscheid te maken tussen personen tussen de 18 en 65 jaar en personen van 65 jaar en ouder. In Tabel 48 zijn de resultaten van ieder onderzoek weergegeven.

Tabel 48: Vergelijking verschillende onderzoeken met betrekking tot prevalentie en percentage vermijdbaarheid van de geneesmiddel gerelateerde opnames

Onderzoek	Meetjaar	Netto prevalentie geneesmiddel-gerelateerde ziekenhuisopnames (%)	Potentiële vermijdbaarheid (%)
IPCI-onderzoek	2003	5,1	29,0
HARM-onderzoek	2003	5,6	46,0
AZ-onderzoek	2005 / 2008	4,6 / 3,9	20,5 / 18,4 ^{xxxv}
VM-onderzoek			
>65 jaar	2008 / 2009	10,0 / 10,1	49,6 / 48,6
	2011 / 2013	10,4 / 10,4	46,8 / 47,4
18 – 65 jaar	2008 / 2009	2,4 / 2,7	21,7 / 32,0
	2011 / 2013	2,5 / 3,0	23,7 / 25,8 ^{xxxvi}

Zoals eerder vermeld is directe vergelijking tussen deze onderzoeken niet mogelijk vanwege de verschillen in de gebruikte methoden. Om een uitspraak te kunnen doen over het verloop van de prevalentie van geneesmiddel-gerelateerde ziekenhuisopnames kan het beste gebruikt gemaakt worden van de resultaten van het onderzoek dat in onderhavig rapport beschreven is. Dit omdat dit het enige onderzoek is dat vier meetjaren met dezelfde methode heeft gepresenteerd, waarbij het verloop over de jaren (2008 t/m 2013) zichtbaar wordt. Ook wordt uit dit onderzoek duidelijk dat het meeste winst te behalen is bij patiënten van 65 jaar en ouder.

In het huidige VM onderzoek was de potentiële vermijdbaarheid hoog (in beide leeftijdscategorieën) ten opzichte van het AZ onderzoek. Dit is waarschijnlijk het gevolg van het gebruik van een andere (geüpdatete) HARM-lijst en de aanpassingen die gemaakt zijn op de algoritme van Schumock en Thornton³⁹ waardoor de vermijdbaarheid gespecificeerder beoordeeld kon worden door de beoordelaars^{xxxvi}. Ook spelen nieuwe medische inzichten een rol, waardoor beoordelaars anders kunnen beoordelen dan een aantal jaar terug.

6.2 ONDERLIGGENDE OORZAKEN VAN VERMIJDBARE OPNAMES

6.2.1 WAT ZIJN DE ONDERLIGGENDE OORZAKEN VAN VERMIJDBARE GENEESMIDDEL-GERELATEERDE ZIEKENHUISOPNAMES?

^{xxxv} Deze percentages werden verkregen door strikte toepassing van het oorspronkelijke algoritme van Schumock en Thornton (26). In een bijkomende analyse werd aannemelijk gemaakt dat het percentage potentiële vermijdbaarheid had kunnen stijgen tot 29% wanneer het algoritme minder strikt zou zijn toegepast (zie Appendix 9 in het AZ-rapport). In dit nieuwe VM-onderzoek is een aangepast algoritme gebruikt.

^{xxxvi} Voor het jaar 2013 is in de leeftijdscategorie 18-65 jaar het gemiddelde PVW van de voorgaande jaren genomen, vanwege ondervertegenwoordiging van deze groep in de steekproef.

Omdat de potentieel vermijdbare geneesmiddel-gerelateerde opnames hoofdzakelijk werden gezien bij de 65-plussers is een nadere analyse hiervan toegespitst op deze leeftijdsklasse. Twee van de meetjaren (2008 en 2009) lagen vóór het uitkomen van het HW-Rapport (in november 2009) en de twee andere jaren (2011 en 2013) daarna. De resultaten in de verschillende meetjaren weken niet zodanig van elkaar af dat een afzonderlijke bespreking per jaar zinvol was. Zij zijn daarom samengevoegd.

De meest frequente potentieel vermijdbare redenen voor opname bij 65-plussers worden vermeld in Tabel 49 samen met de belangrijkste bijbehorende typen geneesmiddelen die betrokken waren bij deze opnames. Samen waren deze redenen voor opname verantwoordelijk voor ruim 90% van de potentieel vermijdbare opnames in de 65-plus groep.

Wat het meest opvalt, is de hoge ranking van de categorieën Fracturen en Duizeligheid/collaps/hypotensie/syncope. Waarschijnlijk zijn fracturen in het VM-onderzoek vaker als potentieel vermijdbaar aangemerkt in navolging van literatuur waarin de toepassing van benzodiazepines bij oudere patiënten ronduit wordt ontraden¹¹. Verder is aannemelijk dat ook syncopes bij gebruikers van cardiovasculaire geneesmiddelen vaker als potentieel vermijdbaar zijn beoordeeld in aansluiting op het recente inzicht dat ziekenhuisopnames vanwege een syncope vaker aan deze middelen gerelateerd zijn dan voorheen werd aangenomen¹².

Tabel 49: Potentieel vermijdbare geneesmiddel-gerelateerde events bij 65-plussers en de belangrijkste typen geneesmiddelen die hiermee in verband zijn gebracht ^{xxxvii}

Ziektecategorie	Totaal			Belangrijkste geneesmiddelen
	Mogelijk causaal (n)	Potentieel vermijdbaar (n)	Cumulatief	
Fracturen	148	110		Benzodiazepinen (96), antidepressiva (16), bloeddrukverlagende middelen (12), opioïden (10), antipsychotica (8)
Duizeligheid/collaps/hypotensie /syncope	155	64	174 (48%)	Bloeddrukverlagende middelen (127), digoxine (7), benzodiazepinen (6)
Gastro-intestinale (GI) complicatie/bloeding	114	49	223 (61%)	TARs (32), VKAs (17), NSAIDs (13)
Elektrolytstoornissen / nierfunctiestoornissen	52	32	255 (70%)	Kaliumsparende middelen (17), Lisdiuretica (13), thiazidediuretica (13), RAS-remmers (10)
Bloeding (buiten GI-stelsel)	105	27	282 (77%)	TARs (16), VKAs (14)
Hyper of hypoglykemie	21	21	303 (83%)	Sulfonylureumderivaten (14), insulinen (7)
Ileus/obstipatie	33	17	320 (87%)	Opioïden (11), dihydropyridinederivaten (5), ijzerpreparaten (4),
Hartfalen	32	14	334 (91%)	NSAIDs (9)
Totaal	769	366		

RAS= Renine-Angiotensine Systeem; TAR=Trombocytenaggregatieremmer; VKA=Vitamine K-antagonisten; GI=Gastro-intestinaal; NSAID= Niet-steroïde anti-inflammatoire (ontstekingsremmende) geneesmiddelen

De beoordelaars konden per ziekenhuisopname meer dan één reden voor potentiële vermijdbaarheid opgeven. In totaal identificeerden zij 558 redenen waarom zij 366 geneesmiddel-gerelateerde

^{xxxvii} Wanneer de beoordelaars een event met meer dan één geneesmiddel in verband brachten zijn al deze geneesmiddelen meegenomen. Geneesmiddelen/geneesmiddelgroepen worden in deze kolom alleen gespecificeerd wanneer zij tenminste 4x met het desbetreffende event waren geassocieerd

ziekenhuisopnames van 65-plussers als potentieel vermijdbaar hadden geclassificeerd (Tabel 50). Hieruit blijkt dat er regelmatig meer dan één reden bestond om de opname als potentieel vermijdbaar aan te merken.

Bij de helft van de redenen (283 = 50,7%) was onvoldoende rekening gehouden met de individuele kenmerken/bijzonderheden van de patiënt in kwestie (leeftijd, gewicht, ziektestadium, conditie, eerdere reactie op het geneesmiddel). Bij een derde van de redenen (189 = 33,9%) waren onvoldoende maatregelen genomen (zoals toevoeging van een beschermend geneesmiddel of het aanpassen van de medicatie n.a.v. eerdere klachten van de patiënt). Een achtste van de redenen (68 = 12,2%) betrof een combinatie van geneesmiddelen met dezelfde bijwerking (bijv. sederend, anticholinerg, obstiperend) of een ander ongewenste geneesmiddeleninteractie.

Tabel 50: Redenen van potentiële vermijdbaarheid in de leeftijdscategorie 65 jaar en ouder^{xxxviii}

Reden van potentiële vermijdbaarheid	Frequentie (n)	Cumulatief Percentage (%)
Geen rekening gehouden met leeftijd, gewicht of ziektestadium van patiënt bij de dosering, toedieningsweg of doseringsfrequentie van het geneesmiddel	171	30,6%
Onvoldoende maatregelen^{xxxix}	148	57,2%
Geneesmiddel ongeschikt voor conditie van patiënt	73	70,2%
Monitoring nodig maar niet uitgevoerd	41	77,6%
Sprake van dubbele bijwerking	40	84,8%
Eerdere allergische reactie of niet acceptabele bijwerking	39	91,8%
Niet acceptabele interactie van geneesmiddelen	28	96,8%
Overige	18	100,0%

6.2.2 HOE VERHOUDEN DEZE OORZAKEN ZICH TOT DE ONDERLIGGENDE OORZAKEN UIT HET AZ-RAPPORT?

In het AZ-onderzoek was een ongewenste geneesmiddelcombinatie de voornaamste reden (33%) voor de vermijdbaarheid van een geneesmiddel-gerelateerde ziekenhuisopname gevolgd door het niet toevoegen van een beschermend middel (14%) en een verkeerde dosering (14%). Een verkeerde dosering is vooral bij personen van 65 jaar en ouder de voornaamste oorzaak voor de potentiële vermijdbaarheid (31%). Onvoldoende maatregelen nemen zoals het niet toevoegen van een beschermend middel beslaat ook nu een groot gedeelte van de redenen voor vermijdbaarheid (39% bij 18-65 jaar en 27% bij 65 jaar en ouder). De reden 'ongewenste geneesmiddelcombinatie' die het meest in het AZ-onderzoek werd gezien, lijkt nu een kleinere rol te spelen (~5%). Qua de geneesmiddelen/ geneesmiddelgroepen die betrokken zijn bij de meeste potentieel vermijdbare ziekenhuisopnames is er geen groot verschil tussen dit onderzoek en het AZ-onderzoek. Zij komen geheel overeen met de belangrijkste redenen voor opname in het AZ-onderzoek⁶ en grotendeels met de samengevoegde HARM- en IPCI-resultaten (Tabel 1 in het HW-Rapport⁴).

^{xxxviii} De beoordelaars konden per ziekenhuisopname meer van één reden voor potentiële vermijdbaarheid opgeven

^{xxxix} Dit betrof bijvoorbeeld het ontbreken van een beschermend geneesmiddel (zoals een maagbeschermer bij middelen die je maag kunnen aantasten (NSAID/LDASA^{xxxix}) of een laxans bij opioïden).

6.3 MATE VAN OPVOLGING VAN HARM-WRESTLING AANBEVELINGEN

6.3.1 IN WELKE MATE ZIJN DE AANBEVELINGEN UIT HET HW-RAPPORT TUSSEN 2009 EN 2014 OPGEVOLGD?

Het HW-rapport bestaat uit 6 algemene aanbevelingen en 34 geneesmiddel-specifieke aanbevelingen. Van een aantal van deze geneesmiddel-specifieke aanbevelingen zijn indicatoren ontwikkeld die de mate van opvolging in kaart brengen. Dit betekent dat niet alle aanbevelingen gemonitord zijn in de huisartsen- en/of de apothekersdatabase.

HUISARTSEN

De mate van opvolging door huisartsen van 18 HARM-Wrestling aanbevelingen is in dit onderzoek met 57 indicatoren gemonitord. Bijna de helft (n=23) van deze indicatoren worden volgens de beoordelaars van dit onderzoek voldoende opgevolgd. Dertien indicatoren hebben nog een matig verbeteringspotentieel en 21 indicatoren hebben nog een groot verbeteringspotentieel na het laatste meetjaar (2014). In Tabellen 9-12 van dit rapport is terug te vinden welke (deel)aanbevelingen dit precies betreffen.

Naast het verdere verbeteringspotentieel is ook het verloop tussen 2009 en 2014 vastgesteld. Er bleven 50 indicatoren onveranderd, waarvan 20 beoordeeld waren met een groot verbeteringspotentieel. Dit betroffen voornamelijk aanbevelingen waarbij een labbepaling geadviseerd werd voor en/of na het starten van een bepaald middel. Zeven indicatoren lieten wel een verbetering zien tussen 2009 en 2014, waarvan drie nog een matig/groot verbeteringspotentieel hadden na het laatste meetjaar (zie Appendix 6 voor gedetailleerde resultaten uit de IPCI database).

Ook in NIVEL zorgregistraties (de huisartsendatabase van het NIVEL) is de mate van opvolging van een aantal HW-deelaanbevelingen gemeten. Hier kwamen nagenoeg dezelfde resultaten uit als gevonden in de IPCI database (Appendix 18).

APOTHEKERS

De mate van opvolging door apothekers van 12 HARM-Wrestling aanbevelingen is in dit onderzoek met 29 indicatoren gemonitord. 21 van deze indicatoren worden volgens de beoordelaars van dit onderzoek voldoende opgevolgd. 6 indicatoren hebben nog een matig verbeteringspotentieel en 2 apotheekindicatoren hebben nog een groot verbeteringspotentieel na het laatste meetjaar (2014).

Van de 29 indicatoren bleven 27 onveranderd in de mate van opvolging tussen 2009 en 2014. Hiervan hadden 19 een gering verbeteringspotentieel en konden derhalve ook niet verbeterd worden. 2 indicatoren lieten een verbetering zien, waarna een geringe verbeteringspotentieel aanwezig was. (zie Appendix 6 voor gedetailleerde resultaten uit de SFK database).

6.3.2 WELKE AANBEVELINGEN BETREFT DIT?

VERBETERINGEN

Er is geen verband te vinden tussen de aanbevelingen die tussen 2009 en 2014 verbeterd zijn in de mate van opvolging. Drie van de zeven indicatoren die een verbetering ondergingen betroffen de medicatieveiligheid bij gebruik van acetylsalicylzuur (aspirine) dat door zijn farmacologische werking het maag/darmstelsel kan beschadigen. HARM-Wrestling aanbeveling 15 adviseert bij het inzetten van dit middel bij risicopatiënten een maagbeschermer te starten om het risico op maag/darmschade te beperken. HW-aanbeveling 16b2 adviseert om deze maagbeschermer ook weer te stoppen indien het gebruik van acetylsalicylzuur gestaakt werd. Beide aanbevelingen lijken gedurende de onderzoeksperiode te zijn verbeterd en volgens de beoordelaars, die het verbeteringspotentieel beoordeelde, is er slechts een gering verbeteringspotentieel aanwezig aan het einde van de onderzoeksperiode (2014).

De mate van opvolging omtrent de medicatieveiligheid bij twee middelen gebruikt bij hartfalen (digoxine en sotalol) lijken ook verbeterd te zijn in dit onderzoek. Dit betreft in dit geval de aanbevelingen om de nierfunctie periodiek te controleren, aangezien beide middelen via de nier uitgescheiden worden. Echter, zelfs

na deze verbetering is er volgens de beoordelaars nog een matig/groot verbeteringspotentieel aanwezig aan het einde van de onderzoeksperiode (2014).

AANDACHTSPUNTEN

De aanbevelingen die volgens de beoordelaars nog onvoldoende werden opgevolgd in 2014 omvatten voornamelijk de medicatieveiligheid omtrent bloeddrukverlagende middelen (diuretica en RAS-remmers), psychofarmaca (benzodiazepines en antidepressiva) en corticosteroiden.

Bij het inzetten van bepaalde bloeddrukverlagende middelen, zoals diuretica en RAS-remmers, dient de elektrolytenhuishouding goed in de gaten gehouden te worden. Dit, omdat door het uitscheiden van water de bloeddruk wordt verlaagd, maar bepaalde elektrolyten hierdoor ook meer of juist minder het lichaam verlaten. De HARM-Wrestling aanbevelingen bevatten een aantal aanbevelingen waarin beschreven wordt wanneer deze labbepalingen van de nierfunctie en elektrolyten precies uitgevoerd moeten worden om de medicatieveiligheid te verbeteren. Echter, volgens de resultaten van dit onderzoek wordt dit nog in onvoldoende mate uitgevoerd.

In het HARM-Wrestling rapport worden een aantal aanbevelingen gedaan omtrent de begeleiding van de patiënt bij gebruik van psychofarmaca. Bij gebruik van een type slaapmiddel (benzodiazepines) dient er volgens de aanbevelingen tenminste 1 consult met de huisarts plaats te vinden om het gebruik te bespreken. Ook na het starten van een antidepressivum dient de arts de patiënt na 4-6 weken te spreken om het gebruik te herevalueren. Ook deze aanbevelingen worden volgens de beoordelaars van dit onderzoek nog onvoldoende opgevolgd.

Tenslotte is er ook een lage mate van opvolging te zien bij gebruik van corticosteroiden. Deze middelen kunnen de botten brozer maken. Het HARM-Wrestling rapport doet daarom een aantal aanbevelingen om de botten aan te sterken m.b.v. supplementen (calcium/vitamine D) en/of bisfosfonaten. Ook hier kan volgens de beoordelaars de mate van opvolging nog verbeterd worden.

6.3.3 TOT WELKE RESULTATEN HEBBEN DE OPGEVOLGDE AANBEVELINGEN GELEID?

Het effect van het opvolgen van een selectie HARM-Wrestling aanbevelingen is in dit onderzoek vastgesteld met een aantal cohortonderzoeken (zie Hoofdstuk 5). Door het opvolgen van de HW aanbevelingen zijn naar onze schatting voor de vier onderzochte aanbevelingen tot maximaal 4000 geneesmiddelgerelateerde voorkomen in 2015, belangrijk is dat een aantal aanbevelingen betrekking hebben op slechts kleine risicogroepen en daarom nooit heel veel impact zullen/kunnen hebben op populatie niveau. We konden ook uitrekenen hoeveel winst er nog te behalen is indien deze 7 HW-aanbevelingen volledig geïmplementeerd zouden worden. Dit bedraagt ongeveer 2472-3773 geneesmiddel-gerelateerde ziekenhuisopnames per jaar voor deze aanbevelingen (zie Tabel 51). Het is goed te realiseren dat deze aantallen slechts op 7 HW-aanbevelingen berusten, terwijl het HW-rapport uit 40 HW-aanbevelingen bestaat. Voor meer informatie over de specifieke cohorten en bijbehorende HW-aanbevelingen wordt verwezen naar Hoofdstuk 5 van dit rapport.

Tabel 51: Aantal potentieel vermijdbare en vermeden geneesmiddel-gerelateerde ziekenhuisopnames in 2015 in Nederland

Cohort	Aantal potentieel nog vermijdbare opnames in 2015 omdat HW aanbeveling niet wordt opgevolgd	Aantal potentieel vermeden opnames in 2015 door implementatie van de HW aanbevelingen
1	5 – 65	8 – 901
2	49 - 307	26 – 540
6	1 - 22	1 – 67
7	691 - 902	1203 – 1600

6.4 MATE VAN OPVOLGING VAN ACUTE ZIEKENHUISOPNAMES AANBEVELINGEN

6.4.1 IN WELKE MATE ZIJN DE AANBEVELINGEN UIT HET AZ-RAPPORT OPGEVOLGD?

In het AZ-rapport is een aantal aanbevelingen gedaan om de medicatieveiligheid omtrent geneesmiddel-gerelateerde ziekenhuisopnames te verbeteren. De aanbevelingen waren voornamelijk beleidsmatige aanbevelingen die niet met indicatoren gemonitord kunnen worden. Over het algemeen lijken de aanbevelingen gedaan in het AZ-rapport nog onvoldoende opgevolgd. Alle aanbevelingen gedaan in het AZ-rapport blijven om deze reden nog van kracht.

6.4.2 WELKE AANBEVELINGEN BETREFT DIT?

Ieder aanbeveling wordt hieronder besproken. Er wordt ook beschreven waarom deze aanbevelingen nog steeds van kracht zijn na de bevindingen van dit onderzoek.

AZ aanbeveling-01: *Niet of niet goed meetbare HARM-Wrestling aanbevelingen in de IPCI en SFK database dienen alsnog in kaart gebracht te worden m.b.v. gericht onderzoek.*

In dit VM-onderzoek is voor alle HW-aanbevelingen de mogelijkheid om nieuwe indicatoren te ontwerpen voor de aanbevelingen die eerder niet gemonitord zijn, herzien. Dit heeft geleid tot zeven nieuwe indicatoren die de mate van opvolging van vijf HW-aanbevelingen monitort. Dit resulteert in monitoring van meer dan de helft van de 34 geneesmiddel-specifieke HW-aanbevelingen. Opvolging van de overige 16 geneesmiddel-specifieke HW-aanbevelingen en 6 algemene HW-aanbevelingen is tot dusver niet gemonitord. De aanbeveling uit het AZ-onderzoek om de mate van opvolging van ook deze HW-aanbevelingen alsnog in kaart te brengen blijft om deze reden van kracht.

AZ aanbeveling-02: *Leg geen nadruk op HW-aanbevelingen waarbij de mogelijkheden tot verdere verbetering slechts gering zijn, maar leg vooral nadruk op de HW-aanbevelingen die nog wel kunnen worden verbeterd.*

Van de 8 indicatoren die in het AZ-onderzoek nog een groot verbeteringspotentieel hadden is tussen 2009 en 2014 slechts 1 verbeterd. Dit betreft het toevoegen van een maagbeschermer bij het gebruik van een antistollingsmiddel genaamd acetylsalicylzuur dat maagschade kan veroorzaken. De overige zeven aanbevelingen die nog een groot verbeteringspotentieel hadden, zijn tussen 2009 en 2014 niet verbeterd. Ook in dit onderzoek zijn er 20 indicatoren die een groot verbeteringspotentieel hebben volgens de beoordelaars. De AZ-aanbevelingen om juist de nadruk te leggen op deze indicatoren met een groot verbeteringspotentieel blijft daarom ook nu van kracht.

AZ aanbeveling-03: *Verspreiding van HW informatie onder huidige en toekomstige zorgprofessionals via papier en elektronische media, via artikelen in vakbladen, via werkmaterialen voor het farmacotherapieoverleg, via academisch en postacademisch onderwijs, via een of meer Landelijke Eerstelijns Samenwerkings Afspraken (LESA's) of Landelijke Transmurale Afspraken (LTA's), etc. is aan te raden.*

In het RIVM briefrapport uit 2012 is een inventarisatie beschreven van de initiatieven die genomen zijn omtrent medicatieveiligheid in relatie tot de HW-aanbevelingen²⁸. Op basis van de algemene aanbevelingen uit het HW-rapport hebben huisartsen en apothekers protocollen, toolkits en beroepsrichtlijnen gemaakt. Daarnaast zijn indicatoren en medisch-farmaceutische beslisregels (MFBs) 'clinical rules' ontwikkeld. De apothekers vragen sinds 2008 jaarlijks onder openbare en poliklinische apothekers en sinds 2011 voor alle apotheekhoudende (ook ziekenhuisapothekers en apotheekhoudende huisartsen) jaarlijks kwaliteitsindicatoren uit. Hiervan waren tussen de 8 en 12 indicatoren gebaseerd op de HARM-Wrestling aanbevelingen²⁹. Deze indicatoren zijn gevalideerd³⁰. De KNMP heeft voor openbare apothekers in samenwerking met de SFK webrapportages ontwikkeld. Hiermee kan iedere apotheker voor meer dan 50 aandachtspunten de patiënten opsporen, die o.a. volgens de HARM-Wrestling criteria suboptimaal behandeld worden en voor een verbetering voor hun farmacotherapie in aanmerking komen³¹.

Voor een medicatiebewaking vóór het afleveren van suboptimale medicatie zijn sinds 2011 mede gebaseerd op de HARM-Wrestling aanbevelingen MFBs ontwikkeld door de KNMP en verschillende apotheekketens en -formules. Hiermee worden de HW-aanbevelingen geautomatiseerd in de Apotheekinformatiesystemen, waarbij er meldingen gegenereerd worden indien een aanbeveling niet wordt opgevolgd. Sinds 2014 worden deze in software applicaties geïmplementeerd. De in 2015 opgezette

landelijke stuurgroep MFBs zorgt nu voor uniforme criteria van deze MFBs. Op dit moment heeft de meerderheid van de openbare apotheken meer dan 10 MFBs geïmplementeerd³².

Sinds 2010 wordt een hoger score op indicatoren meegenomen in contracten tussen apothekers en zorgverzekeraars. Sinds 2014 wordt tevens de implementatie van MFBs door zorgverzekeraars gecontracteerd. Op deze manier is onder apothekers veel aandacht voor het opvolgen van de HW aanbevelingen.

Ondanks bovenstaande ontwikkelingen lijkt de implementatie in de klinische setting nog onvoldoende om een daling in het aantal geneesmiddel-gerelateerde ziekenhuisopnames en/of een verbetering in de mate van opvolging van de HARM-Wrestling aanbevelingen te bewerkstelligen. Het verder ontwikkelen van kwaliteitsindicatoren in de huisartsenpraktijken en apotheken blijft daarom aanbevolen, waarbij controle door bijvoorbeeld zorgverzekeraars een sturende functie kan hebben.

AZ aanbeveling-04: *Breder toegankelijk maken van de reden van voorschrijven en laboratoriumgegevens voor de apotheker is aan te raden.*

Sinds januari 2012 delen artsen bij bepaalde geneesmiddelen de 'reden van voorschrijven' met apothekers. Per 1 augustus 2013 zijn artsen wettelijk verplicht om bij bepaalde geneesmiddelen de reden van voorschrijven op het recept te vermelden⁶². Dit betreft 23 geneesmiddelen met meerdere indicaties in uiteenlopende doseringen én een smalle therapeutische breedte of risico op ernstige bijwerkingen. Echter, geen van deze middelen worden beschreven in het HARM-Wrestling aanbevelingen en lijken een (grote) rol te spelen in geneesmiddel-gerelateerde ziekenhuisopnames. De reden van voorschrijven is vooral van belang bij bv. doseringscontroles die uitgevoerd kunnen en moeten worden door de apotheker. Maar ook voor het goed documenteren van de contra-indicaties in het apothekersinformatiesysteem is deze informatie nodig. Dit, zodat wanneer een middel gestart wordt (door dezelfde voorschrijver, maar ook door een andere voorschrijver) er een automatisch gegenereerde signaal uit het systeem komt. Hierdoor zijn apothekers en apothekersassistenten op tijd gewaarschuwd en kunnen zij een potentieel schadelijk middel onderscheppen of aanpassen.

Verbreiding van de wet omtrent het delen van indicaties door de arts met de apotheker wordt aangeraden zodat apothekers de benodigde controles en interventies adequaat en tijdig kunnen uitvoeren.

Apothekers hebben tegenwoordig ook het recht op inzage in diverse laboratoriumwaarden van de patiënt, zoals creatinine, natrium, kalium en PT-INR ten behoeve van medicatiebewaking en patiëntveiligheid. Hiervoor heeft de apotheker echter altijd de toestemming nodig van de patiënt en dient de apotheker dit zelf actief bij de huisarts of laboratorium op te vragen. Ook zijn artsen verplicht om een afwijkende nierfunctie (MDRD/eGFR) actief aan de apotheker te verstrekken. Echter, ook niet-afwijkende nierfuncties zijn van belang voor een adequate medicatiebewaking in de apotheek.

Recent onderzoek naar uitwisseling van de nierfunctie tussen huisartsen en apothekers heeft uitgewezen dat actuele nierfunctiegegevens vaak nog onbekend zijn in de apotheek⁶³. Slechts van 14.5% van de 1632 hoog risicopatiënten geïnccludeerd in dit onderzoek was een nierfunctie in eerste instantie in de apotheek beschikbaar. Na opvragen bij de huisarts was van 72% een recente nierfunctiewaarde beschikbaar gesteld door de huisarts. Hiervan had 18% een verminderde nierfunctie (MDRD < 50 ml/min). Handhaving van de wettelijke verplichting om afwijkende laboratoriumgegevens door te geven aan de apotheek wordt derhalve aanbevolen.

Handhaving van de wettelijke verplichting om laboratoriumgegevens door te geven aan de apotheek zou veel beter geïmplementeerd moeten worden, bij deze HW aanbevelingen is er nog grote ruimte voor verbetering en ook in het verdiepende onderzoek blijkt dat het niet goed gaat.

AZ aanbeveling-06: *Het lijkt niet nodig ieder jaar een uitgebreide handmatige correctie op de bruto prevalentie van geneesmiddel-gerelateerde ziekenhuisopnames te herhalen. In plaats hiervan moet ieder jaar opnieuw worden afgewogen hoe zinvol een dergelijke correctie lijkt te zijn. Een herhaling van het AZ-onderzoek dient dan ook niet eerder dan 2013 of 2014 plaats te vinden.*

Dit is de eerste herhaling sinds het AZ-onderzoek en is volgens de aanbeveling uitgevoerd nadat er voldoende tijd verstreken is om een eventueel meetbare effect van het opvolgen van de HARM-Wrestling aanbevelingen te kunnen meten. Er was daarom ook gekozen om in dit onderzoek vier in

plaats van twee (zoals in het AZ-onderzoek) jaar te onderzoeken. Echter, een positief effect op het aantal geneesmiddel-gerelateerde ziekenhuisopnames van het opvolgen van de HARM-Wrestling aanbevelingen is niet bewerkstelligd. Echter, het is ook niet verslechterd.

De aanbeveling uit het AZ-rapport om niet ieder jaar een correctie van de bruto prevalentie te bepalen blijft van kracht. Het jaarlijks bepalen van de bruto prevalentie (zonder correctie) is echter wel aan te raden. Op deze manier kan de trend over de jaren worden vastgesteld en kan er worden afgewogen wanneer een dergelijke correctie het meest van belang kan zijn.

6.4.3 TOT WELKE RESULTATEN HEBBEN DE OPGEVOLGDE AANBEVELINGEN GELEID?

De aanbevelingen gedaan in het AZ-rapport lijken nog onvoldoende opgevolgd te zijn om te hebben geleid tot specifieke resultaten. Van een aantal HW-aanbevelingen zijn in dit onderzoek nieuwe indicatoren ontwikkeld. Ook lijken van de algemene aanbevelingen en een selectie geneesmiddel-specifieke aanbevelingen meerdere initiatieven te zijn genomen om de medicatieveiligheid te verbeteren²⁸. Invloeden op de medicatieveiligheid van deze initiatieven dienen nog vastgesteld te worden.

6.5 NIEUWE AANBEVELINGEN TER BEVORDERING VAN DE MEDICATIEVEILIGHEID

6.5.1 KUNNEN ER ANDERE AANBEVELINGEN WORDEN GEDAAN OM DE MEDICATIEVEILIGHEID VERDER TE BEVORDEREN?

In dit rapport is aan het einde van ieder deelonderzoek (Hoofdstukken 2 t/m 5) een aantal aanbevelingen opgesteld op basis van de bevindingen van dat onderzoek. Deze worden hieronder allen beschreven. Voor meer achtergrond en informatie over de aanbevelingen wordt verwezen naar de diverse hoofdstukken.

Aanbeveling VM-01

De overheid, organisaties van zorgverleners en zorgverzekeraars moeten bevorderen dat zorggegevens die volgens dit VM-Rapport nodig zijn om te beoordelen of een patiënt een verhoogd risico loopt op een geneesmiddel-gerelateerde ziekenhuisopname systematischer in de praktijk worden verzameld, vastgelegd, toegepast en gedeeld met de andere zorgverleners die rechtstreeks bij de farmacotherapie van de patiënt in kwestie zijn betrokken. Het verdient aanbeveling om hiervoor een multidisciplinaire werkgroep in te stellen.

Aanbeveling VM-01 geldt in het bijzonder voor:

- De reden om een therapie met meer dan één ontstollingsmiddel te initiëren.
- De reden om een therapie voor doseringscontrole.
- De laboratoriumuitslagen m.b.t. nierfunctie en elektrolytconcentraties (kalium en natrium) van potentiële risicopatiënten.

Aanbeveling VM-02

De overheid, organisaties van zorgverleners en zorgverzekeraars moeten eveneens bevorderen dat de zorggegevens zoals bedoeld in Aanbeveling VM-01 in geanonimiseerde vorm worden doorgegeven t.b.v. bestaande gegevensverzamelingen inzake het handelen van artsen en apothekers die extramurale zorg verlenen (zoals IPCI en SFK).

Aanbeveling VM-03

De overheid moet een overleggroep inrichten over de verdere verbetering van de medicatieveiligheid op de (middel)lange termijn.

Aanbeveling VM-04

De overheid en/of zorgverzekeraars moeten nader onderzoek laten doen naar de implementatie en effectiviteit van de "Handreiking Verantwoordelijkheidsverdeling bij samenwerking in de zorg" die de KNMG in 2010 heeft uitgebracht.

Aanbeveling VM-05

Overheid, zorgverleners en zorgverzekeraars moeten actief bevorderen dat de lay-out van ontslagbrieven wordt aangepast, zodat de belangrijkste bevindingen van de specialist in een zogenaamde black box aan het begin worden weergegeven.

Aanbeveling VM-06

De algemene aanbeveling om voldoende aandacht te geven aan patiënten met een beduidend risico op een geneesmiddel-gerelateerde ziekenhuisopname geldt in het bijzonder wanneer er meer dan één reden is waarom zij dit risico lopen.

Aanbeveling VM-07

Een behandeling met een of meer risicovolle geneesmiddelen moet voldoende worden afgestemd op de kenmerken en bijzonderheden van de individuele patiënt (leeftijd, gewicht, ziektestadium, conditie, eerdere reactie op het geneesmiddel, contra-indicatie, interactie met een gelijktijdig gebruikt ander geneesmiddel). Voor zover dit nog onvoldoende aan bod komt in de opleiding en nascholing van artsen en apothekers alsook in de computerprogramma's die hun dagelijkse praktijk ondersteunen (medicatiebewaking, medisch-farmaceutische beslis-regels, hulpmiddelen voor voorlichting aan en communicatie met de patiënt) dient dit alsnog te worden verbeterd.

Aanbeveling VM-08

De Harmwrestling (HW)-aanbevelingen zijn een flink aantal jaren geleden geformuleerd. Het verdient daarom aanbeveling om aan de hand van de nadien verschenen wetenschappelijke en professionele literatuur te toetsen of de oorspronkelijke aanbevelingen inmiddels moeten worden bijgesteld.

Aanbeveling VM-09

Het verdient aanbeveling om te (laten) onderzoeken in hoeverre het beschikbare instrumentarium voor de preventie van valincidenten bij ouderen in de praktijk wordt toegepast en om de verdere implementatie daarvan zo nodig te stimuleren.

Aanbeveling VM-10

Het verdient aanbeveling om patiënten met een beduidend risico op elektrolytstoornissen/nierinsufficiëntie, duizeligheid/ collaps/hypotensie/syncope zorgvuldig te monitoren, zeker wanneer bijkomende omstandigheden (braken, diarree, gastro-enteritis, dehydratie) daartoe aanleiding geven. Bij potentiële risicopatiënten moeten de laboratoriumuitslagen m.b.t. nierfunctie en elektrolytconcentraties (kalium, natrium) systematisch worden verzameld, vastgelegd, toegepast en gedeeld met de andere zorgverleners die rechtstreeks bij de farmacotherapie van de patiënt in kwestie zijn betrokken (vgl. aanbevelingen VM-01 en VM-02 hierboven). Voor zover dit nog nodig mocht zijn, moeten hiervoor medisch-farmaceutische beslisregels worden ontwikkeld en/of geïmplementeerd.

Aanbeveling VM-11

Het verdient aanbeveling om bij patiënten met een beduidend risico op gastro-intestinale complicaties (t.g.v. ontstollingsmiddelen en/of NSAIDs), fracturen (t.g.v. corticosteroïden) of ileus/obstipatie (t.g.v. opioïden) zo mogelijk een beschermend geneesmiddel toe te voegen. Voor zover dit nodig mocht zijn, moeten de medisch-farmaceutische beslisregels die hiervoor zijn ontwikkeld verder worden geïmplementeerd.

Aanbeveling VM-12

De algemene aanbeveling om ontstollingsmiddelen zoveel mogelijk op strikte indicatiestelling voor te schrijven en af te leveren, wanneer zij een beduidend risico geven op gastro-intestinale complicaties of bloedingen buiten het maag-darmkanaal geldt in het bijzonder voor combinaties van verschillende ontstollingsmiddelen (vgl. aanbeveling 7 in het oorspronkelijke HW-rapport). Voor zover dit nog nodig is, moet de medisch-farmaceutische beslisregel die hiervoor is ontwikkeld verder worden geïmplementeerd^{x1}.

^{x1} Een beslisregel hiervoor wordt al gebruikt door bepaalde apotheekketens en apotheekformules.

Aanbeveling VM-13

Het verdient aanbeveling dat overheid, zorgverleners en/of zorgverzekeraars een actieplan (laten) opstellen en uitvoeren om het optreden van gebruikersproblemen bij patiënten die worden behandeld met een insuline en/of sulfonylureumderivaat terug te dringen. Voor zover nodig moet vooraf nader onderzoek plaatsvinden naar de belangrijkste risicofactoren die kunnen leiden tot gebruikersproblemen en de daaruit voortvloeiende ontregelingen van de diabetescontrole.

Aanbeveling VM-14

Wanneer individuele zorgverleners welbewust afwijken van bestaande HW-aanbevelingen moet de reden daarvan worden vastgelegd en gedeeld met de andere zorgverleners die rechtstreeks bij de farmacotherapie van de patiënt in kwestie zijn betrokken. Het bevorderen van zulke vastleggingen kan voorschrijvers meer bewust maken van de risico's die bepaalde geneesmiddelen met zich meebrengen.

Aanbeveling VM-15

Nader wetenschappelijk onderzoek naar en (post)academisch onderwijs in de mogelijkheden en grenzen van *deprescribing* bij kwetsbare oudere geneesmiddelgebruikers moeten krachtig worden gestimuleerd. Dit geldt in het bijzonder voor de toepassing van antihypertensiva bij kwetsbare oudere geneesmiddelgebruikers.

Aanbeveling VM-16

Bij zorgverleners dient herhaaldelijk aandacht gevraagd te worden voor een select aantal aanbevelingen waar verbetering mogelijk is.

Aanbeveling VM-17

Sommige HARM-Wrestling aanbevelingen beter laten aansluiten op de praktijk (bijv. een laboratoriumtest niet zozeer voor de start van een therapie laten bepalen maar op de dag waarop het eerste recept wordt voorgeschreven)

Aanbeveling VM-18

Ondersteunende tools dienen ontwikkeld te worden om de communicatie tussen huisarts en patiënten te verbeteren, zoals patiënteninformatie over obstipatie bij opioïde gebruik.

Aanbeveling VM-19

Het is aan te bevelen om huisartsen bij te scholen op aanbevelingen die niet goed bekend zijn of niet goed worden nageleefd (zoals laxans bij opioïden).

Aanbeveling VM-20

Waar mogelijk dient ondersteuning vanuit het huisartsinformatiesysteem gerealiseerd te worden, bijvoorbeeld voor het voorschrijven van een laxans bij de start van een opioïde maar ook voor het aanvragen van laboratoriumtesten bij risicopatiënten.

Aanbeveling VM-21

De uitwisseling van uitslagen van laboratoriumtesten tussen huisarts en apotheker dient te worden bevorderd, door verbetering van de koppeling tussen huisarts- en apothekerinformatiesystemen.

Aanbeveling VM-22

Openbare apothekers die goed met de naburige huisartsen samenwerken en al een goede onderlinge uitwisseling van resultaten van laboratoriumbepalingen hebben, moeten de mogelijkheid krijgen om laboratoriumbepalingen aan te vragen (die door de zorgverzekeraars worden vergoed).

Aanbeveling VM-23

Waar mogelijk goede afspraken tussen apothekers en artsen te maken, met name voor aanbevelingen waar een tweede medicijn moet worden toegevoegd (zoals maagbescherming bij NSAIDs en laxans bij opioïden).

Aanbeveling VM-24

Cohort onderzoek maakt het mogelijk om direct te schatten wat de impact is van het volgen van HW aanbevelingen op het voorkomen van geneesmiddel gerelateerde ziekenhuis opnames. Dit is een belangrijke toevoeging aan het arsenaal van methoden dat is gebruikt om het probleem van geneesmiddel gerelateerde ziekenhuisopnames in kaart te brengen en zou in de toekomst voor alle aanbevelingen moeten worden uitgevoerd

Aanbeveling VM-25

Het 'beschermende' effect van laboratorium bepalingen is niet duidelijk te schatten en het verdient aanbeveling dat de HW aanbevelingen beter vermelden welke acties zouden moeten volgen bij een afwijkende laboratorium waarde.

Aanbeveling VM-26

Het verdient aanbeveling om de focus op interventies te leggen bij de groepen waar de meeste absolute winst is te behalen, het cohort onderzoek laat dit zien. Van de geselecteerde groepen die werden onderzocht in hoofdstuk 5 blijkt dat de meeste winst te halen is bij opioïden en het toevoegen van laxantia en bij NSAIDs en het toevoegen van maagbeschermers.

6.5.2 TOT WIE ZIJN DEZE AANBEVELINGEN GERICHT?

Het merendeel van de gemaakte aanbevelingen in dit rapport betreffen verdere automatisering van de medicatiebewaking en verwerken van aanbevelingen in het huisartsen en/of apothekersinformatiesystemen. Hiervoor dienen de verschillende besturingssystemen geüpdatet te worden, zodat zij niet alleen de benodigde informatie kunnen verwerken, maar ook onderling met elkaar kunnen delen.

Een aantal aanbevelingen heeft betrekking op wettelijke aspecten omtrent de medicatieveiligheid. Voorbeelden hiervan zijn het delen van indicaties en labwaardes tussen artsen en apothekers.

6.6 MAAGZUURREMMERS

6.6.1 IN WELKE MATE ZIJN AANBEVELINGEN UIT VOORGAANDE ONDERZOEKEN IN RELATIE TOT NIET-GEBRUIK VAN MAAGZUURREMMERS OPGEVOLGD?

HW-aanbevelingen 14 en 15 adviseren beiden te starten met een maagbeschermer bij gebruik van respectievelijk een NSAID en een bloedverdunner genaamd acetylsalicylzuur in lage doseringen (LDASA).

HW-AANBEVELING 14: MAAGBESCHERMER BIJ NSAID GEBRUIK

Volgens onze resultaten schrijft 95% van de huisartsen bij tenminste 59% van zijn patiënten een maagbeschermer voor bij het voorschrijven van een NSAID in 2014 (Appendix 6, VM-indicator 14b). Volgens de beoordelende huisartsen is hier nog een matige mogelijkheid tot verdere verbetering van de mate van opvolging. Als we kijken naar de apothekers (SFK) database zien we de mate waarin er daadwerkelijk een maagbeschermer is meegegeven aan de patiënt in de apotheek. Hieruit blijkt dat 95% van de apotheken aan tenminste 56% van de patiënten daadwerkelijk een maagbeschermer meegeeft bij een NSAID (Appendix 6, VM-indicator 14b). Tussen 2009 en 2014 heeft er geen verbetering plaatsgevonden in de mate van opvolging door huisartsen en apothekers. Er zijn voldoende initiatieven genomen om deze aanbeveling op te volgen zo blijkt uit het RIVM rapport (2012)²⁸.

HW-AANBEVELING 15: MAAGBESCHERMER BIJ LDASA GEBRUIK

Tussen 2009 en 2014 is een duidelijk stijging te zien in het gebruik van maagbeschermers bij LDASA gebruik. In 2009 schreef 95% van de huisartsen bij tenminste 35% van zijn patiënten een maagbeschermer voor bij LDASA en in 2014 deden zij dit bij tenminste 57%. Deze stijging is ook te zien in de apothekers (SFK) database waarbij in 2009 95% van de apotheken aan tenminste 42% van zijn patiënten een maagbeschermer meegaf bij LDASA en in 2014 deden zij dit bij 60%. Zowel de beoordelende huisartsen als de beoordelende apothekers hebben de mogelijkheid tot verdere verbetering geschat op gering. Naar hun mening wordt deze HW-aanbeveling voldoende opgevolgd. Ook voor deze aanbeveling zijn voldoende initiatieven genomen om de mate van opvolging te doen toenemen²⁸. Ook hier lijkt verdere implementatie in richtlijnen van deze HW-aanbevelingen volgens de werkgroep niet nodig.

Een kanttekening bij beide aanbevelingen is dat een maagbeschermer ook gekocht kan worden in de apotheek en drogisterij. Deze gegevens zijn niet vastgelegd in de huisartsen en apothekers informatie systemen. Bovenstaande resultaten kunnen dus een onderschatting zijn van de werkelijkheid.

6.6.2 HEEFT DIT GELEID TOT TOE-/AFNAME VAN POTENTIEEL VERMIJD BARE ZIEKENHUISOPNAMES M.B.T. MAAGZUURREMMERS TUSSEN 2010 EN 2014?

In Figuur 20 is zowel de bruto prevalentie als de netto prevalentie weergegeven van het aantal geneesmiddel-gerelateerde ziekenhuisopnames ten gevolge van een maagbloeding/zweer veroorzaakt door een NSAID of LDASA. Er is een significante daling te zien in de bruto prevalentie van mogelijk geneesmiddel-gerelateerde ziekenhuisopnames ten gevolge van een maagbloeding/zweer bij NSAID-gebruik. Ook bij LDASA gebruik is een lichte daling merkbaar. Of deze daling een direct gevolg is van de extra aandacht voor de implementatie van het gebruik van maagbeschermers bij LDASA/NSAIDs is hiermee niet bewezen. Ook maatregelen om NSAIDs minder (vaak) in te zetten kunnen hier een bijdrage aan hebben geleverd. Desalniettemin is een daling van het aantal ziekenhuisopnames bij gebruik van LDASA/NSAIDs een positieve ontwikkeling.

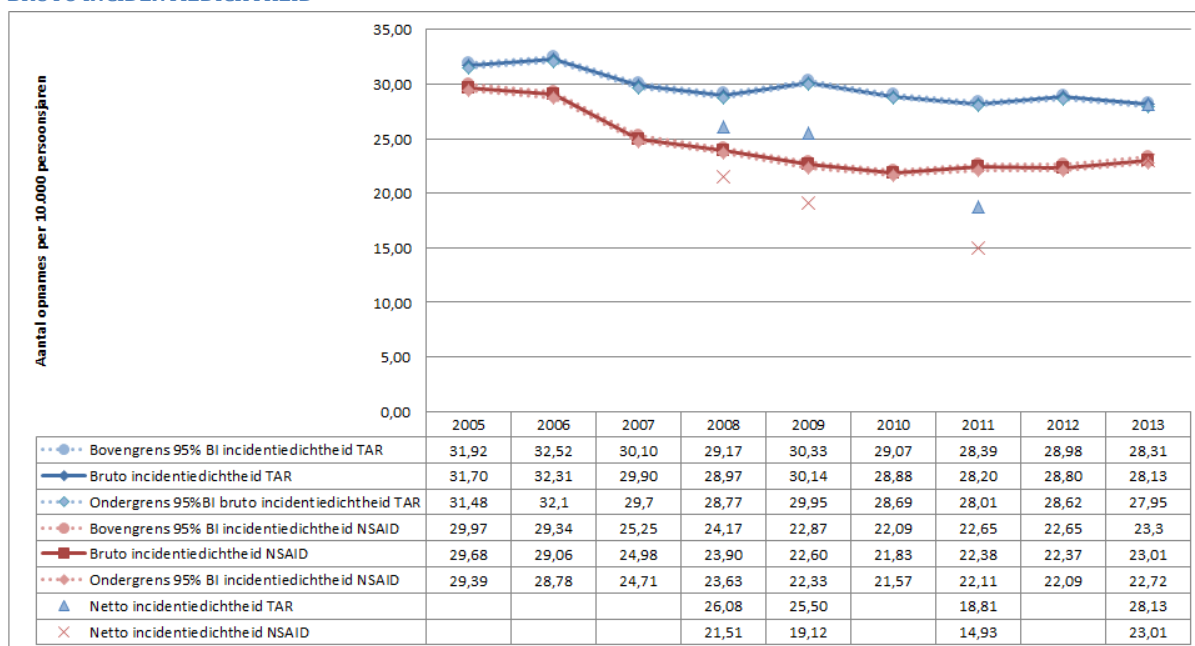
BRUTO PREVALENTIE



Figuur 20: Bruto prevalentie van GI-bloedingen/klachten mogelijk veroorzaakt door een NSAID/ LDASA met het 95% betrouwbaarheidsinterval (BI).

Naast de prevalentie is ook de incidentiedichtheid bepaald (Figuur 21). Dit geeft de incidentie aan per 10.000 persoonsjaren. Ook hierin is een daling merkbaar. Dit is de incidentie tijdens gebruik van het middel (LDASA/NSAID). Het minder inzetten van NSAIDs of LDASA heeft geen invloed op deze waarden. Dit lijkt wel een directe gevolg van verbeterde medicatieveiligheid, zoals o.a. het toevoegen van een maagbeschermer, rondom NSAID of LDASA gebruik.

BRUTO INCIDENTIEDICHTHEID



Figuur 21: Bruto incidentiedichtheid van GI-bloedingen/klachten mogelijk veroorzaakt door een NSAID/LDASA met het 95% betrouwbaarheidsinterval (BI).

6.6.3 REDENEN VOOR HET NIET OPVOLGEN VAN EEN OF MEERDERE AANBEVELINGEN M.B.T. MAAGZUURREMMERS

Een grote verscheidenheid aan redenen voor het niet opvolgen kwam naar voren in het verdiepingsonderzoek naar het gebruik van maagzuurremmers bij NSAIDs. Behandeling op maat speelt hierin volgens de huisartsen een duidelijke rol. Bij voorschrijven van maagbescherming bij NSAIDs bij 70-plussers geven huisartsen bijvoorbeeld soms aan geen medische noodzaak hiervoor te zien als iemand net 70 jaar is geworden, maar verder gezond is. Patiëntkenmerken en de wil van de patiënt worden door huisartsen als belangrijke reden gegeven bij het volgen van voorschrijfaanbevelingen. Uit eerder onderzoek naar het volgen van richtlijnen bleek dan ook dat een groot deel van variatie tussen huisartsen te verklaren is door verschillen tussen patiënten¹⁸. Huisartsen bepalen met de patiënt wat de beste behandeling is. Dit past binnen de Wet op de Geneeskundige Behandeloovereenkomst (WGBo) en binnen de huidige trends van het leveren van zorg op maat aan patiënten, zoals ook opgenomen in de toekomstvisies huisartsenzorg en farmaceutische zorg^{19, 20}. Zorg op maat kan dus betekenen dat weloverwogen door een patiënt afgezien wordt van een behandeling die conform de richtlijn/aanbeveling is. Echter, voor een goede beslissing moet de patiënt goed geïnformeerd worden over de voor- en nadelen van een behandeling. De arts moet op zijn beurt weer voldoende van de patiënt weten om de juiste informatie aan de patiënt te kunnen verstrekken. Dit maakt zorg op maat afhankelijk van een goede communicatie tussen arts en patiënt. Het niet opvolgen van een aanbeveling omdat de patiënt niet wil, kan derhalve het gevolg zijn van een niet-optimale communicatie. *Ondersteunende tools voor huisartsen en patiënten, zoals keuzehulpjes komen wellicht de implementatie van aanbevelingen ten goede.*

Een andere reden waarom patiënten volgens sommige huisartsen niet altijd medicatie willen, is vanwege de kosten die hieraan verbonden zijn. Dit onderzoek geeft geen zicht op hoe vaak kosten een rol spelen. Uit eerder onderzoek van het NIVEL bleek dat zo'n drie procent van de mensen wel eens afziet van een doktersconsult vanwege financiële redenen²¹.

REFERENTIES

1. Mosis G, Dieleman JP, Stricker B, van der Lei J, Sturkenboom MC. A randomized database study in general practice yielded quality data but patient recruitment in routine consultation was not practical. *J Clin Epidemiol.* 2006;59(5):497-502.
2. Van den Bemt PM, Egberts AC, Leendertse AJ. Hospital Admissions Related to Medication (HARM). Een prospectief, multicenter onderzoek naar geneesmiddel gerelateerde ziekenhuisopnames. 2006.
3. Leendertse AJ, Egberts AC, Stoker LJ, van den Bemt PM, Group HS. Frequency of and risk factors for preventable medication-related hospital admissions in the Netherlands. *Arch Intern Med.* 2008;168(17):1890-6.
4. Anoniem. HARM-WRESTLING: een voorstel van de Expertgroep Medicatieveiligheid m.b.t. concrete interventies die de extramurale medicatieveiligheid op korte termijn kunnen verbeteren. . 2009.
5. Warle-van Herwaarden MF, Kramers C, Sturkenboom MC, van den Bemt PM, De Smet PA, Dutch H-WTF. Targeting outpatient drug safety: recommendations of the Dutch HARM-Wrestling Task Force. *Drug Saf.* 2012;35(3):245-59.
6. Anoniem. Het kan nog steeds beter: Acute ziekenhuisopnamen die mogelijk zijn gerelateerd aan geneesmiddelbijwerkingen. 2012.
7. Warle-van Herwaarden MF, Valkhoff VE, Herings RM, Engelkes M, van Blijderveen JC, Rodenburg EM, et al. Quick assessment of drug-related admissions over time (QUADRAT study). *Pharmacoepidemiol Drug Saf.* 2015;24(5):495-503.
8. (KNMG) KNMtdG. <https://www.knmg.nl/advies-richtlijnen/dossiers/verantwoordelijkheidsverdeling.htm>. 2016.
9. Gezondheidsraad DH. Ouderdom komt met gebreken: geneeskunde en zorg bij ouderen met multimorbiditeit. 2008.
10. Sturkenboom MC, dieleman JP. Ziekenhuisopnames door bijwerkingen van geneesmiddelen - een inventarisatie 2006.
11. By the American Geriatrics Society Beers Criteria Update Expert P. American Geriatrics Society 2015 Updated Beers Criteria for Potentially Inappropriate Medication Use in Older Adults. *J Am Geriatr Soc.* 2015;63(11):2227-46.
12. Ruwald MH, Hansen ML, Lamberts M, Hansen CM, Hojgaard MV, Kober L, et al. The relation between age, sex, comorbidity, and pharmacotherapy and the risk of syncope: a Danish nationwide study. *Europace.* 2012;14(10):1506-14.
13. Holmes HM, Min LC, Yee M, Varadhan R, Basran J, Dale W, et al. Rationalizing prescribing for older patients with multimorbidity: considering time to benefit. *Drugs Aging.* 2013;30(9):655-66.
14. Scott IA, Hilmer SN, Reeve E, Potter K, Le Couteur D, Rigby D, et al. Reducing inappropriate polypharmacy: the process of deprescribing. *JAMA Intern Med.* 2015;175(5):827-34.
15. Geriatrie NVvK. Richtlijn Preventie van valincidenten bij ouderen. 2004.
16. Vilans. <http://www.zorgvoorbeter.nl/ouderenzorg/valpreventie-richtlijnen.html>. 2016.
17. van Roosmalen MS, Braspenning JC, De Smet PA, Grol RP. Antibiotic prescribing in primary care: first choice and restrictive prescribing are two different traits. *Qual Saf Health Care.* 2007;16(2):105-9.
18. van Dijk L, de Jong JD, Westert GP, de Bakker DH. Variation in formulary adherence in general practice over time (2003-2007). *Fam Pract.* 2011;28(6):624-31.
19. KNMP. Uitwerkingen Toekomstvisie Farmaceutische Patiëntenzorg 2020. Den Haag: KNMP, 2014.
20. LHV Ne. Toekomstvisie huisartsenzorg. Modernisering naar menselijke maat. Huisartsenzorg in 2022. . Utrecht: LHV en NHG, 2012.

21. van Esch TEM BA, van Dijk C, Groenewegen PP, de Jong JD. Inzicht in zorgmijden: aard, omvang, redenen en achtergrondkenmerken. Utrecht: NIVEL, 2015.
22. Klein U, Klein M, Sturm H, Rothenbuhler M, Huber R, Stucki P, et al. The frequency of adverse drug reactions as dependent upon age, sex and duration of hospitalization. *Int J Clin Pharmacol Biopharm.* 1976;13(3):187-95.
23. de Bruijne MC, Zegers M, Hoonhout LHF, Wagner C. Onbedoelde schade in Nederlandse ziekenhuizen. Dossieronderzoek van ziekenhuisopnames in 2004. 2007.
24. Langelaan Mea. Monitor Zorggerelateerde Schade 2011/2012 Dossieronderzoek in Nederlandse ziekenhuizen. 2011/2012.
25. Beijer HJ, de Blaey CJ. Hospitalisations caused by adverse drug reactions (ADR): a meta-analysis of observational studies. *Pharm World Sci.* 2002;24(2):46-54.
26. van der Hooft CS, Dieleman JP, Siemes C, Aarnoudse AJ, Verhamme KM, Stricker BH, et al. Adverse drug reaction-related hospitalisations: a population-based cohort study. *Pharmacoepidemiol Drug Saf.* 2008;17(4):365-71.
27. Klink A, Bussemaker J. Overzicht en tijdpad patiëntveiligheid. Brief aan de Voorzitter van de Tweede Kamer der Staten-Generaal. 2007.
28. Lambooy MS MC, Limburg LCM, Weda M. Inventarisatie initiatieven medicatieveiligheid : Relatie met HARM-WRESTLING aanbevelingen. . RIVM rapport 360200001. 2012.
29. Teichert M, Schoenmakers T, Kylstra N, Mosk B, Bouvy ML, van de Vaart F, et al. Quality indicators for pharmaceutical care: a comprehensive set with national scores for Dutch community pharmacies. *International journal of clinical pharmacy.* 2016;38(4):870-9.
30. Schoenmakers TW, Teichert M, Braspenning J, Vunderink L, De Smet PA, Wensing M. Evaluation of quality indicators for Dutch community pharmacies using a comprehensive assessment framework. *Journal of managed care & specialty pharmacy.* 2015;21(2):144-52.
31. Kengetallen SF. Aandachtspunt 'overbodig ICS gebruik bij COPD' komt het vaakst voor. *Pharmaceutisch Weekblad.* 2016;44.
32. KNMP. Meerderheid apotheken handelt meer dan tien verschillende MFB's af. *Pharmaceutisch Weekblad.* 2016;38.
33. Van de Steeg L, Langelaan M, Ijkema R, Wagner C. The effect of a complementary e-learning course on implementation of a quality improvement project regarding care for elderly patients: a stepped wedge trial. *Implement Sci.* 2012;7:13.
34. Warle-van Herwaarden MF, Valkhoff VE, Teichert M, Koffeman AR, t Jong GW, Sturkenboom MC, et al. Development and application of indicators for the reduction of potentially preventable hospital admissions related to medications. *Expert Opin Drug Saf.* 2014;13(2):157-65.
35. Vlug AE, van der Lei J, Mosseveld BM, van Wijk MA, van der Linden PD, Sturkenboom MC, et al. Postmarketing surveillance based on electronic patient records: the IPCI project. *Methods Inf Med.* 1999;38(4-5):339-44.
36. Methodology WCCfDS. Purpose of the ATC/DDD system. 2012.
37. Prevention CfDca. International Classification of Diseases,Ninth Revision, Clinical Modification (ICD-9-CM). 2011.
38. Kramer MS, Leventhal JM, Hutchinson TA, Feinstein AR. An algorithm for the operational assessment of adverse drug reactions. I. Background, description, and instructions for use. *JAMA.* 1979;242(7):623-32.
39. Schumock GT, Thornton JP. Focusing on the preventability of adverse drug reactions. *Hosp Pharm.* 1992;27(6):538.
40. Statistiek CBvd. Gemiddelde bevolking; geslacht, leeftijd, burgerlijke staat en regio. 2016.

41. Budnitz DS, Lovegrove MC. The last mile: taking the final steps in preventing pediatric pharmaceutical poisonings. *J Pediatr.* 2012;160(2):190-2.
42. Salvi F, Marchetti A, D'Angelo F, Boemi M, Lattanzio F, Cherubini A. Adverse drug events as a cause of hospitalization in older adults. *Drug Saf.* 2012;35 Suppl 1:29-45.
43. Warle-Van Herwaarden MF, Roukens M, Pop GA, Lamfers EJ, De Smet PA, Kramers C. Adherence to guidelines for the prescribing of double and triple combinations of antithrombotic agents. *Eur J Prev Cardiol.* 2014;21(2):231-43.
44. Joosten H, Drion I, Boogerd KJ, van der Pijl EV, Slingerland RJ, Slaets JP, et al. Optimising drug prescribing and dispensing in subjects at risk for drug errors due to renal impairment: improving drug safety in primary healthcare by low eGFR alerts. *BMJ Open.* 2013;3(1).
45. Leendertse AJ, van Dijk EA, De Smet PA, Egberts TC, van den Bemt PM. Contribution of renal impairment to potentially preventable medication-related hospital admissions. *Ann Pharmacother.* 2012;46(5):625-33.
46. Ali T, Roberts DN, Tierney WM. Long-term safety concerns with proton pump inhibitors. *Am J Med.* 2009;122(10):896-903.
47. van der Bij S KN, ten Veen P, Roodzant E, Visscher S, Verheij R De kwaliteit van elektronische verslaglegging door huisartsen gemeten: EPD-scan regio Twente, eindrapport. Utrecht: NIVEL, 2013.
48. Sprenger M vEE. E-health monitor 2010 volumes. Elektronische communicatie van patiëntgegevens in Nederland, zicht en volume. Den Haag: Nictiz, 2010.
49. van Dijk L BM, de Bakker D, van der Burgt S, Floor-Schreudering A. Samenwerking tussen huisarts en openbaar apotheker: stand van zaken en mogelijkheden voor de toekomst. Utrecht: NIVEL, 2016.
50. van Hassel D KJ, Batenburg R, Schellevis F. De toekomstvisie Huisartsenzorg 2022, waar staat de huisartsenzorg anno 2014? Utrecht: NIVEL, 2015.
51. Flinterman LH, K.; Korevaar, J. en van Dijk, L. . Maagzuurremmers; Gevolgen van de veranderingen in de vergoeding. NIVEL. 2014.
52. van der Bij S, Khan N, Ten Veen P, de Bakker DH, Verheij RA. Improving the quality of EHR recording in primary care: a data quality feedback tool. *J Am Med Inform Assoc.* 2016.
53. Flinterman LE HK, Korevaar J, van Dijk L. Maagzuurremmers: gevolgen van de veranderingen in de vergoeding. Utrecht: NIVEL, 2014.
54. Schoorl J, Zylicz Z. [Laxative policy for terminal patients ineffective]. *Ned Tijdschr Geneeskd.* 1997;141(17):823-6.
55. van Gelder T dGW, Schermer TR, Wetzels JFM, Scherpbier-de Haan ND. Eerste ervaringen met point-of-care creatininemeting in de huisartsgeneeskundige spoedzorg Abstract boek: NHG Wetenschapsdag, 2016.
56. Akkerman AE, Kuyvenhoven MM, Verheij TJ, van Dijk L. Antibiotics in Dutch general practice: nationwide electronic GP database and national reimbursement rates. *Pharmacoepidemiol Drug Saf.* 2008;17(4):378-83.
57. Targownik LE, Metge CJ, Leung S, Chateau DG. The relative efficacies of gastroprotective strategies in chronic users of nonsteroidal anti-inflammatory drugs. *Gastroenterology.* 2008;134(4):937-44.
58. Lanas A, Garcia-Rodriguez LA, Arroyo MT, Bujanda L, Gomollon F, Forne M, et al. Effect of antisecretory drugs and nitrates on the risk of ulcer bleeding associated with nonsteroidal anti-inflammatory drugs, antiplatelet agents, and anticoagulants. *Am J Gastroenterol.* 2007;102(3):507-15.
59. Tran-Duy A, Vanmolkot FH, Joore MA, Hoes AW, Stehouwer CD. Should patients prescribed long-term low-dose aspirin receive proton pump inhibitors? A systematic review and meta-analysis. *Int J Clin Pract.* 2015;69(10):1088-111.
60. Allen CS, Yeung JH, Vandermeer B, Homik J. Bisphosphonates for steroid-induced osteoporosis. *Cochrane Database Syst Rev.* 2016;10:CD001347.

61. Kumar L, Barker C, Emmanuel A. Opioid-induced constipation: pathophysiology, clinical consequences, and management. *Gastroenterol Res Pract*. 2014;2014:141737.
62. De Minister van Volksgezondheid WeS. Regeling van de Minister van Volksgezondheid, Welzijn en Sport van 2 juli 2013 (kenmerk 125176-105466-GMT), houdende wijziging van de Regeling Geneesmiddelenwet betreffende de uitwisseling van laboratoriumgegevens en de vermelding van de reden van voorschrijven. Nr. 18918. *Staatscourant*. 2013.
63. Koster ES, Philbert D, Noordam M, Winters NA, Blom L, Bouvy ML. Availability of information on renal function in Dutch community pharmacies. *Int J Clin Pharm*. 2016;38(4):797-801.