



**Rapport**

**Acute ziekenhuisopnamen die mogelijk zijn  
gerelateerd aan geneesmiddelbijwerkingen**

Dit rapport is opgesteld voor het Ministerie van VWS vanuit een samenwerkingsverband tussen het Erasmus MC (Rotterdam), de Radboud Universiteit Nijmegen, het PHARMO Instituut (Utrecht) en de Stichting Farmaceutische Kengetallen (Den Haag) Rotterdam

October 2012

Versie 2.1

<b>1. PROJECTMEDEWERKERS.....</b>	<b>5</b>
<b>2. SAMENVATTING.....</b>	<b>7</b>
<b>3. GEBRUIKTE AFKORTINGEN EN BEGRIPPEN.....</b>	<b>11</b>
<b>4. ALGEMENE INLEIDING.....</b>	<b>13</b>
4.1 IPCI STUDIE .....	13
4.2 HARM STUDIE.....	13
4.3 EMGO/NIVEL STUDIE.....	14
4.4 MINISTERIEEL ACTIEPLAN VEILIGE ZORG.....	14
4.5 HARM-WRESTLING PROJECT.....	14
4.6 HERHALING VAN DE OORSPRONKELIJKE IPCI-STUDIE.....	15
<b>5. ONTWIKKELING VAN KWALITEITSINDICATOREN VOOR HUISARTSEN EN APOTHEKERS.....</b>	<b>16</b>
5.1 INLEIDING.....	16
5.2 METHODEN.....	17
5.2.1 DESIGN .....	17
5.2.2 MEETJAREN .....	17
5.2.3 IPCI DATABASE .....	17
5.2.4 SFK database .....	18
5.2.5 Meetbaarheid van de HARM-Wrestling aanbevelingen .....	18
5.3 RESULTATEN.....	21
5.3.1 Meetbaarheid van de HARM-Wrestling aanbevelingen .....	21
5.3.2 overzicht van de ontwikkelde indicatoren.....	21
5.3.3 Meting van de indicatoren .....	23
<b>6. GENEESMIDDEL-GERELATEERDE ZIEKENHUISOPNAMEN EN HUN POTENTIËLE VERMIJDBAARHEID.....</b>	<b>26</b>
6.1 INLEIDING.....	26
6.2 METHODE .....	26
6.2.1 Design en setting.....	26
6.2.2 Dataverzameling .....	27
6.3 RESULTATEN.....	34
6.3.1 TRIGGER lijsten.....	34
6.3.2 Bruto PERCENTAGE geneesmiddel-gerelateerde opnamen.....	36
6.3.3 Causaliteits beoordeling.....	37
6.3.4 Beoordeling van mogelijke vermijdbaarheid.....	39
6.3.5 Interrater agreement .....	42
6.3.6 Extrapolatie naar Nederland.....	43
<b>7. DISCUSSIE EN AANBEVELINGEN.....</b>	<b>44</b>
7.1 INDICATOREN: MATE WAARIN DE HARM-WRESTLING AANBEVELINGEN WORDEN OPGEVOLGD.....	44
7.2 GENEESMIDDEL-GERELATEERDE ZIEKENHUISOPNAMEN .....	51
7.2.1 Prevalentie en mogelijke causaliteit.....	52
7.2.2 Mogelijke vermijdbaarheid.....	52
7.2.3 Beperkingen en verbetermogelijkheden van de methode .....	55
7.2.4 Conclusies en aanbevelingen.....	57
7.3 WAAR MOET DE FOCUS LIGGEN OM HET AANTAL OPNAMEN TE REDUCEREN? .....	59
<b>REFERENTIES.....</b>	<b>60</b>
<b>APPENDIX 1: TECHNISCHE OMZETTING VAN HARM-WRESTLING AANBEVELINGEN NAAR INDICATOREN.....</b>	<b>63</b>

<b>APPENDIX 2:</b>	<b>MEETBAARHEID VAN DE INDICATOREN .....</b>	<b>82</b>
<b>APPENDIX 3:</b>	<b>RESULTATEN INDICATOREN .....</b>	<b>108</b>
<b>APPENDIX 4</b>	<b>OORSPRONKELIJKE HARM-ADE TRIGGERLIJST .....</b>	<b>140</b>
<b>APPENDIX 5</b>	<b>HARM-ADD TRIGGERLIJST .....</b>	<b>147</b>
<b>APPENDIX 6</b>	<b>ELEKTRONISCH FORMULIER (CHAMELEON©) .....</b>	<b>149</b>
<b>APPENDIX 7</b>	<b>AANGEPAST ALGORITME VAN KRAMER ET AL. (1979).....</b>	<b>149</b>
<b>APPENDIX 8</b>	<b>ALGORITME VAN VAN SCHUMOCK EN THORNTON (2002) .....</b>	<b>153</b>
<b>APPENDIX 9</b>	<b>MOGELIJKE VERMIJDBAARHEID NIET ALTIJD GOED TE BEOORDELEN..</b>	<b>154</b>
<b>APPENDIX 10</b>	<b>ADHERENTIE AAN RICHTLIJNEN BIJ HET VOORSCHRIJVEN VAN (DRIE)DUBBELE ANTISTOLLING .....</b>	<b>158</b>
<b>APPENDIX 11</b>	<b>ADHERENTIE AAN DE LABORATORIUM MONITORING VAN STARTENDE GEBRUIKERS VAN RAS-REMMERS.....</b>	<b>159</b>
<b>APPENDIX 12</b>	<b>RESULTATEN VAN DE ENQUETE ONDER APOTHEKERS .....</b>	<b>160</b>

## 1. PROJECTMEDEWERKERS

### **Projectleiders:**

Prof. dr. Peter AGM de Smet, apotheker, klinisch farmacoloog, UMC St. Radboud  
Prof. dr. Miriam CJM Sturkenboom, apotheker, epidemioloog, Erasmus MC  
Dr. Ron Herings, apotheker, epidemioloog, PHARMO Instituut, Erasmus MC

### **Data verzameling en verwerking:**

Drs. Margreet F Warlé-van Herwaarden, apotheker  
Drs. Vera E Valkhoff, arts, epidemioloog  
Drs. Aafke R Koffeman, arts, epidemioloog  
Dr. Geert W 't Jong, kinderarts, klinisch farmacoloog  
Dr. M Teichert, apotheker, epidemioloog

### **Beoordelaars ziekenhuisontslagbrieven:**

Prof. dr. Bruno HC Stricker, arts, klinisch farmacoloog  
Prof. dr. Peter AGM de Smet, apotheker, klinisch farmacoloog  
Drs. Magreet Warlé-van Herwaarden, apotheker  
Dr. Caroline van der Steeg-Gompel, apotheker  
Drs. Cor van Otterloo, apotheker  
Drs. Annemarie Thijs, apotheker  
Drs. Marijn Verhoef, apotheker  
Drs. Ylian Liem, arts  
Drs. Marjolein Engelkes, arts  
Drs. Sandra de Bie, arts  
Drs. Jelmer Alsma, arts  
Drs. Eline Rodenburg, arts  
Drs. Nico van Blijderveen, arts  
Drs. Marieke Zeeman, arts  
Drs. Daan Loth, arts  
Dr. Katia Verhamme, arts  
Drs. Toke de Keyser, arts

### **Aggregeren van de ICD-9 codes:**

Drs. MF Warlé-van Herwaarden, apotheker  
Dr. Ronald H Meyboom, arts  
Dr. Michiel C Warlé, vaatchirurg  
Prof. dr. Kees LA van Herwaarden, longarts  
Dr. Kees Kramers, klinisch farmacoloog/internist

### **Technische en administratieve ondersteuning:**

Drs. Mees Mosseveld  
Ir. Ann Vanrollegem  
Mw. Linda Hartsink  
Drs. Huub M.P.M. Straatman, data-analyst, statisticus  
Ir. Hans van Luipen, informaticus

### **Afdelingen:**

IQ Healthcare en Klinische Farmacie

Universitair Medisch Centrum Nijmegen st Radboud  
Geert Grooteplein 21  
6500 HB Nijmegen

Medische Informatica en Epidemiologie  
Interdisciplinary Processing of Clinical Information (IPCI)  
Erasmus Medisch Centrum  
Dr. Molewaterplein 50-60  
3015 GE Rotterdam

PHARMO Instituut  
Postbus 85222  
3508 AE Utrecht

Stichting Farmaceutische Kengetallen (SFK)  
Postbus 30460  
2500 GL Den Haag

## 2. SAMENVATTING

Twee Nederlandse onderzoeken (de IPCI studie en de HARM studie) hebben laten zien dat het aantal ziekenhuisopnamen door geneesmiddelgebruik omvangrijk is, duur en in 29% tot 46% van de gevallen mogelijk vermijdbaar. Vertaald naar Nederland kwamen deze percentages naar schatting neer op jaarlijks 10.500 tot 16.000 mogelijk vermijdbare opnamen. De laagste schatting had alleen betrekking op bijwerkingen terwijl de hoogste schatting voor 72% betrekking had op bijwerkingen en voor 26% op therapieontrouw en andere toedienfouten.

Naar aanleiding hiervan schreef een groep experts het HARM-Wrestling rapport met aanbevelingen voor het terugdringen van geneesmiddel-gerelateerde ziekenhuisopnamen, hierbij werden vooral aanbevelingen gedaan over de manieren waarop schade van geneesmiddelen beperkt kan worden. Deze aanbevelingen kunnen omgezet worden in proces indicatoren maar geven niet aan wat de werkelijke geneesmiddel gerelateerde opnamen zijn.

Om een verbetering in het proces en de uitkomsten van dit proces te meten gaf het ministerie van Volksgezondheid, Welzijn en Sport aan het Erasmus MC de opdracht om methoden te ontwikkelen waarmee ten eerste inzicht zou worden verkregen in de mate waarin huisartsen en apothekers de HARM-Wrestling aanbevelingen in de periode tot en met 2010 hebben nagevolgd (proces-indicatoren) en ten tweede welk percentage van de ziekenhuis opnamen gerelateerd is aan geneesmiddelgebruik, dit vooral ten opzichte van de eerdere studies. De bedoeling was dat zoveel mogelijk gebruik gemaakt zou worden van geautomatiseerde bestanden om een instrument te hebben waardoor monitoring gemakkelijker zou zijn.

### METHODEN

#### *Indicatoren*

Om het opvolgen van de concrete aanbevelingen in het HARM-Wrestling rapport te kunnen meten, werden de HARM-Wrestling aanbeveling vertaald naar kwaliteitsindicatoren die werden geoperationaliseerd in geautomatiseerde gegevensbestanden van huisartsen (elektronisch medisch dossier) en apothekers (aflevergegevens). Vervolgens werd de meetbaarheid van elke indicator geëvalueerd en werd er een uiteindelijke lijst samengesteld. Vervolgens werd elke indicator berekend op basis van de IPCI database en de SFK database, voor 2007, 2008, 2009 en 2010. Aangezien meerdere jaren werden meegenomen kon er gekeken worden naar verandering, waarbij slechts een beperkte periode beschikbaar was na publicatie van het HARM-Wrestling rapport en daardoor kan het effect daarvan nog niet goed worden gemeten.

### *Geneesmiddel gerelateerde opnamen*

Om een efficiëntere wijze te vinden voor het monitoren van geneesmiddel gerelateerde ziekenhuisopnamen (i.e. in de HARM studie stonden mensen in de ziekenhuizen en in IPCI werden alle opnamen bekeken) werd eerst de QUADRAT methode ontwikkeld. In QUADRAT wordt niet naar alle opnamen gekeken maar alleen naar de opnamen die plaatsvinden binnen een bepaalde periode tijdens of na gebruik van een geneesmiddel. De opnamen gaan uit van de HARM-triggerlijst (HARM-ADE events) aangevuld met additionele *triggers* (HARM-ADD). Door deze *triggers* te combineren met geneesmiddelvoorschriften ontstaan geneesmiddel-event combinaties. Deze selectie werd gedaan op de PHARMO-LMR gekoppelde database, aangezien IPCI (nog) niet gekoppeld is met de LMR.

Op basis van de voorselectie van geneesmiddel-event combinaties kon een prevalentie van *geneesmiddel-event* opnamen worden berekend, waarbij de causaliteit nog niet was beoordeeld. Deze bruto associatie metingen kunnen echter volledig geautomatiseerd worden en nuttig zijn voor het doelmatig monitoren van het aantal mogelijke *events* door de tijd.

Om de causaliteit te beoordelen werd vervolgens een handmatige beoordeling uitgevoerd van een steekproef van geneesmiddel-events die m.b.v. de QUADRAT methode waren voorgeselecteerd. Deze steekproeven betroffen 2008 (het jaar waarin de Harm-Wrestling aanbevelingen voor het eerst beschikbaar kwamen) en 2005 (het jaar waarin de oorspronkelijke HARM studie was uitgevoerd). Op basis van de steekproeven kon de positief voorspellende waarde (PVW) van causaliteit berekend worden, in andere woorden, indien we een geneesmiddel-event combinatie vinden, in hoeveel procent van de gevallen gaat het dan om een event dat werkelijk veroorzaakt is door het geneesmiddel? Door de PVW toe te passen op de bruto associatie metingen kan de netto prevalentie van geneesmiddel gerelateerde opnamen worden berekend. Het causaliteits algoritme en de vermijdbaarheid werden bepaald op basis van dezelfde algoritmen die voor de originele IPCI studie werden gebruikt.

### *Van indicatoren naar geneesmiddel-gerelateerde opnamen*

In deze studie is separaat gekeken naar indicatoren en geneesmiddel gerelateerd opnamen. Natuurlijk is het erg belangrijk om te kijken of de indicatoren direct gerelateerd zijn aan de opnamen. Om dit uit te zoeken zou per indicator een cohort studie gedaan kunnen worden, en dat viel buiten de doelstelling van deze studie. Om te kijken welke indicator het meest relevant is om snel het aantal geneesmiddel-gerelateerd opnamen omlaag te brengen, kan de population attributable risk (PAR) percentage berekend worden ( $100 * (P * (RR - 1)) / (1 + (P * (RR - 1)))$ ). De P is de prevalentie van het geneesmiddel gebruik (voor de betreffende aanbeveling) in de populatie en de RR is het relatief risico voor het event ten gevolge van de exposure.

## **RESULTATEN**

### *Indicatoren*

Op basis van de HARM-Wrestling aanbevelingen werden voor huisartsen 31 meetbare



indicatoren ontwikkeld en voor apothekers 15. De meeste indicatoren lieten *geen substantiële* verandering zien tussen 2007 en 2010. Bij 3 huisartsenindicatoren en 2 apothekersindicatoren was er wel sprake van verbetering; 3 daarvan hadden te maken met maagbescherming bij verhoogde kans op maagbloedingen. De grootste mogelijkheden tot verdere verbetering liggen nog bij: 1) extra laboratoriummetingen bij een verhoogd risico op een elektrolytstoornis of nierfunctiestoornis; 2) het toevoegen van een extra geneesmiddel ter bescherming tegen een bijwerking van een ander middel; en 3) het waarborgen van vervolggconsulten bij psychofarmaca gebruikende patiënten met een verhoogd valrisico.

#### *Geneesmiddel-gerelateerde opnamen.*

Op basis van de HARM-ADE trigger lijst en is het bruto percentage geneesmiddel-event associaties (zonder causaliteits bepaling) sinds 2005 stabiel gebleven op 6,5 tot 7,0% van alle acute opnamen. Met de HARM-ADD *events* erbij was het stabiel op 8%.

Bij het handmatig beoordelen van de causaliteit in een steekproef van de voorgeselecteerde geneesmiddel-*events* in 2005 en 2008 bleek dat de positief voorspellende waarde 53.7% was in 2005 en 47.9% in 2008. Na correctie van de bruto prevalenties voor deze PVWs bleek dat 4.6% van de acute opnamen mogelijk geneesmiddel-gerelateerd was in 2005 en 3.9% in 2008. Deze gevallen werden voor 20% (2005) en 18% (2008) als mogelijk vermijdbaar beoordeeld, wat zich vertaald naar respectievelijk 8.000 en 7.000 gevallen per jaar in Nederland.

NSAID's, diuretica, trombocytenuitremmers (TAR), oral anticoagulantia (OAC), benzodiazepinen, opioïden, beta-blokkers, calciumantagonisten, bloedglucoseverlagende middelen en RAS-remmers kwamen het vaakst voor bij de vermijdbare opnamen.

Deze prevalenties van opname en de vermijdbaarheid zijn lager dan de prevalenties in de eerdere IPCI en HARM studies.

## **CONCLUSIE**

### *Indicatoren*

Een deel van de HARM-Wrestling aanbevelingen is goed te meten in huisartsen of apothekers databases en kan nu aan de hand van de ontwikkelde indicatoren worden gevolgd over een populatie maar ook in de praktijken zelf. Als zodanig dragen de indicatoren bij aan een *meetbare zorg*. De indicatoren kunnen ook worden aangewend om in kaart te brengen welke consequenties nieuwe maatregelen van overheid of zorgverzekeraars in de praktijk kunnen hebben voor de medicatieveiligheid. Een goed voorbeeld hierbij is het gebruik van maagbeschermers.

### *Percentage geneesmiddel-gerelateerde opnamen*

Met de QUADRAT methode is een flinke efficiëntieslag gemaakt om geneesmiddel-gerelateerde ziekenhuisopnamen in kaart te brengen. Automatisch gegenereerde schattingen hebben weinig absolute waarde, maar kunnen wel bijdragen aan het signaleren van bepaalde trends over de jaren en zijn bovendien zinvol als startpunt voor handmatige beoordeling en gerichte deelstudies. Tevens wordt duidelijk op basis van welke schattingen er uiteindelijk geëxtrapoleerd kan worden naar Nederland. Daar zijn verschillende stappen voor nodig

(dezelfde als in de originele studies) die in deze methode expliciet worden gemaakt. Eerst wordt naar een associatie gekeken op basis van triggerlijsten en deze worden vervolgens beoordeeld op causaliteit en vermijdbaarheid.

Volgens onze bepaling waren er in Nederland 8.000 resp. 7.000 geneesmiddel-gerelateerde ziekenhuisopnamen in 2005 en 2008 mogelijk vermijdbaar.

Op basis van deze studie lijkt er een dalende trend te zijn in het aantal vermijdbare geneesmiddel-gerelateerde opnamen in Nederland, maar dit moet voorzichtig worden geïnterpreteerd aangezien de gebruikte methode om vermijdbaarheid vast te stellen onderhevig was aan veel variabiliteit tussen beoordelaars. Vervolgmetingen zullen duidelijk moeten maken in hoeverre de dalende trend tussen 2005 en 2008 zich in latere jaren voortzet.

Het type vermijdbare opname (bloedingen, elektrolytstoornissen), de oorzaken (dubbele medicaties, geen beschermende medicatie, doseringsfouten en contra-indicaties) en de meest betrokken middelen (NSAIDs, TARs, OACs, diuretica) zijn nog steeds dezelfde als in de oorspronkelijke IPCI en HARM studies. Deze middelen behoeven extra aandacht en het reduceren van mogelijke schade zou middels de Harm-Wrestling indicatoren ook goed gemonitord kunnen worden.

In deze studie hebben we separaat de Harm-Wrestling indicatoren (proces parameters) en de opnamen (uitkomsten) ge-evalueerd. De directe relatie tussen proces parameter en uitkomst moet in separate studies worden uitgevoerd en dat lag buiten de scope van de huidige opdracht. Aangezien de minister zich tot doel heeft gesteld snel het aantal opnamen door geneesmiddelen te reduceren is het wel leerzaam om te kijken op welke aanbevelingen het beste gefocused kan worden om snel resultaat te bereiken. Dit hangt af van de mate waarbij verbetering nog mogelijk is (bijvoorbeeld maagbescherming bij NSAIDs, ASA: zie discussie in sectie 7.1), de mate van gebruik van de geneesmiddelen (indien gebruik hoog is heeft het op populatie niveau meer impact) en de sterkte van de associatie tussen 'de fout' en de event die daaruit voorkomt. De meest gebruikte geneesmiddelen in Nederland die ook in de aanbevelingen voorkomen zijn NSAIDs, ASA, diuretica, orale anticoagulantia en psychofarmaca ([www.gipdatabank.nl](http://www.gipdatabank.nl)). Het verdient dus aanbeveling om concrete maatregelen voor verbetering op deze middelen in te zetten. De recente maatregel om maagbescherming bij NSAID gebruik niet meer te vergoeden, wat heeft geresulteerd in een afname van het gebruik (zie figuur 5) kan dus een negatief effect hebben op het aantal vermijdbare opnamen.

### 3. GEBRUIKTE AFKORTINGEN EN BEGRIPPEN

ACE	Angiotensin-converting enzyme
ACS	Acuut coronair syndroom
ASA	Acetylsalicylic acid (acetylsalicylzuur)
ATC	Anatomical Therapeutic Chemical
BI	Betrouwbaarheidsinterval
CBO	Centraal BegeleidingsOrgaan
CCS	Clinical Classifications Software
Coxib	Selective COX-2 inhibitor (selectieve COX-2 remmer)
CVZ	College voor zorgverzekeringen
DDD	Defined daily dose
EPD	Elektronisch Patiënten Dossier
GI	Gastro-intestinaal
GPS	Gamma Poisson Shrinker
H <sub>2</sub> RA	Histamine-2 receptor antagonist
HARM	Hospital Admissions Related to Medication use
HARM-ADD	HARM additionele drug event
HARM-ADE	HARM adverse drug event
HCUP	Healthcare Cost and Utilization Project
<i>H. pylori</i>	Helicobacter pylori
HIV	Humane Immunodeficiency Virus
HW	HARM-Wrestling
ICD-9-CM	International Classification of Diseases, 9th Revision, Clinical Modification
ICPC	International Classification of Primary Care
IGZ	Inspectie voor de Gezondheidszorg
IPCI	Integrated Primary Care Information database
INR	International normalized ratio
LESA	Landelijke Eerstelijns Samenwerkings Afspraken
LMR	Landelijk Medische Registratie
LMWH	Low-molecular-weight heparin
LTA	Landelijke Transmurale Afspraken
MFB	Medisch Farmaceutische Beslisregels
NHG	Nederlands Huisarts Genootschap
NSAID	Non-steroidal anti-inflammatory drug (zowel niet-selectief als cox-2 selectief)
OAC	Orale anticoagulantia
PAR	Population attributable risk
PDD	Prescribed daily dose
PE	Prednison equivalenten
PPI	Proton pump inhibitor
PTS	Patient tracking systems
PVW	Positief Voorspellende Waarde
QUADRAT	Quick Assessment of Drug-Related Admissions over Time
RAS	Renine-angiotensine systeem
SFK	Stichting Farmaceutische Kengetallen
SNRI	Selective serotonin and noradrenalin re-uptake inhibitor
SSRI	Specific serotonin re-uptake inhibitor
TAR	Trombocytenaggregatieremmer
TCA	Tricyclisch antidepressivum
VWS	Volksgezondheid, Welzijn en Sport

WHO World Health Organization  
WHOCC WHO Collaborating Centre for Drug Statistics Methodology  
WONCA World Organisation of National Colleges, Academies, and Academic Associations of  
General Practitioners/Family Physicians

## 4. ALGEMENE INLEIDING

In 2002 verscheen in *Pharmacy World & Science* een meta-analyse van observationele studies naar ziekenhuisopnamen ten gevolge van bijwerkingen van geneesmiddelen. Een belangrijke conclusie was dat dit zorgprobleem significant, duur en gedeeltelijk vermijdbaar was<sup>1</sup>.

### 4.1 IPCI STUDIE

De analyse van Beijer en de Blaey was hoofdzakelijk gebaseerd op buitenlandse onderzoeken. Daarom voerde het Erasmus MC te Rotterdam in opdracht van het College voor zorgverzekeringen (CVZ) een retrospectieve cohortstudie uit naar ziekenhuisopnamen ten gevolge van geneesmiddelbijwerkingen op basis van de *Integrated Primary Care Information* (IPCI) database. Opnamen ten gevolge van therapie falen of therapieontrouw werden daarbij buiten beschouwing gelaten, omdat voor het vaststellen daarvan een prospectieve studie nodig zou zijn geweest.

In de huisartsenpopulatie van de IPCI database werden 2238 ongeplande ziekenhuisopnamen gevonden (incidentie 3.4/100 persoonsjaren). Van deze opnamen werden de geanonimiseerde ontslagbrieven bij de huisarts opgevraagd en beoordeeld. Daaruit bleek dat 115 (5.1%) opnamen waarschijnlijk tot zeker het gevolg van een geneesmiddelbijwerking waren, wat overeenkwam met ruim 36.000 ongeplande geneesmiddel-gerelateerde opnamen per jaar. Van de 115 opnamen werden er 33 (28.7%) volgens internationale criteria als potentieel vermijdbaar beoordeeld. Indien ook de mogelijke bijwerkingen werden meegenomen steeg het aantal geneesmiddel-gerelateerde opnamen naar 237 (10.6%)<sup>2,3</sup>.

### 4.2 HARM STUDIE

Vervolgens voerde het Instituut voor Farmaceutische Wetenschappen van de Rijksuniversiteit Utrecht op verzoek van de Orde van Medisch Specialist en de Nederlandse Vereniging van Ziekenhuisapothekers de *Hospital Admissions Related to Medication* (HARM) studie uit.

Dit prospectieve casus-controle onderzoek vond plaats in 21 ziekenhuizen verspreid over Nederland. Gedurende 40 dagen werden alle acute opnamen (met uitzondering van psychiatrische opnamen, bevalling gerelateerde opnamen en opnamen van patiënten jonger dan 18 jaar) beoordeeld op een mogelijk verband met één of meer geneesmiddelen. Voor de mogelijk geneesmiddel-gerelateerde opnamen, werden nadere gegevens van de patiënt en een gematchte controlepatiënt verzameld. Van de 714 bruikbare ziekenhuisopnamen, 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 ziekenhuisopnamen op jaarbasis. Bij 239 (72%) potentieel vermijdbare opnamen was het probleem gerelateerd aan het voorschrijven en bij 87 (26%) aan de toediening of het gebruik

(inclusief therapieontrouw)<sup>4-6</sup>.

#### 4.3 EMGO/NIVEL STUDIE

In 2007 verscheen een grootschalig dossieronderzoek naar de omvang, aard, ernst en kosten van onbedoelde schade in ziekenhuizen dat was uitgevoerd door het EMGO Instituut van de Vrije Universiteit te Amsterdam en het NIVEL Instituut te Utrecht. Onbedoelde schade werd vastgesteld wanneer de patiënt tijdelijke of blijvende beperkingen ondervond, langer dan gepland in het ziekenhuis moest verblijven of eerder dan verwacht was overleden. Uit de studie kwam naar voren dat 5.7% van de patiënten, die in Nederlandse ziekenhuizen zijn opgenomen daarmee te maken krijgt. In 2.3% van alle opnamen was er sprake van potentieel vermijdbare schade<sup>7</sup>. In totaal hielden 87 van de 293 (30%) gebeurtenissen met een geschatte potentiële vermijdbaarheid van meer dan 50% rechtstreeks verband met één of meer geneesmiddelen<sup>8</sup>.

#### 4.4 MINISTERIEEL ACTIEPLAN VEILIGE ZORG

Het HARM onderzoek trok 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 Minister van VWS reageerde daarop met een breed Actieplan Veilige Zorg. Daarin kondigde hij verschillende acties aan om niet alleen de medicatie veiligheid, maar ook andere aspecten van de patiëntveiligheid te verbeteren<sup>9</sup>.

#### 4.5 HARM-WRESTLING PROJECT

Een opvallende bevinding in de IPCI studie en HARM studie was dat de potentieel vermijdbare geneesmiddel-gerelateerde ziekenhuisopnamen het gevolg waren van een beperkt aantal soorten bijwerkingen van een beperkt aantal welbekende “oude” geneesmiddelgroepen (in het bijzonder anticoagulantia (OAC), trombocytenuitremmers (TAR), Non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAID's), bepaalde cardiovasculaire middelen, bloedglucose verlagende middelen, bepaalde psychofarmaca en sterke opioïden). Eén van de specifieke maatregelen in het VWS Actieplan Veilige Zorg was daarom het instellen van een multidisciplinaire expertgroep. De expertgroep kreeg de opdracht om op basis van de IPCI en HARM studies 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 (“laaghangend fruit”) zouden kunnen leiden bij de extramurale toepassing van de bovengenoemde geneesmiddelgroepen.

De expertgroep bood in februari 2008 een conceptrapport aan de Minister van VWS aan met de aanbeveling om dit concept in een veldraadpleging voor te leggen aan verschillende partijen binnen de zorg. De binnengekomen commentaren werden in september en oktober 2008 verwerkt en in november 2008 werd de definitieve versie samengesteld. Het eindrapport werd

in 2009 door het Ministerie van VWS uitgebracht als het HARM-Wrestling (HW) rapport<sup>10</sup>. Daarin werden, naast 6 algemene aanbevelingen, 34 geneesmiddel-specifieke aanbevelingen gedaan voor het terugdringen van het aantal geneesmiddel-gerelateerde ziekenhuisopnamen in Nederland.

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:

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

#### 4.6 HERHALING VAN DE OORSPRONKELIJKE IPCI-STUDIE

Een concreet voorstel voor het herhalen van de eerdere IPCI studie werd in september 2009 bij het Ministerie van VWS ingediend door een samenwerkingsverband van de Erasmus Universiteit (Rotterdam), de Radboud Universiteit Nijmegen, het PHARMO Instituut (Utrecht) en de Stichting Farmaceutische Kengetallen (Den Haag). De kern van dit voorstel was tweeledig:

- 1) de ontwikkeling van kwaliteitsindicatoren om de mate waarin de aanbevelingen van het HW rapport in de praktijk worden opgevolgd, doelmatig door de tijd te kunnen monitoren (hierna aangeduid als HW indicatoren).
- 2) het herhalen van de oorspronkelijke IPCI studie incl. het ontwikkelen van een doelmatige meetmethode om de aard, omvang en potentiële vermijdbaarheid van geneesmiddel-gerelateerde ziekenhuisopnamen in Nederland door de tijd te kunnen monitoren.

Op verzoek van het Ministerie werd het oorspronkelijke voorstel om de IPCI studie uit 2003 tweemaal te herhalen (eenmaal over 2008 als het jaar waarin de HW aanbevelingen beschikbaar kwamen en eenmaal over 2012/2013 om het uiteindelijke effect daarvan op geneesmiddel-gerelateerde ziekenhuisopnamen zichtbaar te maken) in twee gedeelten opgesplitst. In maart 2010 zette het Ministerie van VWS het licht op groen om de eerste fase van het voorstel (herhaling over 2008 van de oorspronkelijke IPCI studie uit 2003) te gaan uitvoeren. Dit rapport beschrijft eerst de ontwikkeling van HW indicatoren voor huisartsen en voor apothekers en vervolgens de studie over geneesmiddel gerelateerde opnamen. Tenslotte wordt afgesloten met een discussie en aanbevelingen waarbij ook een link wordt gemaakt tussen de indicatoren de geneesmiddel-gerelateerde opnamen.

## 5. ONTWIKKELING VAN KWALITEITSINDICATOREN VOOR HUISARTSEN EN APOTHEKERS

### 5.1 INLEIDING

Zoals beschreven in de algemene inleiding van dit rapport verscheen in 2009 het HARM-Wrestling (HW) rapport<sup>10</sup>. Hierin werden naast 6 algemene aanbevelingen 34 geneesmiddel-specifieke aanbevelingen gedaan waarmee het aantal geneesmiddel-gerelateerde ziekenhuisopnamen (*Hospital Admissions Related to Medication* oftewel HARM) in Nederland teruggedrongen zou kunnen worden. De expert groep nam bij de geneesmiddel-specifieke aanbevelingen in overweging dat de geselecteerde problemen en bijbehorende aanbevelingen bij voorkeur eenvoudig meetbaar zouden zijn (dat wil zeggen eenvoudig te monitoren).

In de toelichting op de algemene aanbevelingen stelde de expertgroep onder meer om structurele monitoring te ontwikkelen van de mate waarin de aanbevelingen van het HW rapport zouden worden opgevolgd.

Om indicatoren te ontwikkelen en te meten in welke mate de HW aanbevelingen in de praktijk worden opgevolgd is gebruik gemaakt van twee bestaande gegevensbestanden in Nederland. In deze gegevensbestanden worden reeds voor andere doeleinden grote hoeveelheden zorggegevens structureel verzameld. Er is gekozen voor bestanden, die gebaseerd zijn op informatie van één type zorgverlener, zodat de ontwikkelde indicatoren zijn in de praktijk ook bruikbaar zouden zijn voor de zorgverleners zelf. De gebruikte gegevens zijn afkomstig uit de IPCI database van het Erasmus MC te Rotterdam ([www.ipci.nl](http://www.ipci.nl), Vlug et al. 1999<sup>20</sup>), die de geautomatiseerde huisartsendossiers bevat en de database van de Stichting Farmaceutische Kengetallen (SFK) te Den Haag ([www.sfk.nl](http://www.sfk.nl)), waarin zich de medicatiehistories vanuit de apotheek bevinden. De verschillen in type gegevens staan weergegeven in Tabel 1.



**Tabel 1. Karakteristieken van huisartsengegevens en apothekersgegevens voor ontwikkelen en meten van HARM indicatoren**

	Huisartsen database	Apothekers database
<b>Scope</b>	Huisartsenzorg voor ambulante patiënten	Farmaceutische zorg voor ambulante patiënten (door openbaar apotheken en politheken)
<b>Voordelen</b>	Ook medische gegevens (redenen van voorschrijven, labwaarden e.d.) beschikbaar	Ook voorschriften van andere voorschrijvers dan huisartsen (zoals medisch specialisten) beschikbaar
<b>Nadelen</b>	Geen voorschriften en andere data van andere zorgverleners dan huisartsen (zoals medisch specialisten) systematisch beschikbaar (alleen correspondentie). Hierdoor is niet met zekerheid vast te stellen of de start van een geneesmiddel werkelijk het eerste gebruik betreft. Dit beïnvloedt resultaten negatief van indicatoren die ingaan op monitoring van laboratoriumwaarden en follow-up door de huisarts. 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 koppeling mogelijk tussen gegevens die één gebruiker betreffen maar uit verschillende apotheken afkomstig zijn

## 5.2 METHODEN

### 5.2.1 DESIGN

Retrospectief longitudinaal cohort onderzoek.

### 5.2.2 MEETJAREN

Conform het oorspronkelijke onderzoeksvoorstel is 2007 als startjaar gekozen en zijn ook de jaren 2008 en 2009 gemeten. Aangezien een eerste conceptversie van het HW rapport begin 2008 openbaar werd gemaakt kunnen de metingen over 2007 worden beschouwd als nulmeting. Het definitieve rapport verscheen in november 2009 zodat ook 2008 en 2009 enigszins als voormeting kunnen worden aangemerkt. In afwijking van het oorspronkelijke voorstel is bovendien het jaar 2010 meegenomen, omdat hierdoor een betere indruk kan worden verkregen van het beloop van verschillende indicatoren door de tijd.

### 5.2.3 IPCI DATABASE

De IPCI database van het Erasmus MC te Rotterdam is een longitudinale observationele database

bestaande uit elektronische patiëntendossiers<sup>20</sup>. 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 dood gaat, verhuist, of bij het einde van de studieperiode. Daarnaast zijn van alle patiënten de demografische en socio-economische parameters zoals leeftijd, geslacht, en wijk (achterstand / geen achterstand) beschikbaar. Als medische gegevens zijn de gecodeerde diagnoses, indicaties en problemen beschikbaar, evenals de reden van contact, symptomen, en de 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 (geneesmiddelcodes, sterkte, doseringsregime, hoeveelheid en indicatie).

---

#### 5.2.4 SFK DATABASE

De SFK te Den Haag betreft gedetailleerde gegevens betreffende het geneesmiddelgebruik rechtstreeks van 1.836 van de 1.981 openbare apotheken in Nederland. Deze apotheken bedienen samen een populatie van 15,3 miljoen personen ([www.sfk.nl](http://www.sfk.nl)). SFK heeft voor de berekeningen de data meegenomen van de 1500 apotheken, die in de jaren 2007-2010 voldoende gegevens aanleverden aan de SFK. Per verstrekking registreert de SFK gegevens over het middel dat is afgeleverd, de apotheek die het middel verstrekt heeft, de zorgverzekeraar die de verstrekking al dan niet heeft vergoed, het specialisme van de arts die het middel heeft voorgeschreven en de patiënt aan wie het middel is afgeleverd op basis van een geanoniseerd nummer met informatie over geslacht en geboortjaar.

---

#### 5.2.5 MEETBAARHEID VAN DE HARM-WRESTLING AANBEVELINGEN

Nadat het HW rapport eind 2009 in definitieve vorm was verschenen<sup>10</sup> kwam in 2010 een Engelse vertaling beschikbaar<sup>21,22</sup>. In principe is bij het beoordelen van de HW aanbevelingen uitgegaan van de laatste Engelstalige versie, omdat hierin enkele aanbevelingen nog iets duidelijker zijn geformuleerd dan in de Nederlandstalige eindversie uit 2009.

Alle 34 geneesmiddel-specifieke aanbevelingen in het HW rapport (nrs 7-40) zijn in eerste instantie beoordeeld op meetbaarheid in databases met huisartsendossiers (IPCI) en apotheekdata (SFK). Een aantal HW aanbevelingen bestaat uit deelaanbevelingen, die afzonderlijk zijn beoordeeld. De meetbaarheid was afhankelijk van de gegevens die voor een bepaalde meting nodig waren en in hoeverre deze in de betrokken databases voorhanden waren. Waren medische gegevens (bijv. over onderliggende aandoening of laboratoriumuitslagen) noodzakelijk dan 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 (zie Tabel 1).

### *Huisartsen*

Nadat was vastgesteld dat een (deel)aanbeveling meetbaar is in de IPCI database werd hiervoor een huisartsenindicator ontwikkeld. Hierbij werden de benodigde medische en farmaceutische gegevens zoveel mogelijk vertaald in coderingen, die in de IPCI database worden gebruikt voor het identificeren, classificeren en/of vastleggen van verschillende soorten gegevens:

- de ATC coderingen van het WHO Collaborating Centre for Drug Statistics Methodology (WHOCC) voor geneesmiddelen ([http://www.whocc.no/atc\\_ddd\\_index/](http://www.whocc.no/atc_ddd_index/))
- de ICPC (International Classification of Primary Care) coderingen van de World Organisation of National Colleges, Academies, and Academic Associations of General Practitioners/Family Physicians (WONCA) ([http://www.kith.no/templates/kith\\_WebPage\\_\\_\\_1062.aspx](http://www.kith.no/templates/kith_WebPage___1062.aspx)) voor redenen voor contact met de huisarts

De technische omzetting van iedere meetbare (deel)aanbeveling in een operationele huisartsen indicator wordt gespecificeerd in Appendix 1. Iedere indicator werd vervolgens geprogrammeerd voor geautomatiseerde toepassing in de IPCI database. De juistheid en betrouwbaarheid van iedere analyse werd door drie artsen (AK, GJ, VV) geverifieerd.

### *Apothekers*

Nadat was vastgesteld dat een (deel)aanbeveling meetbaar was in de SFK database, werd een specifieke apothekersindicator ontwikkeld. Hierbij werden de geneesmiddelen gecodeerd met behulp van ATC coderingen.

Gebruiksperioden werden berekend op basis van afgeleverde aantallen en daggebruik. Hierbij werd gecorrigeerd voor het vervroegd ophalen van geneesmiddelen. Indien door de apotheek geen daggebruik werd vermeld (bijv. indien nodig toepassingen of dosering op geleide van bepalingen door de trombosedienst) werden vaste gebruiksperioden ingesteld die relevant zijn voor de medicatiebewaking. Co-morbiditeit werd geschat door specifiek geneesmiddelgebruik (bijvoorbeeld met behulp van bloedglucose verlagende middelen, antirheumatica of een algoritme van geneesmiddel combinaties voor hartfalen). Indien dit tot een vertekening van de zorg leidde, is een indicator gecorrigeerd voor 'passanten' als incidentele cliënten bij de apotheek. De validiteit van deze schattingen is getest door praktijkapothekers.

De technische omzetting van iedere meetbare (deel)aanbeveling in een operationele apothekers indicator wordt gespecificeerd in Appendix 1. Iedere indicator is vervolgens geprogrammeerd voor geautomatiseerde toepassing in de SFK database.

Aangezien de indicatoren primair zijn bedoeld om de performance van huisartsen en apothekers inzichtelijk te maken is gekozen voor een weergave van het 50e percentiel van de huisartsen-praktijken dan wel apotheken (de mediaan). Hierbij worden tevens de 5e en 95e percentielen weergegeven.

De resultaten van iedere indicator zijn vervolgens beoordeeld, waarbij werd gelet op de volgende aspecten:

- *Interpretatie*: wat is de richting van het effect? Is een hogere uitslag gunstig of geldt dit juist voor een lagere uitslag?
- *Specifieke beperkingen*: naast de algemene beperkingen in Tabel 1 kunnen ook 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 2007-2010 wordt als volgt gekarakteriseerd:<sup>a</sup>
  - *verbeterd*: de indicator laat een consistente trend in de gewenste richting zien waarbij het 50e percentiel in 2010 tenminste 15 procentpunten hoger is dan het 50e percentiel in 2007
  - *verslechterd*: de indicator laat een consistente trend in de ongewenste richting zien waarbij het 50e percentiel in 2010 tenminste 15 procentpunten lager is dan het 50e percentiel in 2007
  - *onveranderd*: de indicator blijft consistent op eenzelfde niveau (en varieert binnen de 15 procentpunten)
  - *wisselend*: de indicator verandert van jaar tot jaar maar hierin is geen consistente trend waar te nemen

Hierbij zij opgemerkt dat de 15 procentpunten arbitrair zijn gekozen, maar de hiermee verkregen classificatie vergemakkelijkt aggregatie en algemene conclusies over het grote aantal indicatoren.

- *Geschatte mogelijkheden tot verdere verbetering*: welke verbetering ten opzichte van het 50e percentiel in 2010 lijkt nog haalbaar. Hierbij is ook rekening gehouden met het 5e of 95e percentiel en met het feit dat het streefpercentage meestal niet op 0% of 100% kan worden gesteld. De volgende kwalificaties zijn gebruikt:<sup>b</sup>
  - *groot*: de mogelijkheden tot (verdere) verbetering worden geschat op tenminste 30 procentpunten.
  - *matig*: de mogelijkheden tot (verdere) verbetering worden geschat op meer dan 10 procentpunten en minder dan 30 procentpunten.
  - *gering*: de mogelijkheden tot (verdere) verbetering worden geschat op hooguit 10 procentpunten.

---

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

<sup>b</sup> Hier is wederom gekozen voor absolute procentpunten in plaats van relatieve verschillen in percentages (vgl noot a).

Ook hier geldt dat de grenzen in 15 procentpunten arbitrair zijn gekozen, maar dat de hiermee verkregen classificatie aggregatie en algemene conclusies over het grote aantal indicatoren vergemakkelijkt.

De inschattingen ten aanzien van mogelijkheden tot verdere verbetering van de huisartsenindicatoren zijn door twee artsen (AK, MB) afzonderlijk gemaakt, waarna zo nodig in onderling overleg consensus werd bereikt. Voor de apothekersindicatoren is eenzelfde inschatting door twee praktiserende apothekers (MWH, WG) gemaakt. Aangezien het hier niet gaat om objectief gemeten gegevens maar om schattingen is terughoudendheid bij het interpreteren hiervan op zijn plaats.

## 5.3 RESULTATEN

### 5.3.1 MEETBAARHEID VAN DE HARM-WRESTLING AANBEVELINGEN

De 35 geneesmiddel specifieke aanbevelingen van het HW rapport werden voor het beoordelen van hun meetbaarheid opgesplitst in 69 deelaanbevelingen. Hiervan waren er uiteindelijk 31 meetbaar in de IPCI database en 15 in de SFK database (zie Appendix 2 voor beschrijving en vaststelling van meetbaarheid). Meetbaarheid in IPCI was hoger omdat huisartsen databases relevante informatie bevatten over laboratorium uitslagen en morbiditeit. In de SFK database werd co-morbiditeit benaderd door geneesmiddelen die specifiek voor een aandoening voorgeschreven worden. In geen van beide databases kan worden gemeten hoe communicatie is geregeld en verantwoordelijkheden.

### 5.3.2 OVERZICHT VAN DE ONTWIKKELDE INDICATOREN

Tabel 2 geeft een overzicht van de 31 meetbare huisartsenindicatoren en 15 apothekersindicatoren die zijn ontwikkeld op basis van de 69 HW deelaanbevelingen. Voor een gedetailleerde beschrijving van de technische specificaties van iedere indicator wordt verwezen naar Appendices 1 en 2.

**Tabel 2: Overzicht Harm-Wrestling indicatoren voor huisartsen en apothekers**

#	HW	Beschrijving van de indicator	Indicator	
			HA	APO
1	10b	% OAC gebruikers aan wie gelijktijdig cotrimoxazol is voorgeschreven.	Ja	Ja
2	13	% niet-selectieve NSAID gebruikers met een verhoogd risico op een GI complicatie.	Ja	Ja
3	14	% niet-selectieve NSAID gebruikers met een verhoogd risico op een GI complicatie aan wie adequate maagbescherming is voorgeschreven.	Ja	Ja
4	15	% laag gedoseerd ASA gebruikers met een verhoogd risico op een GI complicatie aan wie adequate maagbescherming is voorgeschreven.	Ja	Ja
5	16b	% niet-selectieve NSAID of TAR gebruikers met een verhoogd risico op een GI complicatie aan wie adequate maagbescherming is voorgeschreven, bij wie het maag beschermend middel niet wordt gestaakt na afloop van het NSAID of TAR gebruik.	Ja	Ja
6	19	% gecombineerd coxib en laag gedoseerd ASA gebruikers met verhoogd risico op GI complicaties aan wie adequate maagbescherming is voorgeschreven.	Ja	Ja
7	21a	% coxib gebruikers met een ischemische hartziekte of cerebrovasculaire aandoening in de anamnese.	Ja	Ja
8	21b	% coxib gebruikers met cardiovasculaire risicofactoren.	Ja	Nee
9	21c	% niet-selectieve NSAID gebruikers met een ischemische hartziekte of cerebrovasculaire aandoening in de anamnese.	Ja	Ja
10	23a	% niet-selectieve NSAID gebruikers met cardiovasculaire risicofactoren.	Ja	Nee
11	23a	% patiënten met een verhoogd risico op hyponatriëmie bij wie de natrium spiegel is gemeten binnen 4-14 dagen na de start van een thiazidediureticum.	Ja	Nee
12	24a	% patiënten met een verhoogd risico op hypokaliëmie bij wie de kaliumspiegel en creatininespiegel wordt gemeten voor de start van een kaliumverliezend diureticum.	Ja	Nee
13	24b	% gebruikers met een verhoogd risico op hypokaliëmie bij wie de kaliumspiegel en creatininespiegel wordt gemeten binnen 1-3 weken na de start van een kaliumverliezend diureticum.	Ja	Nee
14	24b	% patiënten met een verhoogd risico op hypokaliëmie bij wie de kaliumspiegel en creatininespiegel jaarlijks wordt gemeten tijdens kaliumverliezend diureticum.	Ja	Nee
15	25a	% patiënten met een verhoogd risico op hyperkaliëmie bij wie de kaliumspiegel en creatininespiegel wordt gemeten voor de start van een RAS-remmer.	Ja	Nee
16	25b	% patiënten met een verhoogd risico op hyperkaliëmie bij wie de kaliumspiegel en creatininespiegel wordt gemeten binnen 1-3 weken na de start van een RAS-remmer.	Ja	Nee
17	25b	% patiënten met een verhoogd risico op hyperkaliëmie bij wie de kaliumspiegel en creatininespiegel jaarlijks wordt gemeten tijdens het gebruik van een RAS-remmer.	Ja	Nee
18	26	% RAS-remmer gebruikers met een verhoogd risico op hyperkaliëmie aan wie een NSAID wordt voorgeschreven.	Ja	Nee
19	29a	% patiënten met een verhoogd risico op hartfalen of nierinsufficiëntie die een niet-selectieve NSAID of coxib gebruiken	Ja	Ja
20	31a	% chronische benzodiazepinegebruikers dat tenminste éénmaal per jaar persoonlijk contact heeft met de huisarts.	Ja	Nee
21	31b	% patiënten dat binnen 2 weken na de start van een benzodiazepine persoonlijk contact met de huisarts heeft.	Ja	Nee
22	31c	% patiënten dat 4-6 weken na de start antidepressivum persoonlijk contact met huisarts heeft.	Ja	Nee
23	34a	% chronische corticosteroïdgebruikers dat vanwege een verhoogd risico op osteoporose wordt behandeld met een bisfosfonaat.	Nee	Ja
24	35	% patiënten van 70 jaar of ouder dat wordt behandeld met glibenclamide i.p.v. een ander sulfonylureumderivaat.	Ja	Ja
25	39a	% oudere patiënten bij wie de nierfunctie $\leq 3$ mnd. voor de start digoxine is gemeten.	Ja	Nee
26	39b	% oudere digoxine gebruikers bij wie de nierfunctie tenminste jaarlijks wordt gemeten.	Ja	Nee
27	39c	% oudere patiënten bij wie de nierfunctie $\leq 3$ mnd. voor de start van sotalol is gemeten.	Ja	Nee
28	39d	% oudere sotalol gebruikers bij wie de nierfunctie tenminste jaarlijks wordt gemeten.	Ja	Nee
29	39g	% digoxine gebruikers dat gelijktijdig wordt behandeld met een macrolide.	Ja	Ja
30	39h	% digoxine gebruikers dat gelijktijdig wordt behandeld met itraconazol.	Ja	Ja
31	39i	% digoxine gebruikers dat gelijktijdig wordt behandeld met ketaconazol.	Ja	Ja
32	40a	% patiënten dat vanaf de start van een opioïde wordt behandeld met een laxans.	Ja	Ja

#: nummer indicator; HW: Harm-Wrestling aanbeveling, HA: meetbaar bij huisarts; APO: meetbaar in SFK

### 5.3.3 METING VAN DE INDICATOREN

In appendix 3 is voor iedere meetbare huisartsenindicator en apothekersindicator weergegeven tot welke resultaten de toepassing heeft geleid voor de meet jaren 2007-2010. Tabellen 3 en 4 vatten samen welke resultaten er met de toepassing van de HW indicatoren zijn verkregen in de IPCI database (n=31) en de SFK database (n=15). Tabel 5 geeft een overzicht per indicator.

**Tabel 3: Resultaten van de 31 Harm-Wrestling huisartsenindicatoren (nummer refereert naar indicator nummer (zie tabel 2))**

Mogelijkheid tot verdere verbetering t.o.v. 2010	Ontwikkeling in de tijd (2007-2010)		Totaal
	Verbeterd	Onveranderd	
Groot	3	4; 11; 12; 13; 16; 21; 22; 32	9
Matig		2; 7; 8; 14; 15; 17; 25	7
Gering	6; 27	1; 5; 9; 18; 19; 20; 24; 26; 28; 29; 30; 31	14
Niet te beoordelen		10	1
Totaal	3	28	31

**Tabel 4: Resultaten van de toepassing van 15 Harm-Wrestling apothekersindicatoren (nummer refereert naar indicator nummer (zie tabel 2))**

Mogelijkheid tot verdere verbetering t.o.v. 2010 (geschat)	Ontwikkeling in de tijd (2007-2010)		Totaal	Aantal
	Verbeterd	Onveranderd		
Groot		6	1	
Matig	3; 4	2; 19; 23	5	
Gering		1; 5; 7; 9; 24; 29; 30; 31; 32	9	
Totaal Aantal	2	13	15	

Bij 3 huisartsenindicatoren en 2 apotheker indicatoren werd een verbetering gezien: 4x verbeterde de maagbescherming van geneesmiddelgebruikers met een hoog risico op gastro-intestinale complicaties en 1x het meten van de nierfunctie van oudere patiënten voorafgaand aan een therapie met sotalol. Slechts eenmaal verbeterde dezelfde indicator zowel in de huisartsendatabase als in de apothekers database. Dit ondersteunt de keuze om de Harm-Wrestling indicatoren in beide typen databases te meten.

Tabel 5 geeft in kleurcode aan welke indicatoren zijn verbeterd gedurende de periode 2007-2010. Alle grijze cellen beschrijven geen verandering. De laatste kolom geeft aan waar mogelijke verbetering gescoord kan worden. Controle van elektrolyten/creatinine bij gebruik van kalium verliezende diuretica of thiazide diuretica of RAS remmers kan nog veel beter. Daarnaast kan ook veel verbetering gescoord worden indien er meet persoonlijk contact met de huisarts na het starten van een benzodiazepine of een antidepressivum.



**Tabel 5: Overzicht van verbetering tussen 2007 en 2010 per indicator en mogelijkheid tot verbetering**

#	Beschrijving van de indicator	Indicator	
		Verb	Pot. Verb
1	% OAC gebruikers aan wie gelijktijdig cotrimoxazol is voorgeschreven.		+
2	% niet-selectieve NSAID gebruikers met een verhoogd risico op een GI complicatie.		++
3	% niet-selectieve NSAID gebruikers met een verhoogd risico op een GI complicatie aan wie adequate maagbescherming is voorgeschreven.		+++
4	% laag gedoseerd ASA gebruikers met een verhoogd risico op een GI complicatie aan wie adequate maagbescherming is voorgeschreven.		+++
5	% niet-selectieve NSAID of TAR gebruikers met een verhoogd risico op een GI complicatie aan wie adequate maagbescherming is voorgeschreven, bij wie het maag beschermend middel niet wordt gestaakt na afloop van het NSAID of TAR gebruik.		+
6	% gecombineerd coxib en laag gedoseerd ASA gebruikers met verhoogd risico op GI complicaties aan wie adequate maagbescherming is voorgeschreven.		+
7	% coxib gebruikers met een ischemische hartziekte of cerebrovasculaire aandoening in de anamnese.		++
8	% coxib gebruikers met cardiovasculaire risicofactoren.		++
9	% niet-selectieve NSAID gebruikers met een ischemische hartziekte of cerebrovasculaire aandoening in de anamnese.		+
10	% niet-selectieve NSAID gebruikers met cardiovasculaire risicofactoren.		?
11	% patiënten met een verhoogd risico op hyponatriëmie bij wie de natrium spiegel is gemeten binnen 4-14 dagen na de start van een thiazidediureticum.		+++
12	% patiënten met een verhoogd risico op hypokaliëmie bij wie de kaliumspiegel en creatininespiegel wordt gemeten voor de start van een kaliumverliezend diureticum.		+++
13	% gebruikers met een verhoogd risico op hypokaliëmie bij wie de kaliumspiegel en creatininespiegel wordt gemeten binnen 1-3 weken na de start van een kalium verliezend diureticum.		+++
14	% patiënten met een verhoogd risico op hypokaliëmie bij wie de kaliumspiegel en creatininespiegel jaarlijks wordt gemeten tijdens kalium verliezend diureticum.		++
15	% patiënten met een verhoogd risico op hyperkaliëmie bij wie de kaliumspiegel en creatininespiegel wordt gemeten voor de start van een RAS-remmer.		++
16	% patiënten met een verhoogd risico op hyperkaliëmie bij wie de kaliumspiegel en creatininespiegel wordt gemeten binnen 1-3 weken na de start van een RAS-remmer.		+++
17	% patiënten met een verhoogd risico op hyperkaliëmie bij wie de kaliumspiegel en creatininespiegel jaarlijks wordt gemeten tijdens het gebruik van een RAS-remmer.		++
18	% RAS-remmer gebruikers met een verhoogd risico op hyperkaliëmie aan wie een NSAID wordt voorgeschreven.		+
19	% patiënten met een verhoogd risico op hartfalen of nierinsufficiëntie die een niet-selectieve NSAID of coxib gebruiken		++
20	% chronische benzodiazepinegebruikers dat tenminste eenmaal per jaar contact heeft		+
21	% patiënten dat binnen 2 weken na de start van een benzodiazepine contact heeft.		+++
22	% patiënten dat 4-6 weken na de start antidepressivum contact met huisarts heeft.		+++
23	% chronische corticosteroidgebruikers dat wordt behandeld met een bisfosfonaat.		++
24	% patiënten van 70 jaar of ouder dat wordt behandeld met glibenclamide i.p.v. een ander sulfonyleureumderivaat.		+
25	% oudere patiënten bij wie de nierfunctie ≤ 3 mnd. voor de start digoxine is gemeten.		++
26	% oudere digoxine gebruikers bij wie de nierfunctie tenminste jaarlijks wordt gemeten.		+
27	% oudere patiënten bij wie de nierfunctie ≤ 3 mnd. voor de start van sotalol is gemeten.		+
28	% oudere sotalol gebruikers bij wie de nierfunctie tenminste jaarlijks wordt gemeten.		+
29	% digoxine gebruikers dat gelijktijdig wordt behandeld met een macrolide.		+
30	% digoxine gebruikers dat gelijktijdig wordt behandeld met itraconazol.		+
31	% digoxine gebruikers dat gelijktijdig wordt behandeld met ketaconazol.		+
32	% patiënten dat vanaf de start van een opioïde wordt behandeld met een laxans.		+

Verb: verbetering; felgroen: gemeten huisartsen en apotheken, grauwgroen: alleen huisarts of apotheek verbetering.  
Pot. Verb: potentiële verbetering; + gering; ++ matig; +++ hoog





### 6.1 INLEIDING

De Nederlandse overheid zou graag zien dat het aantal potentieel vermijdbare geneesmiddel-gerelateerde ziekenhuisopnamen wordt teruggedrongen. Daarom is in onderstaande studie is een methode ontwikkeld, waarmee ziekenhuisopnamen gerelateerd aan geneesmiddelbijwerkingen doelmatig kunnen worden gevolgd door de tijd heen.

Een periodieke herhaling van de HARM-studie zou als nadeel hebben dat dit zeer arbeidsintensief en daardoor ook relatief kostbaar zou zijn. In de oorspronkelijke studie moesten 12.793 acute ziekenhuisopnamen worden onderzocht om 714 (5,6%) mogelijk tot waarschijnlijk geneesmiddel-gerelateerde opnamen te vinden, met andere woorden één casus per 18 beoordeelde opnamen.

De oorspronkelijke IPCI studie had eveneens als nadeel dat een flink aantal ontslagbrieven moest worden geëvalueerd om de geneesmiddel-gerelateerde acute opnamen te vinden: het aantal mogelijk tot waarschijnlijk geneesmiddel-gerelateerde opnamen bedroeg in deze studie 247 op een totaal van 3515 (7%) ontslagbrieven, met andere woorden één op veertien brieven. Bovendien had de IPCI studie als beperking dat naast de opgevraagde ontslagbrieven uitsluitend informatie beschikbaar was, die door de huisartsen van de IPCI database was vastgelegd. Omdat daarin geneesmiddelen, voorgeschreven door een medisch specialist, niet altijd zijn opgenomen, was een volledig overzicht van het geneesmiddelengebruik per patiënt niet gewaarborgd.

In de *Quick Assessment of Drug-Related Admissions over Time* (QUADRAT) studie is daarom onderzocht of er een nieuwe meetmethode kon worden ontwikkeld, waarmee de aard, omvang en potentiële vermijdbaarheid van geneesmiddel-gerelateerde ziekenhuisopnamen in Nederland doelmatiger gemonitord zou kunnen worden. De centrale gedachte hierachter was dat een geautomatiseerde voorselectie van mogelijk geneesmiddel gerelaterde gevallen de trefkans per beoordeelde casus aanzienlijk zou kunnen verbeteren. Dit zou dan leiden tot een efficiëntieslag of grotere opbrengst, zodat schattingen makkelijker gemaakt zouden kunnen worden.

### 6.2 METHODE

#### 6.2.1 DESIGN EN SETTING

Deze studie werd uitgevoerd als een retrospectieve cohort studie in de PHARMO-LMR database.

In het initiële protocol was voorzien dat de studie zou worden uitgevoerd in de IPCI database door IPCI data te koppelen aan de PHARMO Landelijke Medische Registratie (LMR) data om ziekenhuisopnamen te identificeren. Vervolgens zouden de bijbehorende ontslagbrieven via de huisartsen worden opgevraagd. Na langdurig overleg moest van deze procedure worden afgezien, omdat het koppelen van gegevens in Nederland alleen geoorloofd bleek op anonieme wijze en de informatie die door de koppeling wordt verkregen niet aan één van de betrokken partijen mag worden verstrekt. Met andere woorden, de meerwaarde die door de koppeling ontstaat, mag niet worden gebruikt en doorgegeven aan de huisarts. Hoewel de huisarts vaak wel weet dat een patiënt is opgenomen, is dat niet altijd het geval. Daarom richt deze studie en bijbehorende onderzoekspopulatie zich uitsluitend op de PHARMO 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. De database bevat gegevens uit openbare apotheken, ziekenhuisopnamen, huisartsgegevens en klinische laboratoriumwaarden van meer dan drie miljoen geanonimiseerde patiënten. De unieke data bron is een populatie database en volgt de techniek van *patient tracking systems* (PTS). De database bevat prescriptie geschiedenissen, 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 gecodeerd volgens de *Anatomical Therapeutic Chemical (ATC)* classificatie van de *World Health Organization (WHO)* ([http://www.whocc.no/atc\\_ddd\\_index/](http://www.whocc.no/atc_ddd_index/)). Door de PHARMO database te koppelen aan de LMR database is niet alleen betrouwbare informatie beschikbaar over de verstrekte geneesmiddelen, maar ook over de ziekenhuisopnamen per patiënt. De LMR bevat gedetailleerde informatie over ziekenhuisopnamen 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 zijn gecodeerd volgens de *International Classification of Diseases, 9th Revision, Clinical Modification (ICD-9-CM)*.

---

### 6.2.2 DATAVERZAMELING

In de oorspronkelijke IPCI studie werden 3515 ontslagbrieven bekeken en bleken slechts 247 opnamen potentieel gerelateerd aan een bijwerking van een geneesmiddel (met andere woorden een kans op een potentiële casus van 1 op 14 brieven). Doel van deze herhaalstudie was om een efficiëntieslag te maken en de relatieve opbrengst te vergroten, zodat schattingen over (vermijdbare) opnamen gerelateerd aan geneesmiddelengebruik eenvoudiger zouden kunnen worden uitgevoerd. Dit werd gedaan door niet alle opnamen te bekijken maar alleen de opnamen tijdens of na het gebruik van selecte geneesmiddelen.

De gevolgde procedure voor het verzamelen van gegevens omvatte de volgende stappen (zie Figuur 1):

## 1. Opvragen en kritisch beoordelen van de oorspronkelijke HARM triggerlijst

De oorspronkelijke HARM-triggerlijst bevatte de combinaties van de geneesmiddel-uitkomst combinaties, die volgens het HARM team mogelijk geneesmiddel-gerelateerd zijn. Bij kritische beoordeling daarvan ontstond de vraag hoe compleet deze lijst was.

## 2. Extra triggerlijst maken met behulp van datamining (GPS en Trend analyse)

Om meer associaties van geneesmiddelen met redenen van ziekenhuisopname (*events*) te vinden werd een extra *triggerlijst* samengesteld op basis van *datamining* (Gamma Poisson Shrinker (GPS)) en Trend analyse)

Voorafgaand aan de *datamining* werden de geneesmiddelen en *events* door experts geaggregeerd in klinisch relevante groepen. De geneesmiddelen werden op basis van farmacologisch werkingsmechanisme en ATC codering door twee apothekers (MWH en PDS) ingedeeld in geneesmiddelgroepen. Na de onafhankelijke beoordeling kwamen beide apothekers bijeen om consensus te bereiken ten aanzien van de discrepanties tussen de individuele beoordelingen.

De *events* (redenen van ziekenhuisopname) werden ingedeeld in groepen (bijvoorbeeld bloedingen) op basis van de ICD-9-CM codes. De ICD-9-CM lijst werd geclassificeerd volgens de *Clinical Classifications Software (CCS)* door *Healthcare Cost and Utilization Project* van de *Agency for Healthcare Research and Quality* uit de Verenigde Staten<sup>11</sup>. Vervolgens werd deze classificatie, waar nodig, door één apotheker en vier artsen verder onderverdeeld in subgroepen.

Om nieuwe associaties tussen ATC groepen en ICD-9-CM groepen te vinden, werd in de PHARMO-LMR gekoppelde database een GPS en een TREND analyse uitgevoerd. GPS staat voor Gamma Poisson Shrinker en is een methode, die in de farmacovigilantie wordt gebruikt om associaties tussen geneesmiddel en bijwerking te ontdekken. GPS stelt vast of een uitkomst (bijwerking) vaker dan verwacht voorkomt bij het gebruik van een geneesmiddel. Het resultaat wordt uitgedrukt in een statistische disproportionaliteits maat (EGBM). Als de EGBM gelijk is aan 1, dan komt de uitkomst even vaak voor als verwacht. In de QUADRAT studie is aangenomen dat associaties met een EGBM >1,8 en een EGBM<sub>0.05</sub> (ondergrens van het 95%-betrouwbaarheidsinterval) >1,5 significant zijn. In de GPS analyse werd gekeken naar associaties tussen de geaggregeerde ATC-codes en geaggregeerde ICD-9-CM codes van alle acute ziekenhuisopnamen tussen 2005 en 2008 in verschillende leeftijdscategorieën.

Omdat de PHARMO-LMR gekoppelde database longitudinale observationele routine zorgdata bevat, was het denkbaar dat de GPS methode bekende bijwerkingen, waarvoor over de tijd preventieve maatregelen zijn genomen, niet meer zou identificeren. Om zulke associaties, die vroeger voor problemen zorgden, maar nu in mindere mate, toch te kunnen identificeren werd tevens een TREND analyse uitgevoerd. De TREND analyse bestudeert de trend van associaties tussen de geaggregeerde ATC classificatie en geaggregeerde ICD-9-CM lijst in de loop der tijd (tussen 1999 en 2009).



### 3. Beoordeling van de lijst met nieuw geïdentificeerde associaties

De nieuw gevonden associaties van geneesmiddelen met een *event* werden door twee apothekers (MWWH en PDS), onafhankelijk van elkaar, beoordeeld en ingedeeld in twee groepen. Ten eerste de groep van associaties die al op de triggerlijst van de HARM-studie voorkwam. Deze werd gelabeld als HARM *adverse drug event* (HARM-ADE) (zie appendix 4). Indien een associatie van geneesmiddel met *event* niet op de HARM-triggerlijst voorkwam, maar door tenminste één van de apothekers toch als mogelijke bijwerking werd beoordeeld, kwam deze in een aparte lijst van HARM additionele geneesmiddel-event combinaties (HARM-ADD). De associatie werd alleen opgenomen als er meer dan 40 ziekenhuisopnamen tijdens geneesmiddelgebruik waren over een periode van drie jaar. Bij de TREND analyse werd de associatie niet aan de aparte lijst toegevoegd, indien het maximaal aantal opnamen per jaar minder was dan 15. Die beperking werd toegepast omdat de combinatie bij een zo lage prevalentie weinig relevant is en er potentieel fouten kunnen optreden doordat onzeker is of het om een 'echte associatie' gaat (vals-positieve associaties). Een derde onafhankelijke deskundige (CK) beoordeelde de aldus verkregen HARM-ADD items. Wanneer tenminste twee beoordelaars de associatie beoordeelden als een bijwerking van het geneesmiddel, werd deze als HARM-ADD genoteerd (zie Appendix 5). Bij het beoordelen van associaties werd therapieontrouw niet meegerekend, omdat deze associaties tot te veel vals-positieve resultaten zouden leiden.

### 4. Vaststellen van de geautomatiseerde prevalentie van geneesmiddel-gerelateerde opnamen

In de PHARMO-LMR gekoppelde database werd de geautomatiseerde prevalentie van 'geneesmiddel-gerelateerde opnamen' vastgesteld aan de hand van de HARM-ADE en de HARM-ADE plus HARM-ADD lijsten. Op basis van de stappen zoals boven beschreven werden de ziekenhuisopnamen geïdentificeerd, die plaatsvonden tijdens gebruik van een specifiek(e) geneesmiddel(groep) en waarvan de combinatie gelabeld was als HARM-ADE of HARM-ADD. De prevalentie van geneesmiddel-gerelateerde ziekenhuisopnamen werd berekend op het totaal aantal acute ziekenhuisopnamen gedurende de periode 2000 tot 2009. De analyse werd uitgevoerd om de prevalentie van geneesmiddel-gerelateerde ziekenhuisopnamen, gebaseerd op de 'geautomatiseerde voorselectie', te kunnen schatten en om de geschatte prevalentie te kunnen vergelijken met de resultaten van de HARM studie en IPCI studie. Daarbij ging het uitsluitend om het gelijktijdig voorkomen van een *event* (ziekenhuisopname) en een geneesmiddel dat die *event* getriggerd zou kunnen hebben. Naar verwachting zouden daarin ook vals-positieve gevallen worden meegeteld (namelijk ziekenhuisopnamen tijdens of vlak na het gebruik van een specifiek verdacht geneesmiddel, maar toch niet gerelateerd aan dat geneesmiddel).

### 5. Validatie steekproef ontslagbrieven en vaststelling van de frequentie van vals positieve associaties

#### 5a. Opvragen van ziekenhuisontslagbrieven

Om te beoordelen hoe vaak een op de HARM-ADE of HARM-ADD lijst voorkomende combinatie van *event* en geneesmiddel echt geneesmiddel-gerelateerd was, werd een steekproef genomen uit alle HARM-ADE en HARM-ADD gevallen in 2005 (het jaar waarin de oorspronkelijke HARM studie was uitgevoerd) en 2008 (het jaar waarin de Harm-Wrestling aanbevelingen voor het eerst beschikbaar kwamen). Van deze steekproef werden de ontslagbrieven bij de desbetreffende ziekenhuizen opgevraagd. Van de 78 ziekenhuizen aan wie medewerking was gevraagd, hebben 14 ziekenhuizen deelgenomen. In totaal werden 4897 ontslagbrieven opgevraagd, waarvan uiteindelijk 3617 daadwerkelijk werden ontvangen. Op het moment van analyse van het onderzoek waren 2826 van de 3617 brieven beschikbaar.

#### 5b. Beoordelen causaliteit van ziekenhuisontslagbrieven door arts en apotheker

Alle ontslagbrieven werden geanonimiseerd en in een beveiligd PDF bestand gezet om de privacy van de patiënten te waarborgen. De geanonimiseerde brieven werden vervolgens via een veilige *remote research* omgeving toegankelijk gemaakt voor de beoordelaars. In het totaal waren er 15 beoordelaars (9 medisch geschoold en 6 farmaceutisch geschoold). Elke casus werd door twee beoordelaars (één medisch geschoolde en één farmaceutische geschoolde) onafhankelijk van elkaar beoordeeld op mogelijke causaliteit en mogelijke vermijdbaarheid van de opname. De beoordelaars hadden niet alleen de ontslagbrief tot hun beschikking, maar ook het volledige in PHARMO opgeslagen medicatieprofiel van de patiënt, zowel voorafgaand aan de opname alsook in de weken daarna. De informatie werd beschikbaar gesteld via een elektronisch formulier (Chameleon®) (zie Appendix 6).

#### 5c. Beoordelen van ziekenhuisontslagbrieven op causaliteit en vermijdbaarheid

Om zoveel mogelijk uniformiteit in de beoordeling van de brieven te garanderen werd beoordeeld met behulp van twee algoritmen, die eerder waren gebruikt in de IPCI studie en HARM studie:

- Aan de hand van het aangepaste algoritme van Kramer et al.<sup>12</sup> is beoordeeld of de opname daadwerkelijk geneesmiddel gerelateerd kon zijn (zie Appendix 7).
- De mogelijke vermijdbaarheid van iedere mogelijke bijwerking werd vastgesteld met behulp van het algoritme van Schumock en Thornton et al.<sup>13</sup> (zie Appendix 8). Dit algoritme werd aangepast door bij categorie A vragen toe te voegen of er sprake was van een afleverfout of toedienfout.

Aangezien achteraf is gebleken dat beide hulpmiddelen beperkingen hadden (zie de discussie) werd, in tegenstelling tot de oorspronkelijke algoritmen, vastgesteld dat de *event* leidend tot de ziekenhuisopname *mogelijk* geneesmiddel-gerelateerd en *mogelijk* vermijdbaar was geweest zonder te specificeren hoe waarschijnlijk dat was.

Indien er discrepanties waren tussen de beoordelaars met betrekking tot de causaliteit of vermijdbaarheid werden de brieven door een ervaren klinisch farmacoloog (PDS of BS) beoordeeld. Deze derde beoordelaars waren geblindeerd voor de beoordelingen van de eerste twee beoordelaars.

Per meetjaar (2005 en 2008) werd de positief voorspellende waarde (PVW) voor mogelijke causaliteit berekend door het totaal aantal keren dat een *event*categorie in de steekproef werd beoordeeld als mogelijke bijwerking te delen door het totale aantal *events* in de steekproef. Bij voldoende gevallen per *event* werden de PVW's ook per *event* berekend. Bij te weinig gevallen, werden individuele *events* (bijv. hypovolemie, hyponatriëmie, hypokaliëmie, hyperkaliëmie) weer samengevoegd tot grotere *event*categorieën (bijv. dehydratie/elektrolytstoornissen) om toch een indruk te krijgen of er grote verschillen in PVW's bestonden tussen de verschillende hoofdsorten *events*.

Tenslotte werden PVW's voor mogelijke vermijdbaarheid berekend per meetjaar (2005 en 2008) door het totaal aantal keren dat een mogelijke bijwerking in de steekproef was beoordeeld als mogelijk vermijdbaar te delen door het totale aantal mogelijke bijwerkingen in de steekproef.

## 6. Gecorrigeerde prevalentie medicatie gerelateerde ziekenhuisopnamen in PHARMO

De PVW's voor mogelijke causaliteit werden vervolgens gebruikt om de geautomatiseerde selectie van *triggers* met behulp van de HARM-ADE en HARM-ADD lijsten te corrigeren voor de aanwezigheid van vals positieve *triggers* zodat alleen het aantal mogelijke bijwerkingen in PHARMO-LMR overbleef. Zodoende kon een gecorrigeerde (netto) prevalentie van mogelijk geneesmiddel-gerelateerde ziekenhuisopnamen berekend worden.

## 7. Extrapolatie naar Nederland

Extrapolatie van de steekproef resultaten naar heel Nederland was mogelijk aan de hand van de opnamegegevens van Kiwa Prismant voor 2005 en 2008. De acute opnamen in PHARMO waren een fractie van het totaal aantal opnamen in NL, de extrapolatie factor vanuit het totaal aantal vermijdbare opnames vanuit PHARMO naar NL was 7.995 voor 2005 en 9.199 voor 2008 onder de aanname dat PHARMO representatief is voor NL.

Berekening was gebaseerd op de volgende getallen:

n=aantal acute opnamen in PHARMO

N=aantal acute opnamen in NL (Prismant)

X=bruto percentage acute opnamen gerelateerd aan geneesmiddelen (automatisch vanuit HARM-ADE en HARM-ADD lijst)

PVW: positief voorspellende waarde dat de opname werkelijk gerelateerd was aan geneesmiddelen, door review van een steekproef van brieven.

Y=netto percentage acute opnamen gerelateerd aan geneesmiddelen (automatisch vanuit HARM-ADE en HARM-ADD lijst)  $Y = X * PVW$

$\mu$ : fractie vermijdbare geneesmiddel gerelateerde opnamen (bepaald op een sample)



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

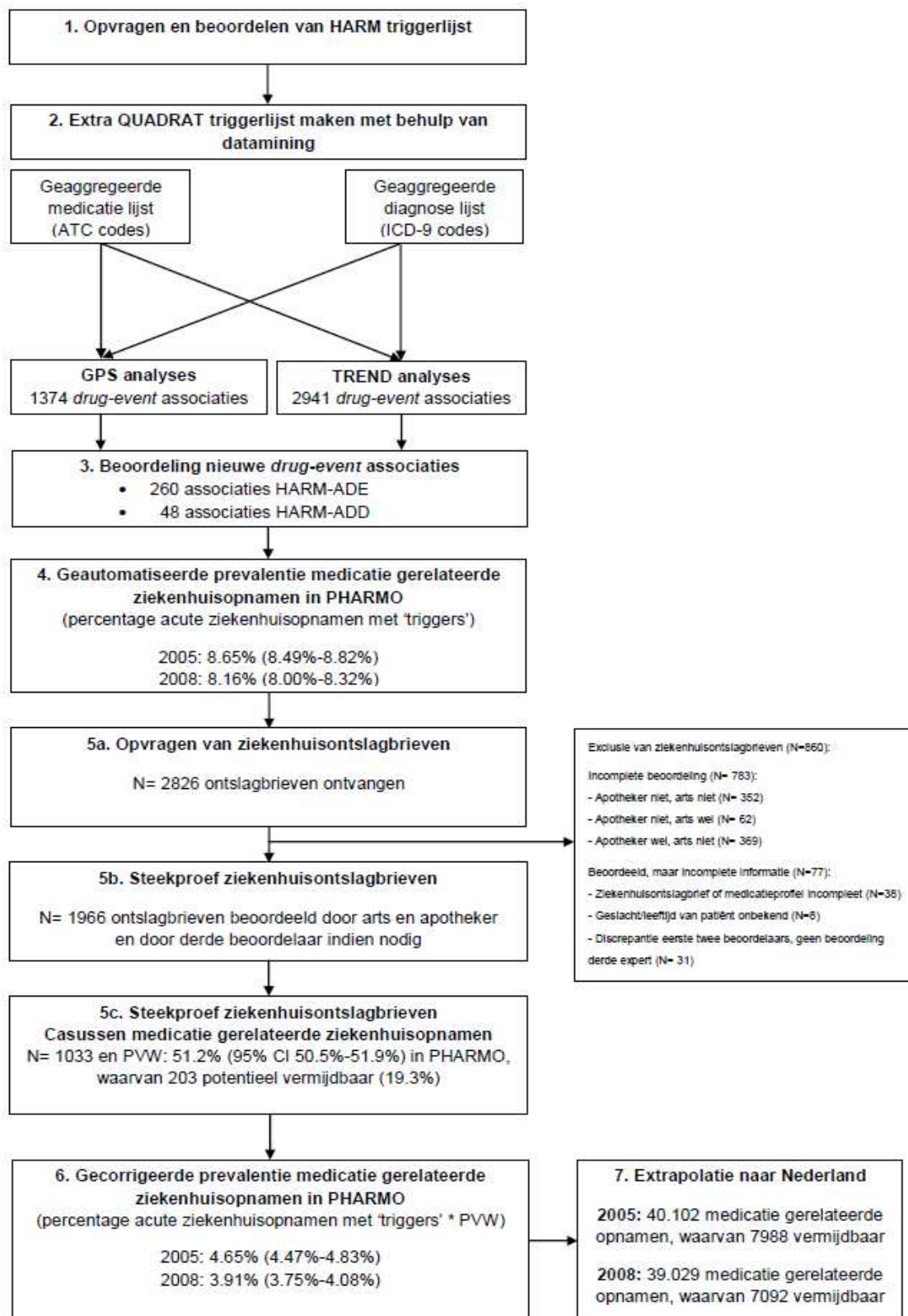
$$\text{Totaal aantal} = N * Y * \mu$$

Betrouwbaarheidsintervallen zijn gebaseerd op het feit dat we een steekproef hadden genomen.

## 6.3 RESULTATEN

### 6.3.1 TRIGGER LIJSTEN

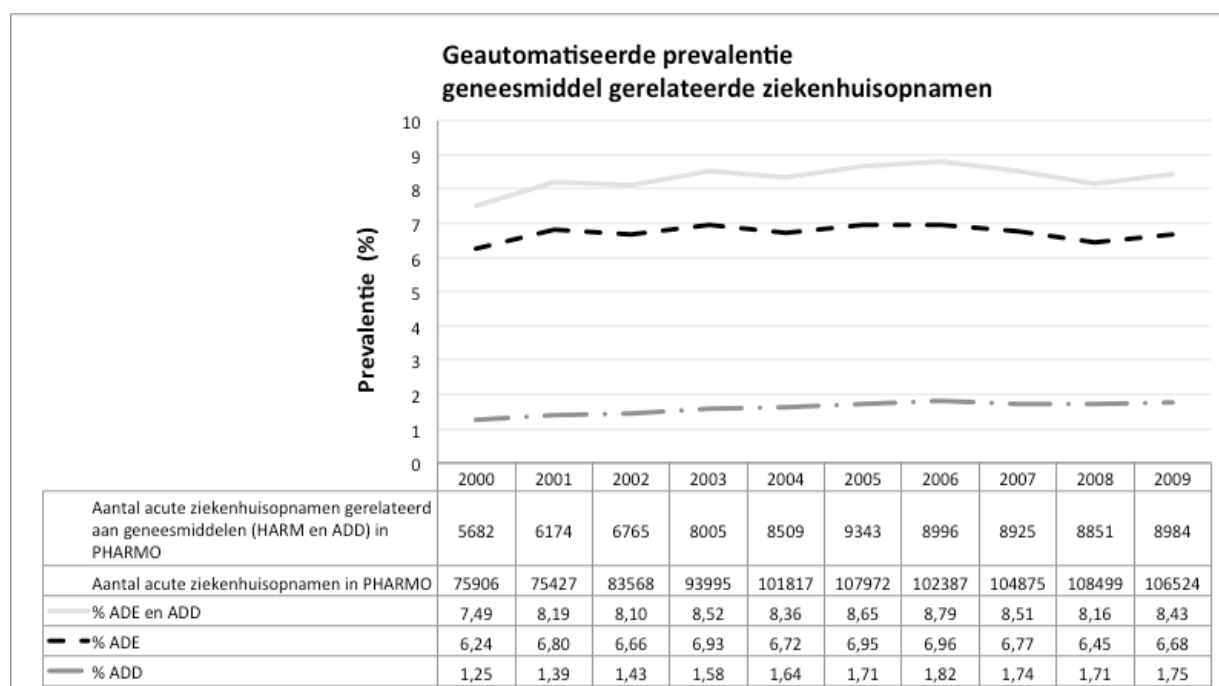
Bij beoordeling van de oorspronkelijke HARM-triggerlijst, ontstond de indruk dat deze mogelijk incompleet was. Om de triggerlijst vollediger te maken, werd *datamining* toegepast waarbij op basis van de PHARMO data gezocht werd naar statistisch significante geneesmiddel-uitkomst (*drug-event*) associaties. Op basis van de GPS analyse werden 1374 significante associaties gevonden. Op basis van de TREND analyse bleken 2941 associaties significant te zijn. Na review van de associaties bleken er uiteindelijk 260 associaties op de HARM-ADE lijst te staan, 48 associaties werden als mogelijk interessant beschouwd en op de HARM-ADD lijst gezet (Appendix 5).

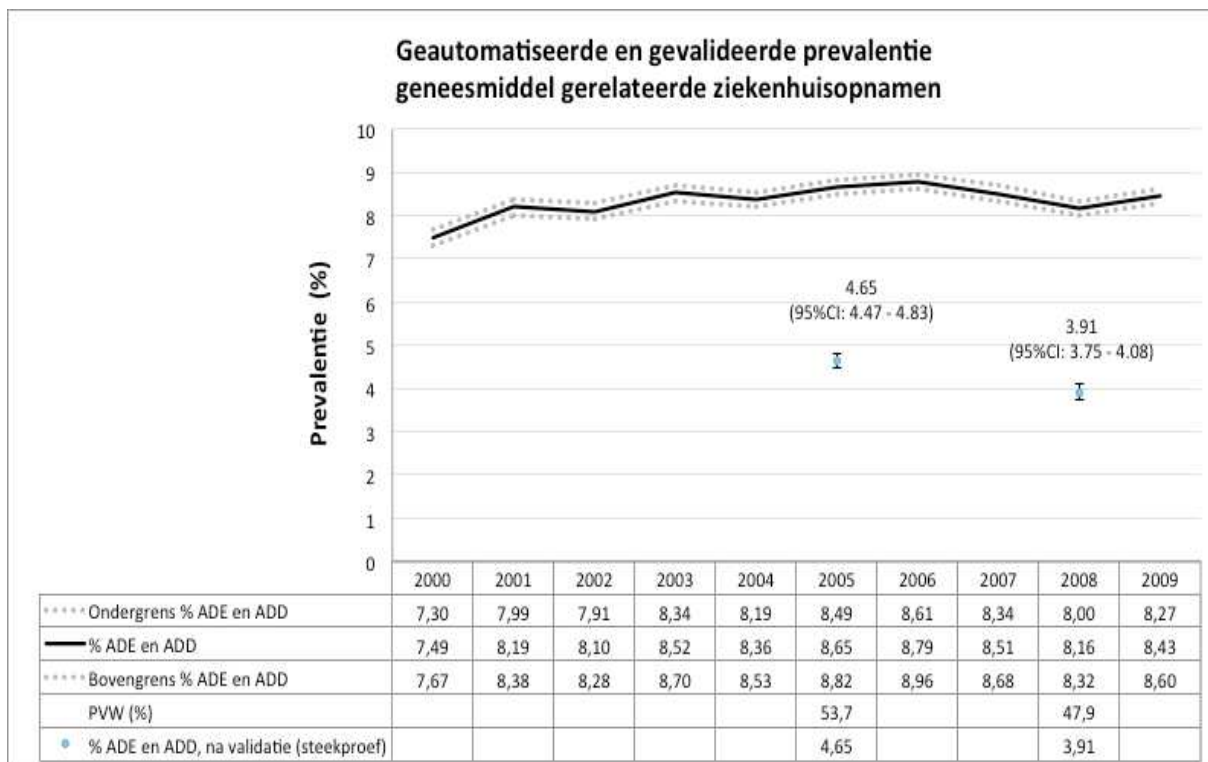


**Figuur 1: Proces voor identificeren van nieuwe geneesmiddel-event associaties middels datamining (GPS en TREND), het opstellen van de HARM-ADE en HARM-ADD triggerlijsten, aantal potentiële ziekenhuisopnamen, die voldoen aan triggerlijsten (temporele associatie) en de validatie daarvan door middel van een steekproef van ziekenhuisontslagbrieven.**

### 6.3.2 BRUTO PERCENTAGE GENEESMIDDEL-GERELATEERDE OPNAMEN

Met behulp van de HARM-ADE en HARM-ADD lijsten werd in de PHARMO-LMR gekoppelde database in eerste instantie geautomatiseerd berekend wat per jaar het bruto, dat wil zeggen ongecorrigeerde, percentage geneesmiddel-gerelateerde *events* zou kunnen zijn. Figuur 2 vergelijkt de prevalenties op basis van de HARM-ADE lijst, de HARM-ADD lijst en de som van beiden. De PHARMO-LMR gekoppelde database bevatte 107.972 acute opnamen in 2005 en voor 108.499 in 2008. Gebaseerd op de HARM-ADE lijst en de HARM-ADD lijst waren er respectievelijk 9343 en 8851 *triggers* in 2005 en 2008. Uit de figuur komt naar voren dat de ongecorrigeerde prevalentie op basis van de *trigger*lijsten zeer stabiel is gebleven en schommelt tussen de 6.5% en 7,0% (HARM-ADE alleen) en rond de 8% (HARM-ADE plus HARM-ADD). De prevalentie in 2005 was 8,65% (95% BI: 8,49%-8,82%) en 8,16% (95% BI: 8,00%-8,32%) in 2008.





**Figuur 2: Ongecorrigeerde prevalentie van geneesmiddel-gerelateerde ziekenhuisopnamen in de PHARMO database op basis van de triggerlijsten en een tempo rele associatie. Prevalentie puntschattingen in 2005 en 2008 na validatie van een steekproef van brieven. ADE = 'adverse drug event' op de HARM-triggerlijst; ADD = 'additional event' toegevoegd aan HARM-triggerlijst; PVW = positief voorspellende waarde.**

De ongecorrigeerde bruto prevalenties zijn alleen gebaseerd op automatisch geselecteerde temporele relaties (de ziekenhuisopname treedt op binnen drie maanden na aflevering van het recept, of indien de medicatieduur kon worden berekend tijdens de behandeling of binnen 14 dagen na de berekende einddatum daarvan).

### 6.3.3 CAUSALITEITS BEOORDELING

Van de totale lijst met HARM-ADE en HARM-ADD getriggerde opnamen werden 4897 geanonimiseerde ontslagbrieven opgevraagd, waarvan er 3617 brieven binnenkwamen tussen november 2011 en februari 2012, een aantal ziekenhuizen leverden heel laat aan en konden niet worden meegenomen voor dit rapport (n=791). Van de 2826 tijdig ontvangen ziekenhuisontslagbrieven konden 2043 door een arts en apotheker afzonderlijk worden beoordeeld. In totaal werden nog eens 77 brieven van de analyse uitgesloten vanwege de volgende redenen: de leeftijd van patiënt was onbekend (n=8), de ontslagbrief of het medicatieprofiel waren incompleet (n=38) of de ziekenhuisontslagbrief was niet ter beoordeling voorgelegd aan een derde expert, hoewel de eerste twee beoordelaars wel van mening verschilden (n=31). Hierdoor bleven uiteindelijk 1966 ontslagbrieven [1109 uit 2005 (56.4%) en 857 uit 2008 (43.6%)] over die op mogelijke causaliteit en mogelijke vermijdbaarheid zijn beoordeeld.

De beoordeelde brieven waren afkomstig uit 13 ziekenhuizen, waarvan drie ziekenhuizen voor 77,7% van de brieven hebben gezorgd (van 1 ziekenhuis werd geen enkele brief ontvangen). Het minimale aantal brieven per ziekenhuis was drie en het maximale aantal brieven 771. De meeste ziekenhuisontslagbrieven waren afkomstig van de algemene inwendige geneeskunde (27,0%), gevolgd door de cardiologie (25%) en heelkunde (18,4%). De afdelingen longziekten (7,9%), neurologie (7,0%), maag-, darm-, leverziekten (6,0%) en de orthopedie (4,4%) droegen bij elkaar 497 brieven bij. De overige afdelingen waar ziekenhuisontslagbrieven van beoordeeld waren, waren urologie (1,2%), kindergeneeskunde (1,1%), keel-, neus-, oorheelkunde (0,8%), intensive care (0,5%), geriatrie (0,3%), verloskunde en gynaecologie (0,2%), kaakchirurgie (0,1%), psychiatrie (0,1%) en reumatologie (0,1%).

De gemiddelde leeftijd van de 1966 patiënten was 69,5 jaar met een standaard deviatie van 16,7. De mediaan was 74 jaar (interkwartiel gebied: 61- 81 jaar). Het merendeel was vrouw (57,2%). Aangezien het om een selectieve groep patiënten gaat, werd er veel co-morbiditeit gerapporteerd: hypertensie (24,5%), coronair syndroom (24,3%), diabetes mellitus (18,1%), atriumfibrilleren (14,6%) en maligniteit (13,9%). De nierfunctie was bekend voor 907 patiënten (46,1%), waarvan 311 (24,2%) een verminderde nierfunctie hadden.

Van de 1966 beoordeelde brieven werden 1033 (52,5%) *events* op basis van het aangepaste algoritme van Kramer (zie Appendix 6) geclassificeerd als een mogelijke (n=854) of een waarschijnlijk/zekere (n=179) geneesmiddel-gerelateerde ziekenhuisopname. De positief voorspellende waarde (PVW) van alle mogelijke plus waarschijnlijk/zekere geneesmiddel-gerelateerde opnamen samen, gecorrigeerd voor de selecte steekproef, was 51,2% met een 95% betrouwbaarheidsinterval (BI) van 50,5% tot 51,9%. De PVW in 2005 was 53,7% (95% BI: 52,7%-54,7%) en in 2008 47,9% (95% BI: 46,9%-49,0%) (zie Tabel 6). Met andere woorden, ongeveer de helft van de beoordeelde ziekenhuisopnamen die in de PHARMO-LMR database waren opgespoord via de geautomatiseerde toepassing van *triggerlijsten* kon geduid worden als een mogelijk geneesmiddel-gerelateerde ziekenhuis opname en de overige opnamen waren vals-positief. Omdat voor de ontslagbrieven een steekproef was genomen uit het totaal aantal *triggeropnamen* werd de prevalentie van geneesmiddel-gerelateerde ziekenhuisopnamen op basis van deze positief voorspellende waarde gecorrigeerd.

Daaruit volgde dat in PHARMO-LMR respectievelijk 5016 van de 107.972 acute ziekenhuisopnamen in 2005 en 4243 van de 108.499 acute ziekenhuisopnamen in 2008 potentieel geneesmiddel-gerelateerd waren geweest. De gecorrigeerde prevalentie van geneesmiddel-gerelateerde ziekenhuisopnamen in de PHARMO-LMR database bedroeg 4,65% (95% BI: 4,47%-4,83%) in 2005 en 3,91% (95% BI: 3,75%-4,08%) in 2008. Correctie van de PVW voor het type uitkomst in de steekproef had geen grote invloed, de PVW in 2005 ging van 55% naar 53,7% en in 2008 van 49,4% naar 47,9%. Voor 2005 en 2008 samen was de PVW 52,5% in plaats van 51,2% geweest.

Bloedingen buiten het maagdarm stelsel, evenals gastro-intestinale (GI) complicaties en obstipatie/ileus waren vaak ten gevolge van geneesmiddelengebruik met hoge PVWs. Luchtwegaandoeningen waren ongeveer in een derde van de brieven toegeschreven aan geneesmiddelgebruik.

**Tabel 6: Mogelijke causaliteit per ziekte categorie in 2005 en 2008 op basis van de steekproef brieven.**

Ziektecategorie	2005			2008		
	Brieven N	Mogelijk Causaal N	PVW %	Brieven N	Mogelijk Causaal N	PVW %
Fracturen	180	99	55%	135	70	52%
Hartfalen	146	81	55%	97	40	41%
Overig	136	42	31%	122	39	32%
Duizeligheid/collaps/hypotensie/syncope	119	70	59%	85	42	49%
Respiratoir	110	34	31%	79	23	29%
Bloeding (buiten GI stelsel)	89	76	85%	79	67	85%
Gastro-intestinale (GI) complicatie	71	64	90%	44	34	77%
Ritmestoornissen	46	18	39%	42	18	43%
Acuut coronair syndroom	41	16	39%	33	10	30%
Elektrolyetstoornis	40	26	65%	31	21	68%
Ileus/obstipatie	38	33	87%	30	23	77%
Hyper- of hypoglykemie	34	24	71%	21	14	67%
Koorts/infectie	34	13	38%	35	8	23%
Nierinsufficiëntie	18	11	61%	17	10	59%
Epilepsie	7	3	43%	7	4	57%
<b>Totaal</b>	<b>1109</b>	<b>610</b>	<b>55%</b>	<b>857</b>	<b>423</b>	<b>49%</b>

PVW: positief voorspellende waarde

#### 6.3.4 BEOORDELING VAN MOGELIJKE VERMIJDBAARHEID

Aan de hand van het aangepaste algoritme van Schumock en Thornton et al.<sup>13</sup> werd de mogelijke vermijdbaarheid van de geneesmiddel-gerelateerde ziekenhuisopnamen bepaald (zie Appendix 8). Volgens dit algoritme waren 203 (19,7%) van de 1033 mogelijk geneesmiddel gerelateerde ziekenhuisopnamen mogelijk vermijdbaar geweest. De mogelijke vermijdbaarheid van de 854 mogelijk geneesmiddel-gerelateerde opnamen was lager (16,9%) dan die bij de waarschijnlijk/zeker geneesmiddel-gerelateerde opnamen (32,4%). In 2005 waren 125 van de mogelijk geneesmiddel-gerelateerde opnamen mogelijk vermijdbaar (20,5%), en in 2008 waren dat er 78 van de 423 (18,4%). Gecorrigeerd voor de niet willekeurige steekproef was het percentage vermijdbaar over 2005 en 2008 19.3 (95% BI: 18.5-20.1), in 2005 19.9% (95% BI: 18.8-21.0) en in 2008 18.2 (95% BI 17.0-19.4). Na extrapolatie bleek dat 999 opnamen in 2005 en 771 opnamen in 2008 van de respectievelijk 5016 en 4243 totale geneesmiddel-gerelateerde ziekenhuisopnamen in PHARMO mogelijk vermijdbaar waren geweest.

De redenen van de mogelijke vermijdbaarheid staan genoteerd in Tabel 7. Per geneesmiddel-gerelateerde ziekenhuisopname kon meer dan één reden worden aangegeven waarom de opname mogelijk vermijdbaar was. Een riskante combinatie van geneesmiddelen kwam het meest vaak voor (33%), dit werd gevolgd door gebrek aan voorschrijven van beschermende geneesmiddelen, verkeerde dosering, of een contra-indicatie.

**Tabel 7: Redenen van mogelijke vermijdbaarheid**

Reden van mogelijke vermijdbaarheid*	Frequentie N	Percentage %
<b>Voorschrijf- en afleverfouten</b>		
Ongewenste geneesmiddelcombinatie	67	33.0
Geen beschermend middel toegevoegd	29	14.3
Dosering gerelateerd	29	14.3
Contra-indicatie	21	10.3
Alternatief was mogelijk	10	4.9
Onvoldoende gemonitord	9	4.4
Geen goede indicatie	4	2.0
Heropname	2	1.0
Patiënt onvoldoende geïnformeerd	2	1.0
Voedselinname gerelateerd	1	0.5
Andere voorschijffout	1	0.5
<b>Toedienfouten</b>		
Te veel of te weinig ingenomen door patiënt	6	3.0
Zonder overleg met arts ingenomen	1	0.5
Reden onbekend	21	10.3
<b>Totaal</b>	<b>203</b>	<b>100</b>

\* meer redenen per casus mogelijk

De betrokken geneesmiddelen die in verband werden gebracht met de mogelijk vermijdbare ziekenhuisopnamen staan genoteerd in Tabel 8. NSAID's (34x), diuretica (incl. spironolacton) (30x), trombocytenuitremmers (30x), anticoagulantia (27x), benzodiazepinen (24x), opioïden (23x), bèta-blokkers (20x), calciumantagonisten (17x), bloedglucose verlagende middelen (17) en RAS-remmers (14x) kwamen het vaakst voor.



**Tabel 8: Mogelijk vermijdbare geneesmiddel-gerelateerde opnamen en het type geneesmiddel.**

<i>Event categorie</i>	<i>Events in categorie</i>	<i>Mogelijk vermijdbare opnamen no. (%)</i>	<i>Geassocieerde geneesmiddelen</i>
GI complicaties	Gastro-duodenale zweer, GI bloeding, zweer of perforatie	34 (16.7)	TAR's (27), OAC's (10), NSAID's (12), LMWH's (2), corticosteroiden (2), spironolacton (1), SSRI (1)
Fracturen	Osteoarthrose, pathologische, laag en hoogenergetische fracturen.	28 (13.8)	Benzodiazepinen (20), SSRI's (7), opioïden (5), diuretica (4), parkinsonmiddelen (3), TCA's (3), spasmolytica (2), antipsychotica (2), corticosteroiden (2), overige antidepressiva (1), vertigomiddelen (1), anti-epileptica (1), motiliteit bevorderende middelen (1)
Hartfalen	Congestief hartfalen	28 (13.8)	NSAID's (13), beta-blokkers (10 waarvan 1x als oogdruppel), calciumantagonisten (11), corticosteroiden (3), thiazolidinedionen (2), TCA's (2), xanthinederivaten (1)
Bloedingen (buiten GI stelsel)	Anemie, hersenbloeding, hemoptoe, neusbloeding, bloed bij urine	21 (10.3)	OAC's (14), TAR's (12), NSAID's (1), spironolacton (1), LMWH (1), dipyridamol (1)
Duizeligheid/collaps/Hypotensie/syncope	Duizeligheid, coördinatiestoornis, hypotensie, syncope	15 (7.4)	RAS-remmers (9), bètablokkers (6), nitraten (4), benzodiazepinen (4), diuretica (6), insuline (2), alfa-adrenoreceptorantagonist (1), TCA (1), calciumantagonist (2), opioïd (1)
Ileus/obstipatie	Ileus, obstipatie	15 (7.4)	Opioïden (13), ijzerpreparaten (3), calciumantagonisten (3), mebeverine (2), TCA (1)
Hyperglykemie/ hypoglykemie	Ketoacidose, hyperglykemie of hypoglykemie (eventueel met coma)	13 (6.4)	Insulinen (8), sulfonyleureumderivaten (6) RAS-remmer (1), anti-psychoticum (1)
Elektrolytstoornissen/dehydratie	Hypo-osmolariteit, hypovolemie, hyper-kaliemie, hypokaliemie, hyponatriemie, dehydratie	11 (5.4)	Diuretica (13), RAS remmers (2), NSAID (1), bètablokkers (1), spironolacton (1), SSRI (1), antipsychoticum (1), anti-epilepticum (1)
Luchtwegaandoeningen	Pneumonie, COPD, astma	7 (3.4)	Opioïden (4), NSAID's (2), bètablokkers (2), anti-

			epilepticum (1)
Acuut coronair syndroom	Pijn op de borst (angina pectoris), acuut hartinfarct	6 (3.0)	NSAID's (5), thiazolidinedion (1), schildklierhormoon (1), calciumantagonist (1), RAS remmer (1), digoxine (1), diureticum (1)
Koorts/infectie	Algemene malaise, leukopene koorts, neutropenie	3 (1.5)	Corticosteroid (1), mesalazine (1), antimetabool (1), PPI (1)
Ritmestoornissen	Boezemfibrilleren, geleidingsstoornis, hartstilstand	3 (1.5)	Digoxine (2), bètablokker (1), schildklierhormoon (1)
Nierinsufficiëntie	Acute en chronische nierinsufficiëntie	2 (1.0)	Diureticum (1), spironolacton (2), RASI-remmer(1), antibioticum (1)
Epilepsie	Epilepsie	1 (0.5)	Anti-epilepticum (1), SSRI (1)

Afkortingen: TAR = trombocytenuitstroomremmer; GI = gastro-intestinaal; OAC = orale anticoagulantia, NSAID = Non-Steroidal Anti-Inflammationary Drug; LMWH = Low Molecular Weight Heparin; SSRI = Selective Serotonin Reuptake Inhibitor; TCA = tricyclisch antidepressivum; RAS = Renine Angiotensine Systeem; PPI = protonpompremmer. NB: bij één casus kunnen verschillende geneesmiddelen betrokken zijn geweest.

### 6.3.5 INTERRATER AGREEMENT

Zowel voor de causaliteit als vermijdbaarheid werden algoritmen gebruikt die in eerste instantie door twee verschillende beoordelaars onafhankelijk van elkaar werden toegepast zonder verdere consensusvorming. De *interrater agreement* was voor beide aspecten laag. Tabel 9 laat de overeenkomst zien in de beoordeling van de mogelijke causaliteit: de eerste twee beoordelaars waren het in 1283 van de 1966 gevallen (65%) met elkaar eens. De bijbehorende kappa waarde was 30,4%.

Wat de mogelijke vermijdbaarheid betreft waren de eerste twee beoordelaars het met elkaar eens in 395 van de 690 gevallen (57%) die door beide beoordelaars als mogelijke bijwerking waren aangemerkt. De kappa statistiek kwam hier niet hoger dan 7,7% uit.

**Tabel 9: Overeenkomst in causaliteitsbeoordeling tussen beoordelaars**

Beoordelaars	Niet causaal	Mogelijk/zeker causaal	Totaal
Niet causal	593	351	944
Mogelijk/zeker causal	332	690	1022
Totaal	925	831	1966

---

### 6.3.6 EXTRAPOLATIE NAAR NEDERLAND

Extrapolatie van de gegevens leidde tot een schatting van 40.102 geneesmiddel-gerelateerde ziekenhuisopnamen (95% BI: 38.590-41.654), waarvan 7.988 (95% BI: 7.269-8.767) mogelijk vermijdbaar, in 2005 in Nederland. In 2008 waren dat er naar schatting 39.029 (95% BI: 37.427-40.680), waarvan 7.092 (95% BI 6.377-7.875) mogelijk vermijdbaar. Het percentage mogelijk vermijdbare geneesmiddel-gerelateerde ziekenhuisopnames is daarmee gedaald van 19,9% naar 18,2%.

## 7. DISCUSSIE EN AANBEVELINGEN

Voorafgaand aan dit onderzoek was in twee studies gebleken dat jaarlijks duizenden mogelijk vermijdbare geneesmiddel-gerelateerde opnamen in Nederlandse ziekenhuizen plaatsvinden. In de IPCI studie was gevonden dat 5.1% van alle acute ziekenhuisopnamen waarschijnlijk tot zeker het gevolg van een geneesmiddelbijwerking waren en dat 29% van deze opnamen potentieel vermijdbaar waren. Dit kwam naar schatting neer op jaarlijks 10.500 mogelijk vermijdbare opnamen<sup>2,3</sup>.

Vervolgens kwam uit de HARM studie naar voren dat zelfs 46% van de mogelijk tot waarschijnlijk geneesmiddel-gerelateerde ziekenhuisopnamen als potentieel vermijdbaar konden worden beoordeeld. Extrapolatie hiervan naar Nederland resulteerde in 16.000 potentieel vermijdbare geneesmiddel-gerelateerde ziekenhuisopnamen op jaarbasis<sup>4-6</sup>. Hiervan werd 72% in verband gebracht met voorschrijffouten en 26% met gebruiksfouten (inclusief therapieontrouw).

Een opvallende bevinding in beide studies was dat deze mogelijk vermijdbare opnamen in substantiële mate werden toegeschreven aan een beperkt aantal soorten bijwerkingen van een beperkt aantal welbekende “oude” geneesmiddelgroepen (in het bijzonder OAC's, TAR's, NSAID's, bepaalde cardiovasculaire middelen, bloedglucoseverlagende middelen, bepaalde psychofarmaca en sterke opioïden). 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 studies 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 rapport<sup>10</sup> waarvan later ook een enigszins aangepaste Engelse versie uitkwam<sup>21,22</sup>. 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).

### 7.1 INDICATOREN: MATE WAARIN DE HARM-WRESTLING AANBEVELINGEN WORDEN OPGEVOLGD

De belangrijkste conclusies uit de vaststelling en meting van de HARM-Wrestling aanbevelingen zijn:

1) dat veel aanbevelingen niet meetbaar zijn in de praktijk (van de 69 deel aanbevelingen slechte 31 bij de huisartsen en 15 in de apotheek;

Het verdient aanbeveling om de (deel)aanbevelingen die niet meetbaar werden geacht in de IPCI resp. SFK database alsnog in kaart te brengen m.b.v. gericht onderzoek. Twee recente voorbeelden betreffen de adherentie aan richtlijnen bij het voorschrijven van (drie)dubbele antistolling (deelaanbeveling 7a) en de mate van laboratorium monitoring na de start van een RAS-remmer (deelaanbeveling 25 b). In beide gevallen is gebleken dat er nog de nodige ruimte voor verbetering is (Appendices 9 resp. 10).

- 2) dat het type indicator en het beloop daarvan kunnen verschillen tussen apotheek en huisarts;
- 3) dat er tussen 2007 en 2010 nauwelijks meetbare verbetering is opgetreden in het uitvoeren van de Harm-Wrestling aanbevelingen.

Aan huisartsenzijde lieten 3 van de 31 concrete HW indicatoren tussen 2007 en 2010 een verbetering zien en 28 niet. Bij de helft van deze 28 onveranderde indicatoren is dit niet zo verwonderlijk omdat de mogelijkheden tot verdere verbetering al gering werden geacht in 2007. Bij de andere helft werden er echter nog steeds matig grote tot grote mogelijkheden tot verbetering ingeschat in 2010.

Aan apothekerszijde verbeterden 2 van de 15 meetbaar geachte HW indicatoren tussen 2007 en 2010 en de overige 13 indicatoren niet. Bij 9 van deze 13 indicatoren was de mogelijkheid tot verdere verbetering al gering in 2007 dus is begrijpelijk dat zij onveranderd zijn gebleven. Bij 6 indicatoren werden de mogelijkheden tot verbetering in 2010 nog steeds matig groot tot groot ingeschat.

De verbeteringen bij 3 huisartsenindicatoren en 2 apothekersindicatoren bestonden uit 4x betere maagbescherming van geneesmiddelgebruikers met een hoog risico op gastrointestinale complicaties en 1x het meten van de nierfunctie van oudere patiënten voorafgaand aan een therapie met sotalol.

#### *Aanbevelingen naar aanleiding van de indicatoren studie*

- 1) De monitoring van de adherentie aan de HW aanbevelingen door middel van zogeheten HW indicatoren is het meest doelmatig wanneer gebruik kan worden gemaakt van reeds bestaande gegevensbestanden in Nederland. Uit deze studie blijkt dat dit mogelijk is. Hierdoor wordt het bovendien mogelijk om HW indicatoren te vertalen naar continue zorgverlener-gerichte monitoring in de praktijk. Indien overheid of zorgverzekeraars belangstelling hebben voor een continue externe populatie-gebaseerde monitoring van indicatoren in Nederland is dit via verschillende geautomatiseerde gegevensbestanden te realiseren. Voor een aantal HW indicatoren zijn laboratoriumgegevens of redenen van voorschrijven nodig. Deze zijn (nog) niet in de apothekersdatabase voorhanden maar kunnen wel via huisartsendossiers of linkage van data (bijvoorbeeld in PHARMO) worden gevonden.
- 2) Het verdient aanbeveling om bij implementatie van een verbeter traject geen nadruk te leggen op HW indicatoren waarbij de mogelijkheden tot verdere verbetering slechts gering zijn (bijv HW indicator 1: Percentage OAC gebruikers aan wie gelijktijdig co-trimoxazol is voorgeschreven) maar vooral nadruk te leggen op de HW indicatoren die nog wel kunnen worden verbeterd en indicatoren die betrekking hebben op geneesmiddelen die veel worden gebruikt (bijvoorbeeld: NSAIDs, benzodiazepinen,

antidepressiva). Verdere mogelijkheden tot verbetering na 2010 werden als matig tot groot ingeschat bij 16 huisartsenindicatoren en bij 6 apothekersindicatoren. Deze indicatoren zijn onder te brengen in drie hoofdcategorieën:

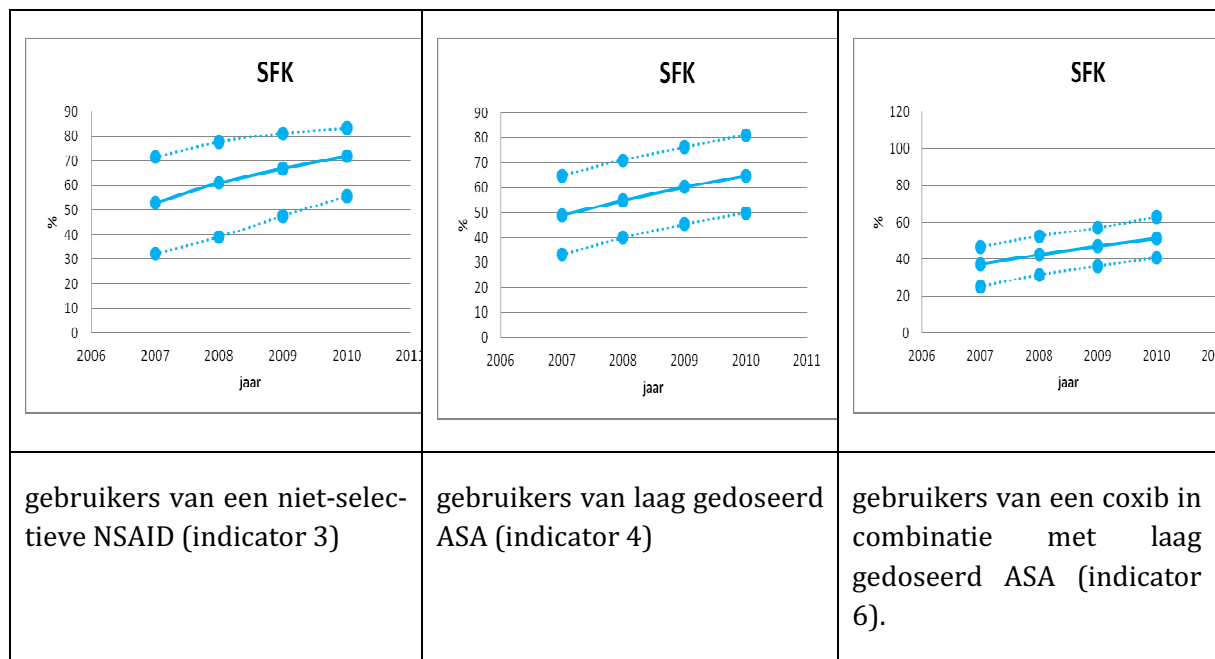
- 1) het aanvragen van natrium, kalium en/of creatinine bepalingen bij patiënten met een verhoogd risico op een elektrolytstoornis en/of verminderde nierfunctie.
- 2) de toevoeging van een extra geneesmiddel om de patiënt te beschermen tegen een bijwerking van een ander geneesmiddel.
- 3) het waarborgen van persoonlijke vervolgcounselen wanneer patiënten met een verhoogd valrisico starten of langdurig doorgaan met een psychofarmacon .

### *Beperkingen*

Bij de interpretatie hiervan is van belang om ook de algemene en specifieke beperkingen van iedere indicator in aanmerking te nemen. Men dient bijvoorbeeld de mate waarin de monitoring van laboratoriumwaarden en het geven van vervolgcounselen zijn gerealiseerd bij respectievelijk cardiovasculaire middelen en psychofarmaca voorzichtig te interpreteren. Deze parameters zijn weliswaar meetbaar in de huisartsendatabase, maar hierbij kan niet worden gecorrigeerd voor het feit dat een therapie ook door een medisch specialist kan worden geïnitieerd om vervolgens door de huisarts te worden herhaald (waardoor het eerste recept van de huisarts niet het eerste voorschrift voor de patiënt hoeft te zijn). Het verdient dan ook aanbeveling om bij de hiervoor aanmerking komende indicatoren nader te onderzoeken, waarom deze voor verdere verbetering in aanmerking lijken te komen: betekent dit vooral dat de gewenste activiteit nog niet voldoende adequaat wordt uitgevoerd of alleen dat de activiteit niet adequaat wordt vastgelegd of doorgegeven (vanuit het ziekenhuis). In een eerste gericht onderzoek hiernaar is gebleken dat de monitoring van laboratoriumwaarden na de start van een RAS-remmer nog beduidend kan worden verbeterd (zie Appendix 10).

Men dient eveneens rekening te houden met de beperkingen van de apothekersdatabase, zoals het ontbreken van directe informatie over onderliggende ziekten en de reden van voorschrijven. Hierdoor moeten deze op een indirecte en daardoor minder nauwkeurige wijze worden afgeleid uit de gebruikte geneesmiddelen (zie bijv. indicator 19 over het gebruik van NSAID's door patiënten met een verhoogd risico op hartfalen of nierinsufficiëntie).

Sommige HW indicatoren dienen niet alleen afzonderlijk maar ook in onderlinge samenhang te worden beoordeeld. Een goed voorbeeld is de vergelijking van de verschillende soorten patiënten met een verhoogd GI bloedingsrisico voor wie adequate maagbescherming wordt aanbevolen: gebruikers van een niet-selectieve NSAID (indicator 3), gebruikers van laag gedoseerd ASA (indicator 4) en gebruikers van een coxib in combinatie met laag gedoseerd ASA (indicator 6). Wanneer wordt vergeleken hoe deze drie indicatoren voor 2007-2010 in de SFK database hebben gescoord valt op dat de maagbescherming van gebruikers van laag gedoseerd ASA nog achterblijft bij die van niet-selectieve NSAID gebruikers en dat de maagbescherming van gebruikers van een coxib plus laag gedoseerd ASA nog verder achterblijft.



**Figuur 4. Vergelijking van de 50<sup>e</sup> percentielwaarden voor verschillende soorten patiënten met een verhoogd risico op een GI complicatie aan wie adequate maagbescherming is voorgeschreven volgens de SFK database**

**Tabel 10 Overlap tussen de IGZ Kwaliteitsindicatoren voor Apothekers en de thans ontwikkelde Harm Wrestling indicatoren voor apothekers**

IGZ Indicatoren			Corresponderende HW Indicator
Nr	Omschrijving	Landelijke Mediaanwaarde in 2010 (10e – 90e percentiel) *	
12a	Aantal gebruikers van coumarines in combinatie met co-trimoxazol		1
36	Percentage patiënten >70 jaar dat niet-selectieve NSAID's met gastroprotectie gebruikt	82 (71-90)	3
38	Percentage gebruikers sterke opioïden met tevens laxantia	52 (37-66)	32

\* Bron: [www.sfk.nl/webrapportages/KISS](http://www.sfk.nl/webrapportages/KISS). KNMP/SFK 2011

Een van de indicatoren voor apothekers (HW indicator 3: het percentage patiënten ouder dan 70 jaar dat niet-selectieve NSAID's combineert met maagbescherming) maakt sinds enkele jaren deel uit van de zogeheten Basisset van Kwaliteitsindicatoren voor Apothekers van de Inspectie voor de Gezondheidszorg (IGZ). Deze Basisset correspondeert in totaal met drie verschillende HW indicatoren voor apothekers. Bij twee van deze drie indicatoren was de mogelijkheid tot verdere verbetering al gering in 2007. Bij de resterende indicator was evenwel een duidelijke verbetering waar te nemen. Met andere woorden, de enige IGZ indicator die in 2007 nog voor verbetering in aanmerking kwam verbeterde ook terwijl er van de overige 5 indicatoren die nog

voor verbetering in aanmerking kwamen (maar die niet in de IGZ set zaten) er slechts 1 verbeterde (in mindere mate dan de IGZ-indicator – zie fig.4 hierboven). Het verdient dan ook zeker aanbeveling om het opnemen van HW indicatoren in de IGZ-Basisset van Kwaliteits-indicatoren voor Apothekers nader te bestuderen.

Huisartsen hebben hun eigen professionele kwaliteitscriteria ontwikkeld in het kader van de zogeheten NHG-Praktijkaccreditering<sup>31</sup>. Gezien het stimulerend effect dat IGZ indicatoren plus financiële consequenties op apothekers zouden kunnen hebben is het ook interessant om te onderzoeken in hoeverre de huisartsenzorg baat kan hebben bij een formele externe set van kwaliteitsindicatoren met financiële gevolgen. De resultaten die thans met de HW indicatoren zijn verkregen m.b.v. huisartsendossiers laten niet alleen zien welke indicatoren toepasbaar zijn op huisartsenpaktijken maar ook welke indicatoren hierbij vanuit het perspectief van medicatieveiligheid aandacht verdienen.

#### *Algemene aandachtspunten*

Bepaalde algemene aandachtspunten die in het oorspronkelijke HARM-Wrestling rapport<sup>10</sup> werden aangedragen zijn nog steeds van toepassing:

**1) 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.**

Het lijkt bijvoorbeeld wenselijk dat professionele richtlijnen voldoende aandacht schenken aan die HW indicatoren, waarvan de mogelijkheden tot (verdere) verbetering als matig tot groot worden ingeschat. Daarnaast is belangrijk om de thans ontwikkelde indicatoren te bezien in samenhang met de aantallen potentieel vermijdbare ziekenhuisopnamen die hiermee verband houden, omdat dit de beste mogelijkheden tot prioriteren biedt.

**2) Het verbeteren van de randvoorwaarden die voor de HW implementatie essentieel zijn.**

Het aantal geneesmiddel-specifieke HW deelaanbevelingen in Tabel 7 dat thans nog niet meetbaar is onderstreept nog eens hoe belangrijk een betere vastlegging en overdracht van zorggegevens door de verschillende zorgverleners is.

**3) Automatisering kan en moet een belangrijke bijdrage leveren aan de HW implementatie.**

Een belangrijke ontwikkeling aan farmaceutische zijde is de beslissing om de traditionele manier van medicatiebewaking op termijn te vervangen door dan wel aan te vullen met zogeheten Medisch Farmaceutische Beslisregels (MFB's). Hiermee kunnen laboratoriumwaarden en andere relevante patiëntgegevens afzonderlijk en in onderlinge samenhang worden toegepast om bepaalde geneesmiddelrisico's veel beter te kunnen



inschatten Bij een recente herevaluatie van de oorspronkelijke HARM-studie is gebleken dat een nierfunctiestoornis bij 70 van de alle 714 (10%) geneesmiddel-gerelateerde ziekenhuisopnamen een rol had gespeeld. Aangezien dit vooral het geval zal zijn geweest bij de 332 potentieel vermijdbare opnamen had tussen de 10% en 20% van de potentieel vermijdbare opnamen wellicht voorkómen kunnen worden als beter op de nierfunctie was gelet<sup>29</sup>. Recent buitenlands onderzoek heeft aangetoond dat de apotheker een substantiële bijdrage kan leveren aan het terugdringen van geneesmiddel-gerelateerde problemen wanneer deze toegang heeft tot de nierfunctiewaarden van de patiënten aan wie geneesmiddelen worden voorgeschreven.<sup>c</sup>

Aan huisartsenzijde is recent de beslissingsondersteunende webservice van NHGDoc geïntroduceerd. Deze attendeert de huisarts tijdens het spreekuur op eventuele risico's en afwijkingen in het medisch dossier van de patiënt. Zulke alertmeldingen kunnen betrekking hebben op aanvullende diagnostiek of op een medicatie advies. Alle meldingen zijn gebaseerd op de NHG-Standaarden en worden alleen gegenereerd als er klinisch relevante verschillen zijn tussen het medisch dossier van de patiënt en de NHG-Standaard<sup>30</sup>.

Naast de drie zojuist beschreven algemene domeinen kunnen nog als extra aandachtspunten worden genoemd:

#### **4) Breder toegankelijk maken van de reden van voorschrijven voor de apotheker**

De LESA Actueel medicatieoverzicht in de eerste lijn (2010) specificeert de volgende soorten patiëntgegevens die goed aan de apotheker moeten worden overgedragen:<sup>d</sup>

- *reden van voorschrijven* (indien van belang voor de doseringscontrole van geneesmiddelen die bij verschillende indicaties in een verschillende dosering worden voorgeschreven);
- *contra-indicaties*: (bijv. hartfalen, zwangerschap, verminderde nierfunctie, allergieën en intoleranties);
- *laboratoriumgegevens* (creatinine/eGFR, Na, K, INR, farmacogenetische parameters, bloed- of plasmaspiegel van geneesmiddelen met een kleine therapeutische breedte).

Bij bepaalde patiënten is de reden van voorschrijven niet alleen van belang voor een doseringscontrole maar ook voor de bewaking op andere aspecten. Een goed voorbeeld is de indicatiestelling van dubbele en driedubbele antitrombotische behandelingen. Zulke therapieën kunnen noodzakelijk zijn maar verhogen wel het risico op ernstige bloedingen. In een afzonderlijke studie is gebleken dat deze hoog-risico combinaties lang niet altijd in overeenstemming met vigerende richtlijnen worden voorgeschreven (Appendix 8). Het verdient dan ook aanbeveling dat de reden van voorschrijven ook in zulke gevallen aan de apotheker wordt doorgegeven.

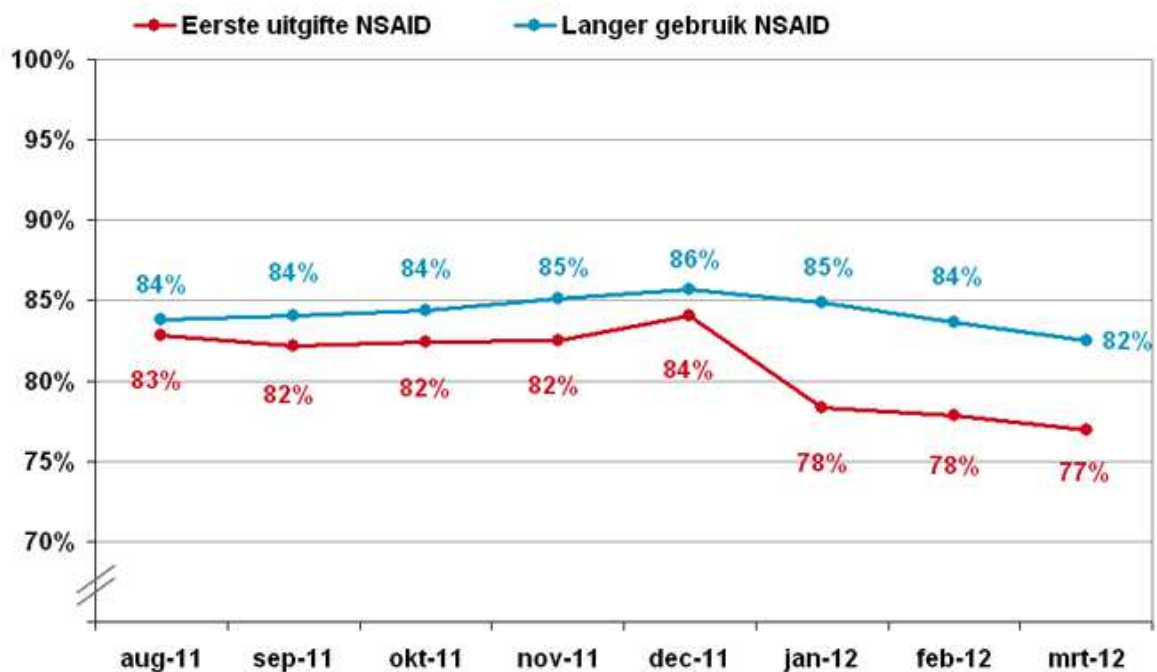
---

<sup>c</sup> Bhardwaja B et al. Improving prescribing safety in patients with renal insufficiency in the ambulatory setting: the Drug Renal Alert Pharmacy (DRAP) program. *Pharmacotherapy* 2011;31:346-56

<sup>d</sup> [http://nhg.artsennet.nl/kenniscentrum/k\\_richtlijnen/k\\_samenwerking/k\\_lesas.htm](http://nhg.artsennet.nl/kenniscentrum/k_richtlijnen/k_samenwerking/k_lesas.htm)

## 5) Toepassing van HW indicatoren om snel de effecten van nieuwe ontwikkelingen inzichtelijk te maken

De thans ontwikkelde indicatoren kunnen ook worden aangewend om in kaart te brengen welke consequenties nieuwe maatregelen van overheid of zorgverzekeraars in de praktijk kunnen hebben voor de medicatieveiligheid. Een mooi voorbeeld is de recente beslissing dat vanaf 1 jan 2012 een andere vergoeding voor maagzuurremmers op recept geldt. Als een gebruiker deze korter dan zes maanden nodig heeft moet de gebruiker de maagzuurremmer voortaan zelf betalen<sup>32</sup>. Het verdient aanbeveling om met behulp van de daartoe geëigende HW indicatoren (nrs. 3, 4 en 6) te volgen welke gevolgen deze maatregel heeft voor de mate waarin patiënten met een hoog gastrointestinaal risico maagbescherming blijven gebruiken. Een eerste analyse in de SFK database laat zien dat er in 2012 een duidelijke daling lijkt op te treden in de maagbescherming van nieuwe NSAID-gebruikers van 70 jaar en ouder (zie Figuur 5). De maatregel heeft dus geleid tot een verslechtering van de indicatoren die over de periode 2007-2010 juist verbeterd waren.



**Figuur 5: Het aandeel gebruikers van NSAID's van 70 jaar en ouder dat beschermd is door het gebruik van een maagzuurremmer onderscheiden naar eerste gebruikers en mensen die al langer een NSAID gebruiken<sup>33</sup>**

HW indicatoren kunnen bovendien worden ingezet om te monitoren welke impact nieuwe studies kunnen hebben op de dagelijkse praktijk (bijv. een studie in de British Medical Journal

van vorig jaar waarin maagbeschermende protonpompremmers een negatief effect leken te hebben op de werkzaamheid van laag gedoseerd ASA (acetylsalicylzuur)<sup>34e</sup>

## 7.2 GENEESMIDDEL-GERELATEERDE ZIEKENHUISOPNAMEN

Om te kunnen volgen of het aantal geneesmiddel-gerelateerde ziekenhuisopnamen door de jaren heen daadwerkelijk de gehoopte daling vertoont werd een vervolgonderzoek op de oorspronkelijke IPCI studie uitgevoerd. De algoritmes die werden gebruikt voor causaliteitsbeoordelingen en vaststellen van vermijdbaarheid waren hetzelfde maar in de huidige studie werd een efficiëntere manier ontwikkeld (de QUADRAT methode) om de prevalentie van het aantal geneesmiddel gerelateerde opnamen vast te stellen, waardoor het in de toekomst makkelijker is dit continue te monitoren.

- 1) In de QUADRAT methode wordt op basis van triggerlijsten een selectie gemaakt van het totaal aantal acute opnamen en worden alleen de opnamen bekeken die een temporele associatie hadden met geneesmiddelgebruik. In de initiële IPCI studie werden alle opnamen bekeken, wat inefficiënt was omdat uiteindelijk maar 5% van de opnamen geneesmiddel gerelateerd zijn. De studie liet zien dat de prevalentie van geneesmiddel gerelateerde ziekenhuisopnamen licht gedaald lijkt te zijn (van 5.1% in IPCI (2003) tot 4.6% in 2005 (QUADRAT) en 3.9% in 2008 (QUADRAT)).
- 2) Het percentage vermijdbare opnamen was 19% en daarmee veel lager dan in de oorspronkelijke IPCI studie (toen 29%), wat zich vertaalt in een veel lager absoluut aantal vermijdbare opnamen in Nederland dan werd geschat in 2003. Hoewel dezelfde algoritmen werden gebruikt voor de beoordeling van causaliteit en vermijdbaarheid was de interrater agreement slechter omdat er meer beoordelaars waren en de brieven vaak niet duidelijk zijn. Hierdoor kunnen we niet zeker zijn dat deze schijnbare verbetering echt is, of wordt vertekend door ruis. Een herhaalstudie zal moeten laten zien of de trend stand houdt. Het is in ieder geval duidelijk dat de situatie niet is verslechterd omdat er een duidelijke daling (gebruikmakend van dezelfde methode) te zien was tussen 2005 en 2008.
- 3) Het type vermijdbare opname (bloedingen, elektrolytstoornissen), de oorzaken (dubbele medicaties, geen beschermende medicatie, doseringsfouten en contra-indicaties) en de meest betrokken middelen (NSAIDs, TARs, OACs) zijn nog steeds dezelfde als in de oorspronkelijke IPCI en HARM studies. Deze middelen en fouten behoeven extra aandacht en kunnen middels de indicatoren ook goed gemonitord worden.

---

<sup>e</sup> De onderzoekers pleiten echter zelf voor het geven van maagbeschermende protonpompremmers aan ASA gebruikers met een hoog GI risico en er is inmiddels ook een nieuwe studie waarin geen effect werd gezien van protonpompremmers op het effect van ASA + clopidogrel als de gebruikers met zichzelf werden vergeleken [35]

Hieronder gaan we gedetailleerder in op de specifieke bevindingen.

---

### 7.2.1 PREVALENTIE EN MOGELIJKE CAUSALITEIT

Toepassing van de oorspronkelijke *trigger*lijst uit de HARM studie (HARM-ADE) op de PHARMO-LMR gekoppelde database resulteerde voor de meetjaren 2007-2010 in een stabiel ongecorrigeerd bruto percentage van mogelijk geneesmiddel-gerelateerde opnamen rond de 6,5-7,0% van alle acute ziekenhuisopnamen. Wanneer tevens een eigen triggerlijst werd meegenomen op basis van *datamining* analyses vooraf (HARM-ADD) werd een eveneens stabiel bruto percentage van ca. 8% gevonden. Op basis van de resultaten van een steekproef uit alle HARM-ADE en HARM-ADD gevallen in 2005 en 2008 waarvoor de causaliteit werd vastgesteld (positief voorspellende waarden (PVW's) bedroegen 53,7% in 2005 en 47,9% in 2008) en het bruto percentage geneesmiddel gerelateerde opnamen bleek dat 4,6% resp. 3,9% van de acute ziekenhuisopnamen in die jaren mogelijk geneesmiddel-gerelateerd waren geweest. Met andere woorden, de *number needed to evaluate* was ruwweg 2 beoordelingen voor 1 treffer. Dit betekent een grote doelmatigheidswinst vergeleken met de oorspronkelijke IPCI en HARM studies waarin 14 resp. 18 beoordelingen per treffer nodig waren.

De overeenkomst in de beoordeling van de brieven op causaliteit was echter minder stabiel in deze studie dan in de originele IPCI en HARM studies. De *interrater agreement* met betrekking tot de causaliteitsbeoordeling was in de IPCI studie 92% ( $\kappa = 0,67$ )<sup>3</sup>. In de HARM studie was de *agreement* voor consensus eveneens hoog: 97,5%<sup>6</sup>. In de QUADRAT method gebruikten we 2 beoordelaars met een verschillende discipline (arts/apotheker), omdat bekend is uit de literatuur dat deze verschillend kunnen scoren<sup>14,15</sup>. In de deze herhaalstudie moest er vaak een derde beoordelaar worden ingeschakeld om de disagreements te beoordelen.

---

### 7.2.2 MOGELIJKE VERMIJDBAARHEID

De mogelijke vermijdbaarheid van de geneesmiddel-gerelateerde opnamen was 19,3%. Dit is lager dan in de oorspronkelijke IPCI studie (28,7% van alle zekere/waarschijnlijke bijwerkingen) en HARM studie (46,5% van alle geneesmiddel-gerelateerde opnamen). Hiervoor zijn verschillende verklaringen denkbaar:

1) Doordat de verschillende studies niet hetzelfde zijn opgezet (Tabel 11) zijn de verkregen resultaten ook niet rechtstreeks met elkaar te vergelijken. In de HARM-studie werd bijvoorbeeld meegenomen dat ook zoveel mogelijk toedienfouten (incl therapieontrouw) moesten worden opgespoord, terwijl dat in de QUADRAT studie niet het geval was. Hier zijn alleen aparte toedienfouten (zoals het spuiten van te veel insuline) meegenomen zonder expliciete aandacht voor therapieontrouw. Wanneer het percentage mogelijke vermijdbaarheid van de HARM studie wordt herberekend zonder de 87 cases waarin alleen een toedienfout werd vastgesteld <sup>4</sup> daalt dit percentage tot 39% (245/627).

2) Het individueel beoordelen van een geneesmiddel-gerelateerde *event* is veelal moeilijk en bovendien kunnen de resultaten bij artsen en apothekers verschillend zijn<sup>14,15</sup>. In de HARM studie (waar alle casus door dezelfde 2 apothekers onafhankelijk van elkaar werden beoordeeld) was de *interrater agreement* voor consensus 97,5% voor de causaliteitsbeoordeling maar 74% voor de beoordeling van vermijdbaarheid <sup>6</sup>. In deze herhaalstudie kwamen de eerste

twee beoordelaars van iedere casus niet bijeen om consensus te bereiken maar werd de casus rechtstreeks en geblindeerd voorgelegd aan een ervaren klinisch farmacoloog als 3<sup>e</sup> beoordelaar. Dit pleit ervoor om in de toekomst iedere casus te laten beoordelen door een klein vast panel dat tenminste bestaat uit een arts, een apotheker en een ervaren klinisch farmacoloog en om dit drietal bij discrepantie in de beoordeling gezamenlijk naar consensus te laten streven.

3) Uit een nadere analyse van ca. 700 moeilijk te beoordelen QUADRAT gevallen zijn nog meer mogelijkheden naar voren gekomen om de beoordeling van mogelijke vermijdbaarheid te verbeteren: volledige weergave van het aantal triggers per patiënt; aanpassing van het instrument om vermijdbaarheid te beoordelen; en uitbreiding van de thans gebruikte bronnen (Appendix 9; zie ook de sectie over Beperkingen en verbetermogelijkheden hieronder).

De mogelijk vermijdbare ziekenhuisopnamen hadden als meest voorkomende reden van opname: GI complicaties, fracturen, hartfalen, bloedingen buiten het GI stelsel, duizeligheid/collaps/hypotensie/syncope, ileus/obstipatie, hyperglykemie/hypoglykemie en elektrolytstoornissen/dehydratie. De betrokken geneesmiddelen, die het meest vaak met een mogelijk vermijdbare ziekenhuisopname in verband werden gebracht waren de NSAID's, diuretica (inclusief spironolacton), TAR's, OAC's, benzodiazepinen, opioïden, beta-blokkers, calciumantagonisten, bloedglucoseverlagende middelen en RAS-remmers.

In kwalitatieve zin komen deze bevindingen goed overeen met de resultaten van de eerdere IPCI studie, HARM studie en buitenlandse studies. Dit komt niet als een verrassing, aangezien deze herhaalstudie gebruik heeft gemaakt van *triggers* die mede van die eerdere studies waren afgeleid. In meer kwantitatieve zin zijn er wel verschillen zichtbaar in de rangorde van de verschillende *events* en in de rangorde van de verschillende geneesmiddel(groep)en. Het is mogelijk dat de verschillen zijn toe te schrijven aan verschillen in opzet en uitvoering tussen de HARM studie, IPCI studie en QUADRAT studie (zie Tabel 11). Hieruit valt te concluderen dat bij het monitoren van mogelijk geneesmiddel-gerelateerde ziekenhuisopnamen door de jaren heen, de studieopzet steeds gelijk moet zijn om de resultaten van verschillende jaren rechtstreeks met elkaar te kunnen vergelijken.

**Tabel 11: Enkele relevante verschillen tussen de opzetten van de verschillende studies (HARM, IPCI en QUADRAT)**

	HARM-studie <sup>4-6</sup>	IPCI studie <sup>2,3</sup>	QUADRAT studie Dit rapport
Opsporing en gegevensverzameling van mogelijk geneesmiddel-gerelateerde ziekenhuisopnamen	Handmatige beoordeling van acute opnamen (aan de hand van een triggerlijst) in ziekenhuizen (prospectief). Van de mogelijk geneesmiddel-gerelateerde opnamen werd het medisch dossier geraadpleegd, zo nodig aangevuld met navraag bij de behandelend arts en/of patiënt. De medicatiehistorie uit de openbaar apotheek en laboratoriumgegevens (uit het ziekenhuis- en/of huisartsenlaboratorium) werden eveneens verzameld en beoordeeld.	Extractie van opname uit medische dossiers van huisartsen. Ophalen en kopiëren van ontslagbrieven bij huisartsen. Handmatige beoordeling van ontslagbrieven over ziekenhuisopnamen plus informatie uit het Elektronisch Patiënten Dossier (EPD) van de betrokken huisarts.	Gecomputeriseerde voorselectie op basis van de <i>triggerlijst</i> uit de HARM-studie uitgebreid met een eigen <i>triggerlijst</i> . Vervolgens handmatige beoordeling van de geselecteerde gevallen op basis van de ontslagbrief over de desbetreffende opname plus de medicatiehistorie uit de openbaar apotheek.
Beoordeling van a) mogelijke causaliteit b) mogelijke vermijdbaarheid	a) Volgens de eerste drie assen van het algoritme van Kramer et al. 1979 <sup>12</sup> b) Volgens een modificatie van het algoritme van Schumock en Thornton 1992 <sup>13</sup>	a) Volgens de WHO classificatie b) Volgens de algoritmen van Schumock en Thornton 1992 <sup>13</sup> en van Hallas e.a. 2002 <sup>13,16</sup>	a) Volgens de eerste drie assen van het algoritme van Kramer et al. 1979 <sup>12</sup> b) Volgens een modificatie van het algoritme van Schumock en Thornton 1992 <sup>13</sup>
Steekproef	Representatieve steekproef uit de Nederlandse academische centra, topklinische ziekenhuizen en algemene ziekenhuizen (excl. psychiatrische ziekenhuizen).	Selectie van huisartsen die gegevens aan de IPCI database leverden ten tijde van de studie en bij wie de opname <i>rate</i> overeenkwam met het landelijk beeld	Sample uit de Nederlandse ziekenhuizen (gebaseerd op hun bereidheid tot participatie en op de snelheid waarmee zij de gevraagde brieven leverden)
Aparte toestemming van patiënt nodig	Ja	Nee	Nee
Meetperiode	40 dagen (waardoor seizoensinvloeden niet systematisch zijn meegenomen)	Heel jaar (waardoor het meenemen van seizoensinvloeden – zoals dehydratie in hartje zomer – was geborgd)	Heel jaar (waardoor het meenemen van seizoensinvloeden – zoals dehydratie in hartje zomer – was geborgd)
Exclusiecriteria	Geplande opnamen; opnamen van verloskundige patiënten, psychiatrische patiënten en kinderen	Oncolytica, geplande opnamen, opnamen verloskunde	Geplande opnamen Patiënten die in het ziekenhuis met geneesmiddelen werden behandeld zonder daar te zijn opgenomen
Focus	Bijwerkingen en toedienfouten	Bijwerkingen	Bijwerkingen
Beoordeling	2 apothekers (2 in totaal) beoordeelden eerst onafhankelijk en streefden vervolgens naar consensus; zo nodig werd beoordeeld door 3 <sup>e</sup> apotheker	2 artsen (2 in totaal) beoordeelden eerst onafhankelijk en streefden vervolgens naar consensus; zo nodig werd beoordeeld door 3 <sup>e</sup> arts	1 arts en 1 apotheker (15 in totaal) beoordeelden onafhankelijk; alle verschillen werden vervolgens beoordeeld door 3 <sup>e</sup> beoordeelaar (2 klinisch farmacologen in totaal)
Aandacht voor de kosten	Ja	Nee	Nee
Kosten van het onderzoek zelf	Relatief hoog	Relatief laag	Relatief laag

---

### 7.2.3 BEPERKINGEN EN VERBETERMOGELIJKHEDEN VAN DE METHODE

Middels de QUADRAT studie hebben we een methode ontwikkeld waarmee periodiek, efficient gemonitord kan worden of er verandering optreden in de prevalentie van geneesmiddel gerelateerde ziekenhuisopnamen. De methode kan nog verbeterd worden op de volgende wijze:

1. De voorselectie van mogelijk geneesmiddel-gerelateerde ziekenhuisopnamen was gebaseerd op de reden van opname plus de medicatiehistorie uit de openbaar apotheek. In deze laatste bron wordt niet, of in ieder geval niet systematisch, vastgelegd welke geneesmiddelen de patiënt in het ziekenhuis krijgt zonder daar te zijn opgenomen. Het gaat hoofdzakelijk om bepaalde oncologische middelen en contrastvloeistoffen. Aangezien ook deze geneesmiddelgroepen kunnen leiden tot een geneesmiddel-gerelateerde opname, zijn ze in onze herhaalstudie waarschijnlijk ondervertegenwoordigd. In de eerdere IPCI studie waren oncologische en immunosuppressieve middelen bij 18% van de geneesmiddel-gerelateerde opnamen betrokken, maar deze opnamen werden slechts voor een gering deel vermijdbaar geacht<sup>2</sup>. Met andere woorden, de wijze van voorselecteren leidt weliswaar tot een onderschatting van de prevalentie van geneesmiddel-gerelateerde opnamen, maar heeft waarschijnlijk weinig invloed op het aantal mogelijke vermijdbare gevallen.

2. Niet ieder ziekenhuis dat voor de steekproef in aanmerking kwam was ook bereid om te participeren in het onderzoek en enkele deelnemende ziekenhuizen hebben relatief veel aan het aantal beoordeelde ontslagbrieven bijgedragen. Daardoor is een convenience sample ontstaan. Hoewel we er niet vanuit gaan dat de PVW erg varieert tussen ziekenhuizen, is in de HARM-studie wel gezien dat de prevalentie van acute geneesmiddel-gerelateerde opnamen in academische ziekenhuizen hoger uitkwam dan die in andere ziekenhuizen<sup>4</sup>. In principe is hier met de gecorrigeerde PVW wel voor gecorrigeerd. Bovendien kan niet worden uitgesloten dat ontslagbrieven uit verschillende ziekenhuizen kunnen variëren in kwaliteit en volledigheid van de informatie.

3. Ontslagbrieven zijn alleen bedoeld om de huisarts in te lichten over de diagnostiek en behandelingen die de patiënt in het ziekenhuis heeft ondergaan. Dit heeft onder meer tot gevolg gehad dat:

- a) Sommige ontslagbrieven slechts summiere informatie gaven (zeker wanneer er sprake was van een orthopedisch behandelde botbreuk)
- b) Ontslagbrieven zelden of nooit de verwijzend huisarts wezen op tekortkoming(en) in diens handelen (zoals ontoereikende monitoring of onjuist *off label* gebruik)
- c) Ontslagbrieven ook zelden of nooit aangaven waar de patiënt de geneesmiddelen had verkregen (eigen openbaar apotheek, andere openbaar apotheek, politheek, internetapotheek).

Opvallend was ook dat de specialist meestal niet expliciteert of een bepaald geneesmiddel of een bepaalde combinatie van geneesmiddelen verantwoordelijk werd gehouden voor de *event* die tot de ziekenhuisopname had geleid. Dit onderstreept de noodzaak van de algemene aanbeveling 6 in het HARM-Wrestling rapport dat een arts, ongeacht of die binnen of buiten het ziekenhuis werkzaam is, snel en adequaat doorgeeft aan de patiënt, de andere behandelend artsen en de apotheker, die rechtstreeks bij de zorg voor de patiënt is betrokken, wanneer een geneesmiddel vanwege een ernstige bijwerking wordt gestaakt<sup>10</sup>. Dit gebeurt bij voorkeur via een stoprecept



of farmaceutisch ontslagbericht, waarin niet alleen staat wanneer welk middel is gestopt, maar ook waarom dat is gebeurd en welk middel daarvoor eventueel in de plaats is gekomen. Bij dit alles is natuurlijk essentieel dat de *event* door de behandelend arts als een bijwerking wordt herkend. Al met al verdient het aanbeveling om met de beroepsverenigingen van medisch specialisten te overleggen hoe ontslagbrieven informatiever kunnen worden gemaakt op het punt van geneesmiddel-gerelateerde patiëntveiligheid.

4. Het aangepaste algoritme van Kramer e.a. 1979<sup>12</sup> dat in navolging van eerdere studies werd toegepast om mogelijke causaliteit vast te stellen bleek niet in alle gevallen adequaat te zijn.

In dat algoritme is bijvoorbeeld geen plaats voor een positieve *dechallenge*, *rechallenge* of extra *challenge* door middel van dosisverhoging, zoals dat bijvoorbeeld wel het geval is met het algoritme van Naranjo e.a. 1981<sup>17</sup>. Het algoritme stelt evenmin het oordeel van de behandelend arts aan de orde. Bovendien leidde het algoritme niet altijd tot de gewenste uitkomst. Wanneer het *event* een bekende bijwerking van een geneesmiddel was maar in het beschreven geval een andere oorzaak veel waarschijnlijker was dan het geneesmiddel, dan kon strikte toepassing van het algoritme toch leiden tot de typering als mogelijke bijwerking in plaats van een typering als onwaarschijnlijke bijwerking. Dit deed zich bijvoorbeeld voor bij een kind met diarree dat weliswaar amoxicilline kreeg maar bij wie een veel aannemelijker oorzaak werd geconstateerd (gastroenteritis bij de directe familieleden).

Tenslotte kon zich het probleem voordoen dat de *trigger* van *event* plus geneesmiddel, waarop de patiënt was geselecteerd niet op een bijwerking wees, maar een andere *trigger* waarop de patiënt niet was geselecteerd duidelijk wel.

5. Het algoritme van Schumock en Thornton 2002<sup>13</sup> dat in navolging van eerdere studies werd toegepast om mogelijke vermijdbaarheid vast te stellen bleek beperkingen te hebben.

Het probleem wordt geïllustreerd door het feit dat 1189 van 2043 beoordeelde brieven in onze herhaalstudie door een ervaren 3<sup>e</sup> beoordelaar moesten worden beoordeeld. Zoals eerder aangegeven verdient het aanbeveling om in de toekomst iedere casus te laten beoordelen door een panel dat tenminste bestaat uit een arts, een apotheker en een ervaren klinisch farmacoloog en dat bij discrepantie in de individuele beoordeling gezamenlijk naar consensus streeft.

Uit een nadere analyse van ongeveer 700 moeilijk te beoordelen gevallen (appendix 9) blijkt welke andere maatregelen kunnen voorkómen dat een mogelijk vermijdbare casus toch niet als vermijdbaar (vals-negatief) wordt beoordeeld:

- *Onvolledige/onjuiste triggers*: volledige weergave van het aantal *triggers* per patiënt
- *Aspecten die niet expliciet aan bod komen in het algoritme van Schumock en Thornton*: uitbreiding van het oorspronkelijke algoritme met gerichte vragen over duplicatie van (bij)werkingen, therapieduur en eerdere ontregelingen of voorafgaande symptomen.
- *Informatie niet toereikend*: uitbreiding van de thans gebruikte bronnen (ontslagbrief en medicatiehistorie in de openbaar apotheek) met huisartsgegevens over laboratoriumuitslagen voorafgaand aan de opname en de reden van voorschrijven. Zulke gegevens zullen in de toekomst steeds meer in de PHARMO database beschikbaar zijn.

Het is aannemelijk dat het percentage mogelijke vermijdbaarheid onder invloed van deze



maatregelen substantieel zal kunnen toenemen (zie Appendix 9).

6. De resultaten leveren een duidelijk algemeen beeld op maar bieden slechts beperkt inzicht in de prevalentie van afzonderlijke geneesmiddel-gerelateerde opnamen. Dit kan in de toekomst worden ondervangen door het gericht uitvoeren van aanvullend onderzoek. Een voor de hand liggende mogelijkheid zou bijvoorbeeld zijn om voor één of meer specifieke event-geneesmiddelcombinaties extra ontslagbrieven op te vragen en te beoordelen. Het is ook denkbaar om voor het evalueren van een relevant deelonderwerp een aparte studie op te zetten, waarbij een andere methodologie wordt ingezet die rechtstreeks op het onderwerp in kwestie is toegesneden. Een goed voorbeeld hiervan is het evalueren van NSAID-gerelateerde GI ziekenhuisopnamen, door in de PHARMO-LMR gekoppelde database rechtstreeks het population attributable risk (PAR) door de tijd heen te meten<sup>18</sup>. Die methode kan eveneens worden gebruikt voor ASA-gerelateerde GI ziekenhuisopnamen.

---

#### 7.2.4 CONCLUSIES EN AANBEVELINGEN

1. Het aandeel geneesmiddel-gerelateerde ziekenhuisopnamen, volgens de originele HARM-ADE *triggerlijst*, is sinds 2005 stabiel gebleven op 6,5 tot 7,0% van alle acute opnamen. Met de HARM-ADD *events* erbij lag dit stabiel op 8%. Bij het handmatig beoordelen van een steekproef van de voorgeselecteerde *events* in 2005 en 2008 bleek dat van de 2 automatisch geselecteerde gevallen ongeveer 1 inderdaad mogelijk geneesmiddel-gerelateerd was. De geautomatiseerde voorselectie, ontwikkeld in het kader van deze herhaalstudie, is dan ook een doelmatige manier om ongecorrigeerde bruto metingen uit te voeren van acute ziekenhuisopnamen die mogelijk geneesmiddel-gerelateerd zijn geweest. Deze bruto metingen kunnen eenvoudig en zonder hoge kosten periodiek worden uitgevoerd, zowel voor het totaal als voor belangrijke categorieën van *events*. Het handmatig corrigeren van bruto aantallen op mogelijke causaliteit en mogelijke vermijdbaarheid is veel arbeidsintensiever en daardoor ook beduidend duurder.

2. Uit een handmatige beoordeling van steekproeven uit alle HARM-ADE en HARM-ADD gevallen in 2005 en 2008 is gebleken dat de positief voorspellende waarde (PVW) 53,7% was in 2005 en 47,9% in 2008. Correctie van bruto metingen met deze percentages leidt tot een prevalentie van geneesmiddel gerelateerde ziekenhuisopnamen van 4,6% in 2005 en 3,9% in 2008. De reductie is statistisch significant.

3. Deze mogelijk geneesmiddel-gerelateerde opnamen werden voor 20% (2005) en 18% (2008) als mogelijk vermijdbaar beoordeeld, wat naar schatting overeenkomt met resp. 8.000 en 7.000 vermijdbare gevallen per jaar in Nederland. Uit een nadere analyse van ca. 700 moeilijk te beoordelen gevallen is evenwel gebleken dat de beoordelingswijze m.b.t. mogelijke vermijdbaarheid (ontleend aan de eerdere IPCI en HARM studies) kwetsbaar kan zijn voor individuele verschillen in interpretatie. Bij een verbetering van de gevolgde werkwijze zou het percentage mogelijke vermijdbaarheid kunnen toenemen tot 25%, waardoor het gemeten aantal mogelijk vermijdbare gevallen per jaar zou kunnen stijgen tot ca. 10.000 (2005) en 9.000 (2008).

4. Om de beperkingen in de methoden en de variabiliteit zoveel mogelijk te ondervangen worden de volgende aanpassingen aangeraden:

- a) Het trekken van een meer evenwichtige en representatieve steekproef van ontslagbrieven
- b) Handmatige beoordeling van iedere casus uit de steekproef door een klein vast panel dat door de jaren heen zo stabiel mogelijk wordt gehouden. Het panel bestaat tenminste uit een arts, een apotheker en een ervaren klinisch farmacoloog die bij discrepanties in hun beoordeling gezamenlijk naar consensus moeten streven.
- c) De volledige weergave van alle triggers die op de ziekenhuisopname van de patiënt betrekking kunnen hebben.
- d) Het betrekken van enkele bijkomende aspecten (positieve *dechallenge*, *rechallenge* of extra *challenge* door middel van dosisverhoging; het oordeel van de behandelend arts) bij de beoordeling op mogelijke causaliteit.
- e) Het aanpassen van de beoordeling op mogelijke vermijdbaarheid
- f) Uitbreiding van het oorspronkelijke algoritme met gerichte vragen over duplicatie van (bij)werkingen, therapieduur en eerdere ontregelingen of voorafgaande symptomen.
- g) Uitbreiding van de thans gebruikte bronnen (ontslagbrief en medicatiehistorie in de openbare apotheek) met huisartsgegevens (bijv over laboratoriumuitslagen voorafgaand aan de opname en diagnostische informatie).
- h) Het gericht uitvoeren van aanvullend onderzoek om meer inzicht te krijgen in de prevalentie van afzonderlijke geneesmiddel-gerelateerde opnamen:
  - i. voor één of meer specifieke *event*-geneesmiddelcombinaties extra ontslagbrieven opvragen en beoordelen
  - ii. uitvoering van aparte deelstudies waarbij een andere methodologie wordt gebruikt (zoals het bestuderen van NSAID-en ASA-gerelateerde GI ziekenhuisopnamen door het *population attributable risk* door de tijd heen te meten)

5. Vervolgmetingen zullen thans duidelijk moeten maken in hoeverre de dalende trend tussen 2005 en 2008 zich in latere jaren voortzet. Het lijkt niet nodig om ieder jaar een uitgebreide handmatige correctie op de bruto cijfers te herhalen. In plaats hiervan moet ieder jaar opnieuw worden afgewogen hoe zinvol een dergelijke correctie lijkt te zijn, waarbij men rekening dient te houden met de volgende factoren:

- a) eventuele trends in het ongecorrigeerde bruto percentage voor één of meer categorieën ziekenhuisopnamen die mogelijk geneesmiddel-gerelateerd zijn geweest
- b) eventuele trends in de monitoring met behulp van bepaalde HARM-Wrestling (HW) indicatoren
- c) de voortgang die zorgprofessionals hebben geboekt met het implementeren van professionele richtlijnen en HW aanbevelingen
- d) nieuwe kennis over mogelijk vermijdbare bijwerkingen van oude en nieuwe geneesmiddelen
- e) de resterende onzekerheid die aan het handmatig beoordelen van mogelijke

vermijdbaarheid kan blijven kleven, ook na het doorvoeren van de aanbevolen aanpassingen.

Om beter inzicht te krijgen in de effectiviteit van de maatregelen die thans nog volop worden geïmplementeerd, verdient het aanbeveling om de ontwikkelde QUADRAT methode (incl. de handmatige correctie op de bruto cijfers met inachtneming van de voorgestelde aanpassingen) nog tenminste één maal te herhalen. Zoals de tweede EMGO/Nivel-studie over de zorggerelateerde schade in ziekenhuizen (vier jaar na de eerste evaluatie) heeft laten zien, kan een snelle herevaluatie leiden tot het teleurstellend resultaat dat vermindering in zorggerelateerde schade nog niet zichtbaar is<sup>19</sup>. Het lijkt daarom raadzaam om de handmatige beoordeling van geneesmiddel-gerelateerde ziekenhuisopnamen niet eerder te herhalen dan in 2013 of 2014.

### 7.3 WAAR MOET DE FOCUS LIGGEN OM HET AANTAL OPNAMEN TE REDUCEREN?

In deze studie hebben we separaat de Harm-Wrestling indicatoren (proces parameters) en de opnamen (uitkomsten) ge-evalueerd. De directe relatie tussen proces parameter en uitkomst moet in separate studies worden uitgevoerd en dat lag buiten de scope van de huidige opdracht. Aangezien de minister zich tot doel heeft gesteld het aantal opnamen door geneesmiddelen te reduceren is het wel leerzaam om te kijken op welke aanbevelingen het beste gefocused kan worden om snel resultaat te bereiken. Dit hangt af van de mate waarbij verbetering nog mogelijk is (bijvoorbeeld maagbescherming bij NSAIDs, ASA: zie discussie in sectie 7.1), de mate van gebruik van de geneesmiddelen (indien gebruik hoog is heeft het op populatie niveau meer impact) en de sterkte van de associatie tussen 'de fout' en de event die daaruit voorkomt. In epidemiologische termen heet dit het populatie attributief risico. Dit getal geeft weer hoeveel gevallen in de populatie te vermijden zijn indien de expositie wordt weggehaald. De componenten hierbij zijn de prevalentie van het gebruik van het geneesmiddel in de populatie ( $p$ ), het relatieve risico van de event tijdens gebruik van het geneesmiddel ( $RR$ ) en het totaal aantal opnamen in Nederland voor het specifieke event. De meest gebruikte geneesmiddelen in Nederland die ook in de aanbevelingen voorkomen zijn NSAIDs, ASA, orale anticoagulantia en psychofarmaca ([www.gipdatabank.nl](http://www.gipdatabank.nl)). Het verdient dus aanbeveling om concrete maatregelen voor verbetering op deze middelen in te zetten. De recente maatregel om maagbescherming bij NSAID gebruik niet meer te vergoeden, wat heeft geresulteerd in een afname van het gebruik (zie figuur 5) kan dus een negatief effect hebben op het aantal vermijdbare opnamen.

## REFERENTIES

1. Beijer HJ, de Blaey CJ. Hospitalisations caused by adverse drug reactions (ADR): a meta-analysis of observational studies. *Pharm World Sci.* 2002;24:46-54.
2. Sturkenboom MCJM, Dieleman JP. Ziekenhuisopnames door bijwerkingen van geneesmiddelen- een inventarisatie. Eindrapport. Rotterdam: ErasmusMC; 2006.
3. Van der Hooft CS, Dieleman JP, Siemes C et al. Adverse drug reaction-related hospitalisations: a population-based cohort study. *Pharmacoepidemiol Drug Saf.* 2008;17:365-371.
4. Van den Bemt PMLA, Egberts ACG, Leendertse A. Hospital Admissions Related to Medication (HARM). Een prospectief, multicenter onderzoek naar geneesmiddel gerelateerde ziekenhuisopnames. Eindrapport. Utrecht: Division of Pharmacoepidemiology & Pharmacotherapy, Utrecht Institute for Pharmaceutical Sciences; 2006.
5. Van den Bemt PMLA, Leendertse A, Egberts ACG. Het HARM-onderzoek: een observationeel multicenteronderzoek naar geneesmiddelgerelateerde ziekenhuisopnames. *Bijblijven.* 2007;23.
6. Leendertse AJ, Egberts AC, Stoker LJ, van den Bemt PM. Frequency of and risk factors for preventable medication-related hospital admissions in the Netherlands. *Arch Intern Med.* 2008;168:1890-1896.
7. De Bruijne MC, Zegers M, Hoonhout LHF, Wagner C. Onbedoelde schade in Nederlandse ziekenhuizen. Dossieronderzoek van ziekenhuisopnames in 2004. Amsterdam/Utrecht: EMGO Instituut/NIVEL; 2007.
8. De Smet PAGM. Onbedoelde gezondheidsschade. *Pharm Weekbl.* 2007;142:42.
9. Klink, A. and Bussemaker, J. Overzicht en tijdspad patiëntveiligheid. Brief aan de Voorzitter van de Tweede Kamer der Staten-Generaal. 2007. Den Haag, Ministerie van Volksgezondheid, Welzijn en Sport.
10. Anoniem. HARM-WRESTLING: een voorstel van de Expertgroep Medicatieveiligheid m.b.t. concrete interventies die de extramurale medicatieveiligheid op korte termijn kunnen verbeteren. 2009. Den Haag, Ministerie van Volksgezondheid, Welzijn en Sport.
11. Anonymous. Clinical classifications software (CCS) for ICD-9-CM. 2012. Rockville, Healthcare Cost and Utilization Project (HCUP).
12. 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;242:623-632.
13. Schumock GT, Thornton JP. Focusing on the preventability of adverse drug reactions. *Hosp Pharm.* 1992;27:538.
14. Van Doormaal JE, Mol PG, van den Bemt PM et al. Reliability of the assessment of preventable adverse drug events in daily clinical practice. *Pharmacoepidemiol Drug Saf.* 2008;17:645-654.
15. Wright DJ, Aykroyd RG, Chrystyn H. Clinical pharmacy interventions by clinical panels: which health professionals should be included? *Br J Clin Pharmacol.* 1998;46:278p.
16. Hallas J, Harvald B, Gram LF et al. Drug related hospital admissions: the role of

- definitions and intensity of data collection, and the possibility of prevention. *J Intern Med.* 1990;228:83-90.
17. Naranjo CA, Buso U, Sellers EM et al. A method for estimating the probability of adverse drug reactions. *Clin Pharmacol Ther.* 1981;30:239-245.
  18. Herings RM, Klungel OH. An epidemiological approach to assess the economic burden of NSAID-induced gastrointestinal events in The Netherlands. *Pharmacoeconomics.* 2001;19:655-665.
  19. Langelaan M, Baines RJ, Broekens MA, and et al. Monitor Zorggerelateerde Schade 2008:Dossieronderzoek in Nederlandse ziekenhuizen. 2010. Amsterdam/Utrecht, EMGO + Instituut/Nivel.
  20. Vlug AE, van der LJ, Mosseveld BM et al. Postmarketing surveillance based on electronic patient records: the IPCI project. *Methods Inf Med.* 1999;38:339-344.
  21. Warlé-van Herwaarden MF, Kramers C, Sturkenboom MC, van den Bemt PM, De Smet PA. Targeting Outpatient Drug Safety: Recommendations of the Dutch HARM-Wrestling Task Force. *Drug Saf.* 2012;35:245-259.
  22. Warlé-van Herwaarden, MF, Kramers, C, Sturkenboom, MCJM, Van den Bemt, PMLA, and De Smet, PAG M. Targeting outpatient drug safety: recommendations of the Dutch Harm-wrestling Task Force. 2011. The Hague, KNMP. Available from URL: <http://www.knmp.nl/downloads/medicijnen-zorgverlening/medicatieveiligheid/harmwrestlingEnglishcopyrightKNMP.pdf/> [Accessed 2012 Jan 3]
  23. Hou FF, Zhang X, Zhang GH et al. Efficacy and safety of benazepril for advanced chronic renal insufficiency. *N Engl J Med.* 2006;354:131-140.
  24. Hou FF, Xie D, Zhang X et al. Renoprotection of Optimal Antiproteinuric Doses (ROAD) Study: a randomized controlled study of benazepril and losartan in chronic renal insufficiency. *J Am Soc Nephrol.* 2007;18:1889-1898.
  25. Anoniem. Zakboek Verminderde Nierfunctie: doseringsadviezen voor geneesmiddelen 2012. Den Haag: Koninklijke Nederlandse Maatschappij ter bevordering der Pharmacie; 2012.
  26. Timmers L. Laxans bij opiaat in poliklinische apotheek. Presentatie in parallelsessie 1 van het PRISMA Symposium 2011. 2011. [abstract beschikbaar op <http://www.prismanetwerk.nl/>]
  27. Anoniem. Richtlijn NSAID-gebruik en preventie van maagschade. Utrecht: Kwaliteitsinstituut voor de Gezondheidszorg CBO; 2003.
  28. Verduijn, M. M. and Folmer, H. Farmacotherapeutische Richtlijn Pijnbestrijding. Versie Oktober 2007. [Available at: <http://nhg.artsennet.nl/upload/104/standaarden/FTR/Pijnbestrijding.html> [Accessed Nov 25,2007]].2007. Utrecht, Nederlands Huisartsen Genootschap.
  29. Leendertse AJ, Van Dijk EA, De Smet PAGM, Van den Bemt PMLA. The contribution of renal impairment to potentially preventable medication-related hospital admissions. *Ann Pharmacother.* 2012; 46(5):625-33
  30. Anoniem. NHGDoc- Beslissingsondersteunende webservice voor zorg op maat! 2012. Utrecht, Nederlands Huisartsen Genootschap.
  31. Anoniem. NGH-praktijkaccreditering\_versie\_2011-\_Een\_toelichting. Nederlands. 2012. Utrecht, Huisartsen Genootschap Utrecht.
  32. Anoniem. Maagzuurremmers op recept: vergoeding gewijzigd. 2011. Utrecht, Instituut

voor Verantwoord Medicijngebruik.

33. Stichting Farmaceutische Kengetallen Minder maagbescherming bij gebruik NSAID 10 mei 2012, Pharmaceutisch Weekblad, Jaargang 147 Nr 19 [<http://www.sfk.nl/nieuws-publicaties/PW/2012/minder-maagbescherming-bij-gebruik-nsaid>]
34. Charlot M et al. Proton pump inhibitor use and risk of adverse cardiovascular events in aspirin treated patients with first time myocardial infarction: nationwide propensity score matched study. BMJ 2011;342:d2690.
35. Douglas IJ et al. Clopidogrel and interaction with proton pump inhibitors: comparison between cohort and within person study designs. BMJ 2012;345:e4388
36. Anoniem. Data en feiten 2011- Het jaar 2010 in cijfers. 2011. Den Haag, Stichting Farmaceutische Kengetallen.

## APPENDIX 1 TECHNISCHE OMZETTING VAN HARM-WRESTLING AANBEVELINGEN NAAR INDICATOREN

### ALGEMENE SPECIFICATIES

Tabel A1a. Bepaling van medicatiegebruik	
Geneesmiddel of geneesmiddelen-groep	ATC-code
Antidepressiva	N06A
Laag gedoseerd ASA	B01AC06, B01AC08, B01AC30, N02BA15 (dosering 100mg) of N02BA01 (dosering 80mg)
Benzodiazepinen	N05CF, N05CD, N05BA of N05CC
Beta-blokkers	C07
Bisfosfonaten	M05BA, M05BB, of M05XX
Calcineurine remmers	L04AA05 of L04AD01
Carbamazepine	N03AF01
Corticosteroiden	H02AB
Co-trimoxazol	J01EE01
Coxibs	M01AH
Diabetesmedicatie	A10
Digoxine	C01AA05
Glibenclamide	A10BB01 of A10BD02 of A10BD04
H2RA	A02BA
Itraconazol	J02AC02
Kaliumsparende diuretica	C03DA, C03DB, of C03EA
Kaliumverliezende diuretica	C03A, C03B, C03E, C07B, C07CB03, C09BA, C09DA, C09XA52, C03C of C09DX01
Ketoconazol	J02AB02
Niet-selectieve NSAID's	N02BA01, N02BA15, N02BA11, N02BA51, N02BA65 of M01A met uitzondering van M01AH, M01AX05, M01AX12, M01AX21, M01AX24, M01AX25 en M01AX26
Laxantia	A06A, A02AA02, A02AA03, A02AA04, A06AC, A06AA, of A06AG
Lisdiuretica	C03C
Macroliden	J01FA of A02BD04
OAC	B01AA
Opioiden	N02AA met uitzondering van N02AA55, N02AA59 en N02AA79, N02AB, N02AC, N02AD, N02AG, N02AE of N07BC01
Pentamidine	P01CX01
PPI's	A02BC of M01AE52
RAS-remmers	C09
Sotalol	C07AA07
Spiroonolacton	C03DA01
SSRI's	N06AB, N06AX21 of N06AX16
Sulonylureumderivaten	A10BB, A10BD02 of A10BD04
Thiazidediuretica	C03A, C03B, C03EA, C07B, C09BA, C09DA, C09XA52, C09DX01 of C07CB03
TAR	B01AC04, B01AC06, B01AC08, B01AC22, B01AC30, N02BA15 (dosering 100mg) of N02BA01 (dosering 80mg)
Thienopyridine derivaten	B01AC04, B01AC22 of B01AC30

Tabel A1b. Bepaling van co-morbiditeit		
Aandoening	Bepaling in IPCI	Bepaling in SFK
Cerebrovasculaire aandoening Ischemische hartziekte	Geverifieerd zoekalgoritme in journaal en/of ICPC-code K89/K90 in diagnose- of episode tabel. Geverifieerd zoekalgoritme in journaal of ICPC-code K74/K75/K76 in diagnose- of episode tabel.	Gebruik van laag gedoseerd ASA.
Diabetes mellitus	Geverifieerd zoekalgoritme in journaal, ICPC-code T90 in diagnose- of episode tabel en/of gebruik van diabetesmedicatie.	Gebruik van diabetesmedicatie.
Diverticulaire aandoening	Geverifieerd zoekalgoritme in journaal en/of ICPC-code D92 in diagnose- of episode tabel.	-
Ernstige reumatoïde arthritis	ICPC-code L88 in diagnose- of episode tabel en voorschrift van minimaal één van de volgende geneesmiddelen in het meetjaar of het jaar voorafgaand aan het meetjaar: ATC-code A07EC01, L01AA01, L04AA13, L04AA27, L04AB01, L04AB02, L04AB04, L04AB05, L04AB06, L04AC03, L04AC07, L04AD01, L04AX01, L04AX03, L01XC02, M01CB01, M01CC01, P01BA01 of P01BA02.	Eén van de volgende geneesmiddelen in de rapportagemaand of de voorafgaande 4 maanden: ATC-code L01AA01, L04AA13, L04AA27, L04AB01, L04AB02, L04AB04, L04AB05, L04AB06, L04AC03, L04AC07, L04AD01, L04AX01, L04AX03, L01XC02, M01CB01, M01CC01, P01BA01 of P01BA02.
Hartfalen	Geverifieerd zoekalgoritme in journaal en/of ICPC-code K77 in diagnose- of episode tabel.	Gelijktijdig gebruik van een lisdiureticum en een RAS-remmer gedurende tenminste vijf dagen.
Hartritme- of geleidingsstoornis	Geverifieerd zoekalgoritme in journaal en/of ICPC code K78/K79/K80.03/K84.01 in diagnose- of episode tabel.	-
HIV	Geverifieerd zoekalgoritme in journaal en/of ICPC-code B90 in diagnose- of episode tabel	-
Hyperlipidemie	ICPC-code T93 in diagnose- of episodetabel en/of gebruik van een lipiden verlagend middel (ATC-code C10) in het meetjaar.	-
Hypertensie	Geverifieerd zoekalgoritme in journaal en/of ICPC-code K86/K87 in diagnose- of episode tabel.	-
Multipel myeloom	Geverifieerd zoekalgoritme in journaal en/of ICPC-code B74 in diagnose- of episode tabel.	-
Peptisch ulcus of ulcuscomplicatie	Geverifieerd zoekalgoritme in journaal en/of ICPC-code D85/D86 in diagnose- of episode tabel.	-



Nierfunctiestoornis	Geverifieerd zoekalgoritme in journaal, ICPC-code U99.01 in diagnose- of episode tabel en/of GFR van $\leq 40$ ml/min in measurementtabel.	-
Roken	Geverifieerd zoekalgoritme in journaal en/of ICPC-code P17 in diagnose- of episode tabel.	-
Transplantatie	Geverifieerd zoekalgoritme in journaal en/of ICPC-code A87.02 in diagnose- of episode tabel	-

SPECIFICATIES PER INDICATOR

HARM-Wrestling indicator 1. Percentage OAC gebruikers aan wie gelijktijdig co-trimoxazol is voorgeschreven.	
Onderliggende deelaanbeveling (nr.10b)	Aangezien de combinatie van een OAC met co-trimoxazol tot een aanzienlijke INR stijging kan leiden en vervanging van co-trimoxazol door een ander antibacterieel middel bijna altijd mogelijk is, wordt co-trimoxazol voor meerdaags gebruik niet langer aan OAC gebruikers voorgeschreven en afgeleverd. Een uitzondering zou gemaakt moeten worden voor OAC gebruikers met een HIV infectie, multipel myeloom en patiënten die een orgaantransplantatie hebben ondergaan.
Teller (A)	IPCI: Aantal OAC gebruikers aan wie gelijktijdig co-trimoxazol is voorgeschreven, m.u.v. patiënten met een HIV infectie, multipel myeloom of een transplantatie in de voorgeschiedenis. SFK: Aantal OAC gebruikers aan wie gelijktijdig co-trimoxazol is voorgeschreven.
Noemer (B)	Aantal OAC gebruikers.
Berekening indicator	$A/B \times 100\%$
Specificaties	Gelijktijdig gebruik: minimaal één dag overlap van de gebruikperioden van beide middelen.
Toelichting	Het bestaan van een HIV infectie, multipel myeloom of een transplantatie in de voorgeschiedenis kan in de de SFK database niet worden bepaald omdat deze geen medische gegevens bevat.

HARM-Wrestling indicator 2. Percentage niet-selectieve NSAID gebruikers met een verhoogd risico op een gastrointestinale complicatie.	
Onderliggende deelaanbeveling (nr.13)	NSAID's worden indien mogelijk vermeden en het voorschrijven van laag gedoseerd ASA of clopidogrel wordt zorgvuldig afgewogen als patiënten: <ul style="list-style-type: none"> <li>a. ouder dan 70 jaar zijn;</li> <li>b. een peptisch ulcus, ulcuscomplicatie of hoge gastrointestinale bloeding in de anamnese hebben;</li> <li>c. een diverticulaire aandoening hebben of een lage gastrointestinale bloeding in de anamnese hebben; of</li> <li>d. door toevoeging van het NSAID of ASA een hoge NSAID dosering, verschillende NSAID's naast elkaar of een NSAID plus laag gedoseerd ASA gaan gebruiken;</li> <li>e. gelijktijdig worden behandeld met een OAC, corticosteroïd, hoge dosis heparine/LMWH, SSRI en/of spironolacton;</li> <li>f. ernstige invaliderende reumatoïde artritis, hartfalen of diabetes hebben.</li> </ul>
Teller (A)	Aantal niet-selectieve NSAID gebruikers met een verhoogd risico op een gastrointestinale complicatie.
Noemer (B)	Aantal niet-selectieve NSAID gebruikers.
Berekening indicator	$A/B \times 100\%$

Specificaties	<p>Verhoogd risico op een gastrointestinale complicatie in IPCI: Patiënten die:</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>een peptisch ulcus of ulcuscomplicatie in de anamnese hebben; of</li> <li>ouder zijn dan 70 jaar; of</li> <li>twee of meer van de volgende risicofactoren hebben: <ul style="list-style-type: none"> <li>- leeftijd tussen 60-70 jaar:</li> <li>- gelijktijdig gebruik van een ander geneesmiddel dat het risico op gastrointestinale complicaties vergroot (OAC, TAR, corticosteroïd, SSRI en/of spironolacton)</li> <li>- ernstige invaliderende reumatoïde artritis, hartfalen of diabetes</li> </ul> </li> </ol> <p>Verhoogd risico op een gastrointestinale complicatie in SFK: Patiënten die:</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>ouder zijn dan 70 jaar; of</li> <li>ouder zijn dan 60 jaar en één of meer van de volgende risicofactoren hebben: <ul style="list-style-type: none"> <li>- leeftijd tussen 60-70 jaar:</li> <li>- gelijktijdig gebruik van een ander geneesmiddel dat het risico op gastrointestinale complicaties vergroot (OAC, TAR, corticosteroïd, SSRI en/of spironolacton)</li> <li>- ernstige invaliderende reumatoïde artritis, hartfalen of diabetes</li> </ul> </li> </ol> <p>Gelijktijdig gebruik: minimaal één dag overlap van de gebruikperioden van beide middelen.</p>
Toelichting	<p>Het gelijktijdig gebruik van twee verschillende NSAID's is niet bepaald omdat dit zou leiden tot vals-positieve resultaten. Indien patiënten overstappen van het ene naar het andere NSAID, zou dit namelijk onterecht als gelijktijdig gebruik worden gezien.</p> <p>Het gebruik van heparine/LWMH is niet bepaald, omdat deze geneesmiddelen alleen relevant zijn indien ze in therapeutische doseringen gegeven worden en in combinatie met orale anti-coagulantia tot vals positieven kunnen lijden.</p> <p>Het bestaan van een peptisch ulcus of ulcuscomplicatie in de voorgeschiedenis kan in de SFK database niet worden bepaald omdat deze geen medische gegevens bevat.</p>

<b>HARM-Wrestling indicator 3. Percentage niet-selectieve NSAID gebruikers met een verhoogd risico op een gastrointestinale complicatie aan wie adequate maagbescherming is voorgeschreven.</b>	
Onderliggende deelaanbeveling (nr.14)	<p>Adequate maagbescherming is noodzakelijk bij NSAID-gebruikers die:</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>een peptisch ulcus of ulcuscomplicatie in de anamnese hebben;</li> <li>ouder zijn dan 70 jaar;</li> <li>twee of meer van de volgende risicofactoren hebben: <ul style="list-style-type: none"> <li>- leeftijd tussen 60-70 jaar;</li> <li>- langdurig gebruik van een NSAID of gebruik van een NSAID in hoge dosering</li> <li>- gelijktijdig gebruik van een ander geneesmiddel dat het risico op gastrointestinale complicaties vergroot (OAC, TAR, corticosteroïd, hoge dosis heparine/LMWH, SSRI en/of spironolacton)</li> <li>- ernstige invaliderende reumatoïde artritis, hartfalen of diabetes.</li> </ul> </li> </ol>
Teller (A)	Aantal niet-selectieve NSAID gebruikers met een verhoogd risico op een gastrointestinale complicatie aan wie adequate maagbescherming is voorgeschreven.
Noemer (B)	Aantal niet-selectieve NSAID gebruikers met een verhoogd risico op een gastrointestinale complicatie.
Berekening indicator	$A/B \times 100\%$

Specificaties	<p>Verhoogd risico op een gastrointestinale complicatie in IPCI: Patiënten die:</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>een peptisch ulcus of ulcuscomplicatie in de anamnese hebben; of</li> <li>ouder zijn dan 70 jaar; of</li> <li>twee of meer van de volgende risicofactoren hebben: <ul style="list-style-type: none"> <li>- leeftijd tussen 60-70 jaar:</li> <li>- gelijktijdig gebruik van een ander geneesmiddel dat het risico op gastrointestinale complicaties vergroot (OAC, TAR, corticosteroïd, SSRI en/of spironolacton)</li> <li>- ernstige invaliderende reumatoïde artritis, hartfalen of diabetes</li> </ul> </li> </ol> <p>Verhoogd risico op een gastrointestinale complicatie in SFK: Patiënten die:</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>ouder zijn dan 70 jaar; of</li> <li>ouder zijn dan 60 jaar en één of meer van de volgende risicofactoren hebben: <ul style="list-style-type: none"> <li>- leeftijd tussen 60-70 jaar</li> <li>- gelijktijdig gebruik van een ander geneesmiddel dat het risico op gastrointestinale complicaties vergroot (OAC, TAR, corticosteroïd, SSRI en/of spironolacton)</li> <li>- ernstige invaliderende reumatoïde artritis, hartfalen of diabetes.</li> </ul> </li> </ol> <p>Gelijktijdig gebruik: minimaal één dag overlap van de gebruikperiodes van beide middelen.</p> <p>Adequate maagbescherming: PPI of dubbel gedoseerd H2RA.</p> <p>Dubbel gedoseerd H2RA: een voorschrift van een H2RA met een dosering meer dan dubbel de DDD.</p>
Toelichting	<p>Het gelijktijdig gebruik van twee verschillende NSAID's is niet bepaald omdat dit zou leiden tot vals-positieve resultaten. Indien patiënten overstappen van het ene naar het andere NSAID, zou dit namelijk onterecht als gelijktijdig gebruik worden gezien.</p> <p>Het gebruik van heparine/LWMH is niet bepaald, omdat deze geneesmiddelen alleen relevant zijn indien ze in therapeutische doseringen gegeven worden en in combinatie met orale anti-coagulantia tot vals positieven kunnen lijden.</p> <p>Het bestaan van een peptisch ulcus of ulcuscomplicatie in de voorgeschiedenis kan in de SFK database niet worden bepaald omdat deze geen medische gegevens bevat.</p> <p>Dubbel gedoseerd H2RA is gedefinieerd als een voorschrift van een H2RA met een dosering meer dan dubbel de DDD.</p>

HARM-Wrestling indicator 4: Percentage laag gedoseerd ASA gebruikers met een verhoogd risico op een gastrointestinale complicatie aan wie adequate maagbescherming is voorgeschreven.	
Onderliggende deelaanbeveling (nr.15)	<p>Adequate maagbescherming is noodzakelijk bij laag gedoseerd ASA gebruikers die:</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>een peptisch ulcus of ulcuscomplicatie in de anamnese hebben;</li> <li>80 jaar of ouder zijn.</li> <li>70 jaar of ouder zijn en gelijktijdig behandeld worden met tenminste één ander geneesmiddel dat het risico op gastrointestinale complicaties vergroot (OAC, NSAID, clopidogrel, prasugrel, hoge dosis heparine/LMWH, corticosteroïde, SSRI en/of spironolacton).</li> <li>60 jaar of ouder zijn en gelijktijdig behandeld worden met tenminste twee ander geneesmiddelen die het risico op gastrointestinale complicaties vergroten (OAC, NSAID, clopidogrel, prasugrel, hoge dosis heparine/LMWH, corticosteroïde, SSRI en/of spironolacton).</li> </ol>
Teller (A)	Aantal laag gedoseerd ASA gebruikers met een verhoogd risico op een gastrointestinale complicatie aan wie adequate maagbescherming is voorgeschreven.
Noemer (B)	Aantal laag gedoseerd ASA gebruikers met een verhoogd risico op een gastrointestinale complicatie.
Berekening indicator	A/B x 100%

Specificaties	<p>Verhoogd risico op een gastrointestinale complicatie in IPCI: Patiënten die:</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>een peptisch ulcus of ulcuscomplicatie in de anamnese hebben; of</li> <li>ouder zijn dan 70 jaar; of</li> <li>twee of meer van de volgende risicofactoren hebben: <ul style="list-style-type: none"> <li>- leeftijd tussen 60-70 jaar:</li> <li>- gelijktijdig gebruik van een ander geneesmiddel dat het risico op gastrointestinale complicaties vergroot (OAC, TAR, corticosteroïd, SSRI en/of spironolacton)</li> <li>- ernstige invaliderende reumatoïde artritis, hartfalen of diabetes</li> </ul> </li> </ol> <p>Verhoogd risico op een gastrointestinale complicatie in SFK: Patiënten die:</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>ouder zijn dan 70 jaar; of</li> <li>ouder zijn dan 60 jaar en één of meer van de volgende risicofactoren hebben: <ul style="list-style-type: none"> <li>- leeftijd tussen 60-70 jaar:</li> <li>- gelijktijdig gebruik van een ander geneesmiddel dat het risico op gastrointestinale complicaties vergroot (OAC, TAR, corticosteroïd, SSRI en/of spironolacton)</li> <li>- ernstige invaliderende reumatoïde artritis, hartfalen of diabetes</li> </ul> </li> </ol> <p>Gelijktijdig gebruik: minimaal één dag overlap van de gebruikperiodes van beide middelen.</p> <p>Adequate maagbescherming: PPI of dubbel gedoseerd H2RA.</p> <p>Dubbel gedoseerd H2RA: een voorschrift van een H2RA met een dosering meer dan dubbel de DDD.</p>
Toelichting	<p>Het gelijktijdig gebruik van twee verschillende NSAID's is niet bepaald omdat dit zou leiden tot vals-positieve resultaten. Indien patiënten overstappen van het ene naar het andere NSAID, zou dit namelijk onterecht als gelijktijdig gebruik worden gezien.</p> <p>Het gebruik van heparine/LWMH is niet bepaald, omdat deze geneesmiddelen alleen relevant zijn indien ze in therapeutische doseringen gegeven worden en in combinatie met orale anti-coagulantia tot vals positieven kunnen lijden.</p> <p>Het bestaan van een peptisch ulcus of ulcuscomplicatie in de voorgeschiedenis kan in de SFK database niet worden bepaald omdat deze geen medische gegevens bevat.</p>

HARM-Wrestling indicator 5. Percentage niet-selectieve NSAID of TAR gebruikers met een verhoogd risico op een gastrointestinale complicatie aan wie adequate maagbescherming is voorgeschreven, bij wie het maagbeschermend middel niet wordt gestaakt na afloop van het NSAID of TAR gebruik.	
Onderliggende deelaanbeveling (nr.16b)	Wanneer een maagbeschermend middel wordt toegevoegd om de kans op gastro-intestinale complicaties van een NSAID of TAR te verminderen en het NSAID of TAR product wordt gestopt, wordt het maagbeschermend middel eveneens gestaakt.
Teller (A)	Aantal niet-selectieve NSAID/TAR gebruikers met een verhoogd risico op een gastrointestinale complicatie aan wie adequate maagbescherming is voorgeschreven, bij wie het maagbeschermend middel niet wordt gestaakt na afloop van het niet-selectieve NSAID/TAR gebruik.
Noemer (B)	Aantal niet-selectieve NSAID/TAR gebruikers met een verhoogd risico op een gastrointestinale complicatie aan wie adequate maagbescherming is voorgeschreven.
Berekening indicator	$A/B \times 100\%$

Specificaties	<p>Verhoogd risico op een gastrointestinale complicatie in IPCI: Patiënten die:</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>een peptisch ulcus of ulcuscomplicatie in de anamnese hebben; of</li> <li>ouder zijn dan 70 jaar; of</li> <li>twee of meer van de volgende risicofactoren hebben: <ul style="list-style-type: none"> <li>- leeftijd tussen 60-70 jaar:</li> <li>- gelijktijdig gebruik van een ander geneesmiddel dat het risico op gastrointestinale complicaties vergroot (OAC, TAR, corticosteroïd, SSRI en/of spironolacton)</li> <li>- ernstige invaliderende reumatoïde artritis, hartfalen of diabetes</li> </ul> </li> </ol> <p>Verhoogd risico op een gastrointestinale complicatie in SFK: Patiënten die:</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>ouder zijn dan 70 jaar; of</li> <li>ouder zijn dan 60 jaar en één of meer van de volgende risicofactoren hebben: <ul style="list-style-type: none"> <li>- leeftijd tussen 60-70 jaar:</li> <li>- gelijktijdig gebruik van een ander geneesmiddel dat het risico op gastrointestinale complicaties vergroot (OAC, TAR, corticosteroïd, SSRI en/of spironolacton)</li> <li>- ernstige invaliderende reumatoïde artritis, hartfalen of diabetes</li> </ul> </li> </ol> <p>Gelijktijdig gebruik: minimaal één dag overlap van de gebruikperiodes van beide middelen.</p> <p>Adequate maagbescherming: PPI of dubbel gedoseerd H2RA.</p> <p>Dubbel gedoseerd H2RA: een voorschrift van een H2RA met een dosering meer dan dubbel de DDD .</p> <p>Staken van PPI/dubbel gedoseerd H2RA na afloop van het niet-selectieve NSAID/TAR: Indien na afloop van het NSAID/TAR voorschrift binnen nogmaals 1x de duur van het niet-selectieve NSAID/TAR voorschrift (of binnen 90 dagen) een PPI/dubbel gedoseerd H2RA voorschrift volgt, wordt ervan uitgegaan dat het PPI/dubbel gedoseerd H2RA niet is gestaakt.</p>
Toelichting	<p>Het gelijktijdig gebruik van twee verschillende NSAID's is niet bepaald omdat dit zou leiden tot vals-positieve resultaten. Indien patiënten overstappen van het ene naar het andere NSAID, zou dit namelijk onterecht als gelijktijdig gebruik worden gezien.</p> <p>Het gebruik van heparine/LWMH is niet bepaald, omdat deze geneesmiddelen alleen relevant zijn indien ze in therapeutische doseringen gegeven worden en in combinatie met orale anti-coagulantia tot vals positieven kunnen lijden.</p> <p>Het bestaan van een peptisch ulcus of ulcuscomplicatie in de voorgeschiedenis kan in de SFK database niet worden bepaald omdat deze geen medische gegevens bevat.</p>

HARM-Wrestling indicator 6. Percentage gecombineerd coxib en laag gedoseerd ASA gebruikers met verhoogd risico op gastrointestinale complicaties aan wie adequate maagbescherming is voorgeschreven.	
Onderliggende deelaanbeveling (nr.19)	Wanneer een coxib wordt gecombineerd met laag gedoseerd ASA, doet dit afbreuk aan de relatieve maagveiligheid van de coxib. Voor het combineren van ASA met een coxib gelden dan ook dezelfde aanbevelingen die voor het combineren van ASA met een niet-selectief NSAID gelden.
Teller (A)	Aantal gecombineerde coxib en laag gedoseerd ASA gebruikers met verhoogd risico op gastrointestinale complicaties aan wie adequate maagbescherming is voorgeschreven.
Noemer (A)	Aantal gecombineerde coxib en laag gedoseerd ASA gebruikers met verhoogd risico op gastrointestinale complicaties.
Berekening indicator	$A/B \times 100\%$

Specificaties	<p>Verhoogd risico op een gastrointestinale complicatie in IPCI: Patiënten die:</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>een peptisch ulcus of ulcuscomplicatie in de anamnese hebben; of</li> <li>ouder zijn dan 70 jaar; of</li> <li>twee of meer van de volgende risicofactoren hebben: <ul style="list-style-type: none"> <li>leeftijd tussen 60-70 jaar:</li> <li>gelijktijdig gebruik van een ander geneesmiddel dat het risico op gastrointestinale complicaties vergroot (OAC, TAR, corticosteroïd, SSRI en/of spironolacton)</li> <li>ernstige invaliderende reumatoïde artritis, hartfalen of diabetes</li> </ul> </li> </ol> <p>Verhoogd risico op een gastrointestinale complicatie in SFK: Patiënten die:</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>ouder zijn dan 70 jaar; of</li> <li>ouder zijn dan 60 jaar en één of meer van de volgende risicofactoren hebben: <ul style="list-style-type: none"> <li>leeftijd tussen 60-70 jaar:</li> <li>gelijktijdig gebruik van een ander geneesmiddel dat het risico op gastrointestinale complicaties vergroot (OAC, TAR, corticosteroïd, SSRI en/of spironolacton)</li> <li>ernstige invaliderende reumatoïde artritis, hartfalen of diabetes</li> </ul> </li> </ol> <p>Gelijktijdig gebruik: minimaal één dag overlap van de gebruikperiodes van beide middelen.</p> <p>Adequate maagbescherming: PPI of dubbel gedoseerd H2RA.</p> <p>Dubbel gedoseerd H2RA: een voorschrift van een H2RA met een dosering meer dan dubbel de DDD.</p>
Toelichting	<p>Het gelijktijdig gebruik van twee verschillende NSAID's is niet bepaald omdat dit zou leiden tot vals-positieve resultaten. Indien patiënten overstappen van het ene naar het andere NSAID, zou dit namelijk onterecht als gelijktijdig gebruik worden gezien.</p> <p>Het gebruik van heparine/LWMH is niet bepaald, omdat deze geneesmiddelen alleen relevant zijn indien ze in therapeutische doseringen gegeven worden en in combinatie met orale anti-coagulantia tot vals positieven kunnen lijden.</p> <p>Het bestaan van een peptisch ulcus of ulcuscomplicatie in de voorgeschiedenis kan in de SFK database niet worden bepaald omdat deze geen medische gegevens bevat.</p>

HARM-Wrestling indicator 7: Percentage coxib gebruikers met een ischemische hartziekte of cerebrovasculaire aandoening in de anamnese.	
Deelaanbeveling (nr.21a)	Coxibs worden niet meer voorgeschreven aan patiënten met een aangetoonde ischemische hartziekte, cerebrale aandoening en/of perifeer arterieel vaatlijden.
Teller (A)	Aantal coxib gebruikers met een ischemische hartziekte of cerebrovasculaire aandoening in de anamnese.
Noemer (B)	Aantal coxib gebruikers.
Berekening indicator	$A/B \times 100$
Specificaties	In de SFK database is gebruik van laag gedoseerd ASA gebruikt als indicator voor het bestaan van een ischemische hartziekte of cerebrovasculaire aandoening (zie de algemene specificaties in tabel A1b).
Toelichting	-

HARM-Wrestling indicator 8: Percentage coxib gebruikers met cardiovasculaire risicofactoren.	
Deelaanbeveling (nr.21b)	De toepassing van coxibs moet bij patiënten met cardiovasculaire risicofactoren (hypertensie, hyperlipidemie, diabetes en roken) zo kort en laag mogelijk worden gehouden.
Teller (A)	Aantal coxib gebruikers met hypertensie, hyperlipidemie, diabetes of roken.

Noemer (B)	Aantal coxib gebruikers.
Berekening indicator	$A/B \times 100\%$
Specificaties	-
Toelichting	Bij de toepassing in de IPCI database is niet bepaald of de duur en dosering van het voorschrift door de huisarts zo kort en laag mogelijk is gehouden, omdat huisartsen dit niet systematisch documenteren.

HARM-Wrestling indicator 9: Percentage niet-selectieve NSAID gebruikers met een ischemische hartziekte of cerebrovasculaire aandoening in de anamnese.	
Deelaanbeveling (nr.21c)	De toepassing van niet-selectieve NSAID's bij patiënten met een aangetoonde ischemische hartziekte, cerebrale aandoening en/of perifeer arterieel vaatlijden moet zo veel mogelijk worden vermeden. Als een NSAID niet kan worden vermeden wordt de toepassing zo kort en de dosering zo laag mogelijk gehouden.
Teller (A)	Aantal niet-selectieve NSAID gebruikers met een ischemische hartziekte of cerebrovasculaire aandoening in de anamnese.
Noemer (B)	Aantal niet-selectieve NSAID gebruikers.
Berekening indicator	$A/B \times 100\%$
Specificaties	In de SFK database is gebruik van laag gedoseerd ASA gebruikt als indicator voor het bestaan van een ischemische hartziekte of cerebrovasculaire aandoening (zie de algemene specificaties in tabel A1b).
Toelichting	Bij de toepassing is niet bepaald of de duur en dosering van het voorschrift zo kort en laag mogelijk is gehouden, omdat huisartsen en apothekers dit niet systematisch documenteren.

HARM-Wrestling indicator 10: Percentage niet-selectieve NSAID gebruikers met cardiovasculaire risicofactoren.	
Onderliggende deelaanbeveling (nr.21d)	De toepassing van niet-selectieve NSAID's moet bij patiënten met cardiovasculaire risicofactoren (hypertensie, hyperlipidemie, diabetes en roken) zo kort en laag mogelijk worden gehouden.
Teller (A)	Aantal niet-selectieve NSAID gebruikers met hypertensie, hyperlipidemie, diabetes of roken.
Noemer (B)	Aantal niet-selectieve NSAID gebruikers.
Berekening indicator	$A/B \times 100\%$
Specificaties	-
Toelichting	Bij de toepassing in de IPCI database is niet bepaald of de duur en dosering van het voorschrift door de huisarts zo kort en laag mogelijk is gehouden, omdat huisartsen dit niet systematisch documenteren. Roken is een niet-gecodeerde meting, en is daardoor minder betrouwbaar.

HARM-Wrestling indicator 11. Percentage patiënten met een verhoogd risico op hyponatriëmie bij wie de natriumspiegel is gemeten binnen 4-14 dagen na de start van een thiazidediureticum.	
Onderliggende deelaanbeveling (nr.23a)	Bij het starten van een thiazidediureticum of bij het verhogen van de dosering wordt de natriumspiegel in de eerste vijf tot negen dagen gecontroleerd indien: <ul style="list-style-type: none"> <li>a. de patiënt 80 jaar of ouder is;</li> <li>b. de patiënt 70 jaar of ouder is en tevens een SSRI, venlafaxine of een verwant middel, NSAID, carbamazepine of lisdiureticum gebruikt.</li> </ul>
Teller (A)	Aantal patiënten met een verhoogd risico op hyponatriëmie bij wie de natriumspiegel is gemeten binnen 4-14 dagen na de start van een thiazidediureticum.



Noemer (B)	Aantal patiënten met een verhoogd risico op hyponatriëmie die starten met een thiazidediureticum.
Berekening indicator	$A/B \times 100\%$
Specificaties	Verhoogd risico op hyponatriëmie: Patiënten die: <ul style="list-style-type: none"> <li>a. 80 jaar of ouder zijn; of</li> <li>b. 70 jaar of ouder zijn en tevens een SSRI/SNRI, NSAID, carbamazepine of lisdiureticum gebruiken.</li> </ul>
Toelichting	Om rekening te houden met verlate berichtgeving met betrekking tot laboratoriumdiagnostiek zijn de marges ruimer dan de aanbeveling vermeldt.

HARM-Wrestling indicator 12: Percentage patiënten met een verhoogd risico op hypokaliëmie bij wie de kaliumspiegel en creatininespiegel wordt gemeten voor de start van een kaliumverliezend diureticum.	
Onderliggende deelaanbeveling (nr.24a)	Kalium- en creatininebepalingen worden in ieder geval uitgevoerd vóór de start van een kaliumverliezend diureticum indien: <ul style="list-style-type: none"> <li>a. de patiënt 70 jaar of ouder is;</li> <li>b. er sprake is van: <ul style="list-style-type: none"> <li>- een combinatie van het kaliumverliezend diureticum met een kaliumsparend diureticum;</li> <li>- een verhoogd risico op hypokaliëmie of een verhoogd risico van hypokaliëmie (bijv. bij preexistente hypokaliëmie, nierfunctiestoornis, ritmestoornis of coronaire hartziekte);</li> <li>- een combinatie van het kaliumverliezend diureticum met digoxine zonder gelijktijdig gebruik van een kaliumsparend geneesmiddel (RAS-remmer of kaliumsparend diureticum).</li> </ul> </li> </ul>
Teller (A)	Aantal patiënten met een verhoogd risico op hypokaliëmie bij wie de kalium-/creatininespiegel wordt gemeten $\leq$ 91 dagen voor de start van een kaliumverliezend diureticum.
Noemer (B)	Aantal patiënten met een verhoogd risico op hypokaliëmie die starten met een kaliumverliezend diureticum.
Berekening indicator	$A/B \times 100\%$
Specificaties	Verhoogd risico op hypokaliëmie: <ul style="list-style-type: none"> <li>a. leeftijd 70 jaar of ouder; of</li> <li>b. een combinatie van het kaliumverliezend diureticum met een kaliumsparend diureticum; of</li> <li>c. een nierfunctiestoornis, ritme- of geleidingsstoornis of ischemische hartziekte; of</li> <li>d. een combinatie van het kaliumverliezend diureticum met digoxine zonder gelijktijdig gebruik van een kaliumsparend geneesmiddel (RAS-remmer of kaliumsparend diureticum).</li> </ul>
Toelichting	-

HARM-Wrestling indicator 13. Percentage patiënten met een verhoogd risico op hypokaliëmie bij wie de kaliumspiegel en creatininespiegel wordt gemeten binnen 1-3 weken na de start van een kaliumverliezend diureticum.	
---	--

Onderliggende deelaanbeveling (nr.24b)	Kalium- en creatininebepalingen worden in ieder geval herhaald 1-2 weken na de start van een kaliumverliezend diureticum en vervolgens ieder jaar alsook na iedere tussentijdse dosisverhoging indien de patiënt: <ul style="list-style-type: none"> <li>a. 80 jaar of ouder is;</li> <li>b. 70 jaar of ouder is en er sprake is van: <ul style="list-style-type: none"> <li>- een combinatie van het kaliumverliezend diureticum met een kaliumsparend diureticum;</li> <li>- een verhoogd risico op hypokaliëmie of een verhoogd risico van hypokaliëmie (bijv. bij preexistente hypokaliëmie, nierfunctiestoornis, ritmestoornis of coronaire hartziekte);</li> <li>- een combinatie van het kaliumverliezend diureticum met digoxine zonder gelijktijdig gebruik van een kaliumsparend geneesmiddel (RAS-remmer of kaliumsparend diureticum).</li> </ul> </li> </ul>
Teller (A)	Aantal patiënten met een verhoogd risico op hypokaliëmie bij wie de kalium-/creatininespiegel wordt gemeten tussen 7-21 dagen na de start van een kaliumverliezend diureticum.
Noemer (B)	Aantal patiënten met een verhoogd risico op hypokaliëmie dat start met een kaliumverliezend diureticum.
Berekening indicator	$A/B \times 100\%$
Specificaties	Verhoogd risico op hypokaliëmie: <ul style="list-style-type: none"> <li>a. leeftijd 70 jaar of ouder; of</li> <li>b. een combinatie van het kaliumverliezend diureticum met een kaliumsparend diureticum; of</li> <li>c. een nierfunctiestoornis, ritme- of geleidingsstoornis of ischemische hartziekte; of</li> <li>d. een combinatie van het kaliumverliezend diureticum met digoxine zonder gelijktijdig gebruik van een kaliumsparend geneesmiddel (RAS-remmer of kaliumsparend diureticum).</li> </ul>
Toelichting	Om rekening te houden met verlate berichtgeving met betrekking tot laboratoriumdiagnostiek zijn de marges ruimer dan de aanbeveling vermeldt.

HARM-Wrestling indicator 14. Percentage patiënten met een verhoogd risico op hypokaliëmie bij wie de kaliumspiegel en creatininespiegel jaarlijks wordt gemeten tijdens het gebruik van een kaliumverliezend diureticum.	
Onderliggende deelaanbeveling (nr.24b)	Kalium- en creatininebepalingen worden in ieder geval herhaald 1-2 weken na de start van een kaliumverliezend diureticum en vervolgens ieder jaar alsook na iedere tussentijdse dosisverhoging indien de patiënt: <ul style="list-style-type: none"> <li>a. 80 jaar of ouder is;</li> <li>b. 70 jaar of ouder is en er sprake is van: <ul style="list-style-type: none"> <li>- een combinatie van het kaliumverliezend diureticum met een kaliumsparend diureticum;</li> <li>- een verhoogd risico op hypokaliëmie of een verhoogd risico van hypokaliëmie (bijv. bij preexistente hypokaliëmie, nierfunctiestoornis, ritmestoornis of coronaire hartziekte);</li> <li>- een combinatie van het kaliumverliezend diureticum met digoxine zonder gelijktijdig gebruik van een kaliumsparend geneesmiddel (RAS-remmer of kaliumsparend diureticum).</li> </ul> </li> </ul>
Teller (A)	Aantal patiënten met een verhoogd risico op hypokaliëmie dat een kaliumverliezend diureticum gebruikt bij wie binnen een jaar na een voorschrift van dit diureticum de kalium-/creatininespiegel wordt gemeten.
Noemer (B)	Aantal patiënten met een verhoogd risico op hypokaliëmie dat een kaliumverliezend diureticum gebruikt.
Berekening indicator	$A/B \times 100\%$

Specificaties	Verhoogd risico op hypokaliëmie: <ul style="list-style-type: none"> <li>a. leeftijd 70 jaar of ouder; of</li> <li>b. een combinatie van het kaliumverliezend diureticum met een kaliumsparend diureticum; of</li> <li>c. een nierfunctiestoornis, ritme- of geleidingsstoornis of ischemische hartziekte; of</li> <li>d. een combinatie van het kaliumverliezend diureticum met digoxine zonder gelijktijdig gebruik van een kaliumsparend geneesmiddel (RAS-remmer of kaliumsparend diureticum).</li> </ul>
Toelichting	Er is niet bepaald in hoeverre er laboratoriumcontroles plaatsvonden na tussentijdse dosisverhoging.

HARM-Wrestling indicator 15. Percentage patiënten met een verhoogd risico op hyperkaliëmie bij wie de kaliumspiegel en creatininespiegel wordt gemeten voor de start van een RAS-remmer.	
Deelaanbeveling (nr.25a)	Kalium- en creatininebepalingen worden in ieder geval uitgevoerd vóór de start van een RAS-remmer indien: <ul style="list-style-type: none"> <li>a. de patiënt 70 jaar of ouder is;</li> <li>b. het risico op een hyperkaliëmie of het risico van een hyperkaliëmie is verhoogd (bijv. bij hartfalen, hartgeleidingsstoornissen, diabetes, nierinsufficiëntie, gebruik van een kaliumsparend diureticum, gelijktijdig gebruik van thiazide- en lisdiuretica).</li> </ul>
Teller (A)	Aantal patiënten met een verhoogd risico op hyperkaliëmie bij wie de kalium-/creatininespiegel wordt gemeten $\leq$ 91 dagen voor de start van een RAS-remmer.
Noemer (B)	Aantal patiënten met een verhoogd risico op hyperkaliëmie dat start met een RAS-remmer.
Berekening indicator	$A/B \times 100\%$
Specificaties	Verhoogd risico op hyperkaliëmie: <ul style="list-style-type: none"> <li>a. leeftijd 70 jaar of ouder; of</li> <li>b. hartfalen, nierfunctiestoornis, ritme- of geleidingsstoornis of diabetes; of</li> <li>c. gebruik van een spironolacton; of</li> <li>d. een combinatie van thiazide- en lisdiuretica.</li> </ul>
Toelichting	-

HARM-Wrestling indicator 16. Percentage patiënten met een verhoogd risico op hyperkaliëmie bij wie de kaliumspiegel en creatininespiegel wordt gemeten binnen 1-3 weken na de start van een RAS-remmer.	
Onderliggende deelaanbeveling (nr.25b)	Kalium- en creatininebepalingen worden in ieder geval herhaald binnen 1-2 weken na de start van een RAS-remmer en vervolgens tenminste iedere 6 maanden alsook na iedere tussentijdse dosisverhoging, indien: <ul style="list-style-type: none"> <li>a. het risico op hyperkaliëmie of het risico van hyperkaliëmie is verhoogd (bijv. bij hartfalen, hartgeleidingsstoornis, diabetes, nierinsufficiëntie, gelijktijdig gebruik van thiazide- en lisdiuretica, leeftijd <math>\geq</math> 80 jaar);</li> <li>b. binnen 1-2 weken na de toevoeging van spironolacton aan een RAS-remmer en na iedere dosisverhoging van dit kaliumsparend diureticum.</li> </ul>
Teller (A)	Aantal patiënten met een verhoogd risico op hyperkaliëmie bij wie de kalium-/creatininespiegel wordt gemeten tussen 7 en 21 dagen na de start van een RAS-remmer.
Noemer (B)	Aantal patiënten met een verhoogd risico op hyperkaliëmie dat start met een RAS-remmer.
Berekening indicator	$A/B \times 100\%$

Specificaties	Verhoogd risico op hyperkaliëmie: a. leeftijd 70 jaar of ouder; of b. hartfalen, nierfunctiestoornis, ritme- of geleidingsstoornis of diabetes; of c. gebruik van een spironolacton; of d. een combinatie van thiazide- en lisdiuretica.
Toelichting	Om rekening te houden met verlate berichtgeving met betrekking tot laboratoriumdiagnostiek zijn de marges ruimer dan de aanbeveling vermeldt.

HARM-Wrestling indicator 17. Percentage patiënten met een verhoogd risico op hyperkaliëmie bij wie de kaliumspiegel en creatininespiegel jaarlijks wordt gemeten tijdens het gebruik van een RAS-remmer.	
Deelaanbeveling (nr.25b)	Kalium- en creatininebepalingen worden in ieder geval herhaald binnen 1-2 weken na de start van een RAS-remmer en vervolgens tenminste iedere 6 maanden alsook na iedere tussentijdse dosisverhoging, indien: a. het risico op hyperkaliëmie of het risico van hyperkaliëmie is verhoogd (bijv. bij hartfalen, hartgeleidingsstoornis, diabetes, nierinsufficiëntie, gelijktijdig gebruik van thiazide- en lisdiuretica, leeftijd $\geq$ 80 jaar); b. binnen 1-2 weken na de toevoeging van spironolacton aan een RAS-remmer en na iedere dosisverhoging van dit kaliumsparend diureticum.
Teller (A)	Aantal patiënten met een verhoogd risico op hyperkaliëmie dat een RAS-remmer gebruikt bij wie binnen een jaar na een voorschrift van deze RAS-remmer de kalium-/creatininespiegel wordt gemeten.
Noemer (B)	Aantal patiënten met een verhoogd risico op hyperkaliëmie dat een RAS-remmer gebruikt.
Specificaties	Verhoogd risico op hyperkaliëmie: a. leeftijd 70 jaar of ouder; of b. hartfalen, nierfunctiestoornis, ritme- of geleidingsstoornis of diabetes; of c. gebruik van een spironolacton; of d. een combinatie van thiazide- en lisdiuretica.
Toelichting	Er is niet bepaald in hoeverre er laboratoriumcontroles plaatsvonden na tussentijdse dosisverhoging.

HARM-Wrestling indicator 18. Percentage RAS-remmer gebruikers met een verhoogd risico op hyperkaliëmie aan wie een NSAID wordt voorgeschreven.	
Aanbeveling (nr.26)	Bij gebruikers van een RAS-remmer met een verhoogd risico op hyperkaliëmie (leeftijd $\geq$ 70 jaar, diabetes, nierinsufficiëntie, hartfalen, hypovolemie, gelijktijdig gebruik van calcineurine remmer, heparine, ketaconazol, kaliumsparend diureticum, trimethoprim, beta-blokker, pentamidine, of kaliumsupplementen) wordt het voorschrijven van NSAID's indien enigszins mogelijk, vermeden.
Teller (A)	Aantal RAS-remmer gebruikers met een verhoogd risico op hyperkaliëmie aan wie een NSAID (niet-selectief NSAID of coxib) wordt voorgeschreven.
Noemer (B)	Aantal RAS-remmer gebruikers met een verhoogd risico op hyperkaliëmie
Berekening indicator	$A/B \times 100\%$
Specificaties	Verhoogd risico op hyperkaliëmie: a. leeftijd 70 jaar of ouder; of b. hartfalen, nierfunctiestoornis of diabetes; of c. gelijktijdig gebruik van een calcineurineremmer, ketaconazol, kaliumsparend diureticum, trimethoprim, beta-blokker of pentamidine.
Toelichting	Het gebruik van heparine is niet bepaald, omdat dit geneesmiddel alleen relevant is indien het in therapeutische doseringen gegeven wordt en over het algemeen niet verstrekt wordt in de eerste lijn.

HARM-Wrestling indicator 19. Percentage patiënten met een verhoogd risico op hartfalen of nierinsufficiëntie die een niet-selectief NSAID of coxib gebruiken.	
Onderliggende deelaanbeveling (nr.29)	Het voorschrijven van NSAID's (incl. coxibs) wordt indien enigszins mogelijk vermeden bij: <ul style="list-style-type: none"> <li>a. cardiovasculaire risicopatiënten, inclusief patiënten met hartfalen en hypertensie;</li> <li>b. een nieraandoening of jicht/hyperurikemie in de anamnese;</li> <li>c. een afgenomen effectief circulerend volume (niet alleen bij hartfalen, maar bijv. ook bij levercirrose, chronische nierinsufficiëntie en dehydratie);</li> <li>d. gelijktijdig gebruik van geneesmiddelen die de nierfunctie eveneens kunnen verminderen, zoals een RAS-remmer en/of diureticum (de combinatie van deze twee samen met een NSAID lijkt extra riskant).</li> </ul>
Teller (A)	Aantal patiënten met een verhoogd risico op hartfalen of nierinsufficiëntie dat een niet-selectief NSAID of coxib gebruikt.
Noemer (B)	Aantal patiënten met een verhoogd risico op hartfalen of nierinsufficiëntie.
Berekening indicator	$A/B \times 100\%$
Specificaties	Verhoogd risico op hartfalen of nierinsufficiëntie: In IPCI: <ul style="list-style-type: none"> <li>a. patiënten met hartfalen, levercirrose, hypertensie en/of nierinsufficiëntie in de anamnese; of</li> <li>b. patiënten die gelijktijdig een diureticum en/of RAS-remmer gebruiken.</li> </ul> Verhoogd risico op hartfalen of nierinsufficiëntie: In SFK: <ul style="list-style-type: none"> <li>a. patiënten met hartfalen; of</li> <li>b. patiënten die gelijktijdig een diureticum en/of RAS-remmer gebruiken.</li> </ul>
Toelichting	De aanwezigheid van jicht in de anamnese is niet in de indicator meegenomen omdat de NHG-Standaard Artritis uit 2009 NSAID's aanbeveelt als middelen van eerste keuze bij de behandeling van jichtartritis. Het bestaan van levercirrose, hypertensie of nierinsufficiëntie kan niet in de SFK database bepaald worden omdat deze geen medische of laboratoriumgegevens bevat.

HARM-Wrestling indicator 20. Percentage chronische gebruikers van een benzodiazepine dat tenminste éénmaal per jaar persoonlijk contact met de huisarts heeft	
Onderliggende deelaanbeveling (nr.31a)	De behandelaar beoordeelt periodiek aan de hand van een persoonlijk consult met de patiënt, of het nog steeds noodzakelijk is om psychofarmaca en valgevaarlijke cardiovasculaire geneesmiddelen (antiarrhythmica type Ia, digoxine, diuretica) te continueren (Graad 1B). Indien langdurig gebruik niet kan worden vermeden, wordt het gebruik van alle valgevaarlijke geneesmiddelen tenminste eenmaal per jaar opnieuw geëvalueerd (Graad 1C).
Teller (A)	Aantal patiënten met minimaal twee benzodiazepine voorschriften binnen 6 maanden tijd dat binnen 12 maanden na een voorschrift persoonlijk contact heeft gehad met de huisarts.
Noemer (B)	Aantal patiënten met minimaal twee benzodiazepine voorschriften binnen 6 maanden tijd.
Berekening indicator	$A/B \times 100\%$
Specificaties	Persoonlijk contact: Een consult bij de huisarts (telefonische consulten niet meegerekend).
Toelichting	Het is in de IPCI database niet goed mogelijk om te bepalen of de reden van een consult samenhangt met het gebruik van benzodiazepines of niet. Daarnaast is het niet mogelijk om te bepalen of patiënten voor hun benzodiazepine gebruik onder behandeling stonden van een medische specialist.

HARM-Wrestling indicator 21. Percentage patiënten dat binnen 2 weken na de start van een benzodiazepine persoonlijk contact met de huisarts heeft.	
Onderliggende deelaanbeveling (nr.31b)	Bij benzodiazepinen en antipsychotica vindt een eerste herevaluatie plaats van het gebruik na 1-2 weken (d.w.z. vóór het eerste herhaalrecept wordt uitgeschreven).
Teller (A)	Aantal patiënten met een eerste uitgifte van een benzodiazepine dat binnen 2 weken na deze uitgifte persoonlijk contact heeft met de huisarts.
Noemer (B)	Aantal patiënten met een eerste uitgifte van een benzodiazepine .
Berekening indicator	$A/B \times 100\%$
Specificaties	Eerste uitgifte: In de 6 maanden voorafgaand aan dit voorschrift geen benzodiazepine gebruik. Persoonlijk contact: Een consult bij de huisarts (telefonische consulten niet meegerekend).
Toelichting	Het is in de IPCI database niet goed mogelijk om te bepalen of de reden van een consult samenhang met het gebruik van benzodiazepines of niet. Daarnaast is het niet mogelijk om te bepalen of patiënten voor hun benzodiazepine gebruik onder behandeling stonden van een medische specialist.

HARM-Wrestling indicator 22. Percentage patiënten dat 4-6 weken na de start van een antidepressivum persoonlijk contact met de huisarts heeft.	
Onderliggende deelaanbeveling (nr.31c)	Bij antidepressiva vindt een eerste herevaluatie plaats van het gebruik na 4-6 weken.
Teller (A)	Aantal patiënten met een eerste uitgifte van een antidepressivum dat 4-6 weken na deze uitgifte persoonlijk contact met de huisarts heeft.
Noemer (B)	Aantal patiënten met een eerste uitgifte van een antidepressivum.
Berekening indicator	$A/B \times 100\%$
Specificaties	Eerste uitgifte: In de 6 maanden voorafgaand aan dit voorschrift geen gebruik van antidepressiva. Persoonlijk contact: Een consult bij de huisarts (telefonische consulten niet meegerekend).
Toelichting	Het is in de IPCI database niet goed mogelijk om te bepalen of de reden van een consult samenhang met het gebruik van antidepressiva of niet. Daarnaast is het niet mogelijk om te bepalen of patiënten voor hun gebruik van antidepressiva onder behandeling stonden van een medische specialist.

HARM-Wrestling indicator 23. Percentage chronische corticosteroïdgebruikers dat vanwege een verhoogd risico op osteoporose wordt behandeld met een bisfosfonaat.	
Onderliggende deelaanbeveling (nr.34a)	Wanneer een patiënt langer dan drie maanden $\geq 7,5\text{mg}$ prednison equivalenten (PE) per dag gaat gebruiken wordt in de volgende situaties een bisfosfonaat toegevoegd: a. altijd bij doseringen $> 15\text{mg}$ PE per dag; b. bij doseringen van $7,5\text{-}15\text{mg}$ PE per dag indien er sprake is van een postmenopauzale vrouw, een man $> 70$ jaar of een abnormaal verminderde botdichtheid.
Teller (A)	Aantal patiënten met een verhoogd risico op osteoporose t.g.v. van systemisch corticosteroïd gebruik dat tevens een bisfosfonaat krijgt.
Noemer (B)	Aantal patiënten met een verhoogd risico op osteoporose t.g.v. van systemisch corticosteroïd gebruik
Berekening indicator	$A/B \times 100\%$
Specificaties	Prednison equivalent (PE):

	Naam	Atc-code	7,5 mg PE	15mg PE
	Betamethason	H02AB01	0.975 mg	1.95 mg
	Cortison	H02AB10	37,5mg	75mg
	Dexamethason	H02AB02	1.125mg	2.25mg
	Hydrocortison	H02AB09	30mg	60mg
	Prednison	H02AB07	7.5mg	15mg
	Prednisolon	H02AB06	7.5mg	15mg
	Verhoogd risico op osteoporose: a. vrouw $\geq$ 55 jaar of man $\geq$ 70 jaar die gedurende tenminste 3 maanden een corticosteroïd gebruikt met een PDD $\geq$ 7,5mg PE; of b. een patiënt (ongeacht leeftijd) die gedurende tenminste 3 maanden een corticosteroïd gebruikt met een PDD $\geq$ 15mg PE.			
Toelichting	In deze indicator is geen rekening gehouden met een abnormaal verminderde botdichtheid omdat dit in de IPCI en SFK database niet geregistreerd wordt.			

HARM-Wrestling indicator 24. Percentage patiënten van 70 jaar of ouder dat wordt behandeld met glibenclamide i.p.v. een ander sulfonylureumderivaat.	
Onderliggende deelaanbeveling (nr.35)	Het gebruik van glibenclamide wordt zeker bij patiënten vanaf 70 jaar ontraden vanwege de relatief grote kans op hypoglykemieën en de mogelijke ernst ervan.
Teller (A)	Aantal patiënten $\geq$ 70 jaar dat glibenclamide gebruikt.
Noemer (B)	Aantal patiënten $\geq$ 70 jaar dat een sulfonylureumderivaat gebruikt.
Berekening indicator	$A/B \times 100$
Specificaties	-
Toelichting	-

HARM-Wrestling indicator 25. Percentage oudere patiënten bij wie de nierfunctie $\leq$ 3 maanden voor de start van digoxine is gemeten.	
Onderliggende deelaanbeveling (nr.39a)	Bij oudere gebruikers van digoxine wordt de nierfunctie gecontroleerd vóór de start van de behandeling en vóór elke dosisverhoging.
Teller (A)	Aantal patiënten $\geq$ 70 jaar bij wie $\leq$ 91 dagen voor de eerste uitgifte van digoxine een creatininespiegel is bepaald.
Noemer (B)	Aantal patiënten $\geq$ 70 jaar met een eerste uitgifte van digoxine.
Specificaties	Eerste uitgifte: In de 6 maanden voorafgaand aan dit voorschrift geen gebruik van digoxine.
Toelichting	-

HARM-Wrestling indicator 26. Percentage oudere digoxine gebruikers bij wie de nierfunctie tenminste jaarlijks wordt gemeten.	
Onderliggende deelaanbeveling (nr.39b)	Bij oudere gebruikers van digoxine wordt de nierfunctie vervolgens minstens één keer per jaar gecontroleerd.
Teller (A)	Aantal digoxine gebruikers $\geq$ 70 jaar bij wie bij wie binnen een jaar na een voorschrift van dit middel de creatininespiegel wordt gemeten.
Noemer (B)	Aantal digoxine gebruikers $\geq$ 70 jaar.
Berekening indicator	$A/B \times 100\%$
Specificaties	-
Toelichting	-



HARM-Wrestling indicator 27. Percentage oudere patiënten bij wie de nierfunctie ≤ 3 maanden voor de start van sotalol is gemeten.	
Aanbeveling (nr.39c)	Bij oudere gebruikers van sotalol wordt de nierfunctie gecontroleerd vóór de start van de behandeling en vóór elke dosisverhoging.
Teller (A)	Aantal patiënten ≥ 70 jaar bij wie ≤ 91 dagen voor de eerste uitgifte van sotalol een creatininespiegel is bepaald.
Noemer (B)	Aantal patiënten ≥ 70 jaar met een eerste uitgifte van sotalol.
Specificaties	Eerste uitgifte: In de 6 maanden voorafgaand aan dit voorschrift geen gebruik van sotalol.
Toelichting	-

HARM-Wrestling indicator 28. Percentage oudere sotalol gebruikers bij wie de nierfunctie tenminste jaarlijks wordt gemeten.	
Onderliggende deelaanbeveling (nr.39d)	Bij oudere gebruikers van sotalol wordt de nierfunctie vervolgens minstens één keer per jaar gecontroleerd.
Teller (A)	Aantal sotalol gebruikers ≥ 70 jaar bij wie bij wie binnen een jaar na een voorschrift van dit middel de creatininespiegel wordt gemeten.
Noemer (B)	Aantal sotalol gebruikers ≥ 70 jaar.
Indicator	$A/B \times 100\%$
Specificaties	-
Extra informatie	-

HARM-Wrestling indicator 29. Percentage digoxine gebruikers dat gelijktijdig wordt behandeld met een macrolide.	
Onderliggende deelaanbeveling [nr.39g]	Bij digoxine wordt scherp bewaakt op potentiërende interacties met macroliden.
Teller (A)	Aantal digoxine gebruikers dat gelijktijdig wordt behandeld met een macrolide.
Noemer (B)	Aantal digoxine gebruikers.
Berekening indicator	$A/B \times 100\%$
Specificaties	Gelijktijdig gebruik: minimaal één dag overlap van de gebruikspannen van beide middelen.
Toelichting	-

HARM-Wrestling indicator 30. Percentage digoxine gebruikers dat gelijktijdig wordt behandeld met itraconazol.	
Onderliggende deelaanbeveling [nr.39h]	Bij digoxine wordt scherp bewaakt op potentiërende interacties met itraconazol.
Teller (A)	Aantal digoxine gebruikers dat gelijktijdig wordt behandeld met itraconazol.
Noemer (B)	Aantal digoxine gebruikers.
Berekening indicator	$A/B \times 100\%$
Specificaties	Gelijktijdig gebruik: minimaal één dag overlap van de gebruikspannen van beide middelen.
Toelichting.	-



HARM-Wrestling indicator 31. Percentage digoxine gebruikers dat gelijktijdig wordt behandeld met ketaconazol.	
Onderliggende deelaanbeveling [nr.39i]	Bij digoxine wordt scherp bewaakt op potentiërende interacties met ketaconazol.
Teller (A)	Aantal digoxine gebruikers dat gelijktijdig wordt behandeld met ketaconazol.
Noemer (B)	Aantal digoxine gebruikers.
Berekening indicator	$A/B \times 100\%$
Specificaties	Gelijktijdig gebruik: minimaal één dag overlap van de gebruikperioden van beide middelen.
Toelichting	-

HARM-Wrestling indicator 32. Percentage patiënten dat vanaf de start van een opioïde wordt behandeld met een laxans.	
Onderliggende deelaanbeveling [nr.40a]	Iedere gebruiker van een opioïde wordt vanaf de start van de behandeling behandeld met een laxans, behalve wanneer er een duidelijke reden bestaat om hiervan af te zien (bijv. een gezamenlijk besluit van voorschrijver en patiënt om deze maatregel niet onmiddellijk te nemen).
Teller (A)	Aantal patiënten dat vanaf de start van een eerste uitgifte van een opioïde wordt behandeld met een laxans.
Noemer (B)	Aantal patiënten met een eerste uitgifte van een opioïde.
Berekening indicator	$A/B \times 100\%$
Specificaties	Eerste uitgifte: In de 6 maanden voorafgaand aan dit voorschrift geen gebruik van een opioïde.  Behandeling vanaf de start van een opioïde: Gebruik van het laxans op de dag dat het opioïde wordt voorgeschreven.
Toelichting	-

## APPENDIX 2: MEETBAARHEID VAN DE INDICATOREN

HW deelaanbeveling		Meetbaar in		Toelichting
Nr.	Omschrijving	Huisartsen database (IPCI)	Apothekers database (SFK)	
7a.	<p>Antithrombotica (TAR en OAC) worden uitsluitend op strikte indicatiestelling voorgeschreven. De behandelaar legt de indicatiestelling vast en geeft deze samen met de beoogde therapieduur door aan de patiënt en aan de andere zorgverleners die direct bij de zorg voor de desbetreffende patiënt zijn betrokken. Deze algemene aanbeveling geldt in het bijzonder als patiënten een verhoogd risico op een bloeding hebben, zoals (Graad 1B):</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>a. eerder tijdens het gebruik van een antithromboticum een bloeding hebben gekregen;</li> <li>b. een OAC/TAR combinatie of TAR/TAR combinatie gaan gebruiken, aangezien deze een verhoogd risico op bloedingen geven.</li> </ol>	Nee	Nee	<p>In de IPCI database worden ziektebeelden alleen gecodeerd met behulp van ICPC-codes. Deze zijn niet of minder geschikt voor het vastleggen van tweedelijns en derdelijns indicaties voor dubbele antistolling. Ook bepaalde andere gegevens (zoals het soort stent dat is geplaatst) worden niet voldoende systematisch in de IPCI database opgenomen.</p> <p>De SFK database bevat geen medische gegevens.</p>

HW deelaanbeveling		Meetbaar in		Toelichting
Nr.	Omschrijving	Huisartsen database (IPCI)	Apothekers database (SFK)	
8.	De behandelaar weegt bij het starten van een OAC therapie mee, welke kans er bestaat op onregelmatig gebruik (bijv. bij verminderde cognitie of overmatig alcoholgebruik) ( Graad 1 B).	Nee	Nee	Huisartsen leggen het risico van onregelmatig gebruik en de rol van goede mantelzorg niet vast, en zijn niet in staat dit altijd betrouwbaar te bepalen.  De SFK database bevat geen medische gegevens.
9a.	OAC gebruikers die eerder een bloeding hebben gehad of bij wie de international nationalized ratio (INR) instabiel is met meerdere uitschieters naar boven worden extra zorgvuldig gemonitord op signalen van te sterke ontstolling (Graad 1 B).	Nee	Nee	De INR wordt in Nederland gemonitord door trombosediensten, die de informatie over INR uitschieters en bloedingen nog niet voldoende systematisch aan de huisarts en andere betrokken zorgverleners verstrekken.  De SFK database bevat geen medische gegevens.
9b.	De arts die een ernstige bloeding constateert geeft dit rechtstreeks (dus niet via de patiënt) door aan de andere zorgverleners die bij de farmaceutische zorg voor de patiënt zijn betrokken (inclusief de trombosedienst) (Graad 2C). De arts geeft bovendien aan de trombosedienst door wanneer de comorbiditeit zodanig verandert dat extra controles van de INR wenselijk zijn (als diabetes ontregelt of hartfalen erger wordt) (Graad 1C).	Nee	Nee	Huisartsen registreren nog niet systematisch wanneer zij de trombosedienst op de hoogte stellen van genoemde comorbiditeit.  De SFK database bevat geen medische gegevens.
9c.	De trombosedienst licht op haar beurt de andere zorgverleners in wanneer de INR instabiel is en (on)regelmatig doorschiet naar waarden $\geq 6$ (Graad 1C).	Nee	Nee	Zie de toelichting op aanbeveling 9a.

10a.	Wanneer een OAC gebruiker start met een geneesmiddel dat een farmacokinetische interactie met OAC's geeft meldt de apotheker dit rechtstreeks aan de trombose-dienst en laat deze het doorgeven niet over aan de patiënt (Graad 1C).	Nee	Nee	Apothekers leggen dit soort informatie steeds vaker vast maar zulke zorggegevens worden nog niet door de SFK verzameld. Een bijkomend punt is dat de apotheker vroeger alleen te maken had met de regionale trombose-dienst. Tegenwoordig wordt het zelfmanagement van OAC gebruikers ook aangeboden via internet. Hierdoor is voor de apotheker niet altijd onmiddellijk duidelijk aan welke organisatie informatie over interacties e.d. moet worden doorgegeven.
------	--	-----	-----	---

HW deelaanbeveling		Meetbaar in		Toelichting
Nr.	Omschrijving	Huisartsen database (IPCI)	Apothekers database (SFK)	
10b.	Aangezien de combinatie van een OAC met co-trimoxazol tot een aanzienlijke INR stijging kan leiden en vervanging van co-trimoxazol door een ander antibacterieel middel bijna altijd mogelijk is, wordt co-trimoxazol voor meerdaags gebruik niet langer aan OAC gebruikers voorgeschreven en afgeleverd, zeker als het voor meer dan één dag wordt voorgeschreven (Graad 1B). Een uitzondering kan nodig zijn voor OAC gebruikers met een HIV infectie. (Graad 2 C).	Ja	Ja	In de SFK-database kan niet worden vastgesteld in hoeverre patiënten een HIV infectie, MM of orgaantransplantatie in de anamnese hebben, hetgeen de meetbaarheid van deze aanbeveling enigszins beperkt. Gezien de zeldzaamheid van deze aandoeningen wordt deze aanbeveling echter wel als meetbaar beschouwd.
10c.	Wanneer een voorschrijver bij een OAC gebruiker een geneesmiddel staakt dat een sterke farmacokinetische interactie geeft met het OAC geeft de voorschrijver dit via een stoprecept door aan de afleverende apotheker die op zijn beurt de trombosedienst hierover inlicht (Graad 1C).	Nee	Nee	Het genereren, vastleggen en landelijk verzamelen van zulke stopinformatie vindt nog niet of onvoldoende systematisch plaats. Via implementatie van de Richtlijn Medicatieoverdracht zal dit naar verwachting langzaam verbeteren.
10d.	Apotheeksystemen gaan stelselmatig signaleren wanneer een antibioticum wordt voorgeschreven aan een OAC gebruiker. De apotheker meldt dit rechtstreeks aan de trombosedienst en laat het doorgeven niet over aan de patiënt (Graad 1C).	Nee	Nee	Zie de toelichting op aanbeveling 10a.
11.	VKORC1 genotypering (en bij acenocoumarol ook CYP2C9 genotypering) kunnen als diagnostisch hulpmiddel worden overwogen, wanneer de INR-waarden bij een gebruikelijke dosering ongebruikelijk hoog zijn of wanneer de OAC dosering bij een individuele gebruiker ongebruikelijk laag uitvalt (Graad 2B).	Nee	Nee	De genoemde aanleidingen voor genotypering kunnen door een trombosedienst worden vastgesteld maar deze diensten leveren nog geen gegevens aan de IPCI of SFK database. Bovendien wordt VKORC1 en CYP2C9 genotypering in de praktijk nog niet systematisch toegepast.
12a.	OAC gebruikers worden goed geïnformeerd over het omgaan met de risico's van intercurrente ziekten en veranderingen in leefstijl of voeding (Graad 1B). Patiënten met een verhoogd risico op gastrointestinale bloedingen worden mondeling en schriftelijk voorgelicht over de alarmsymptomen daarvan (Graad 2C).	Nee	Nee	Op dit moment wordt nog niet systematisch vastgelegd of een OAC gebruiker wordt geïnformeerd over de alarmsymptomen van bloedingen. Bovendien worden zulke gegevens nog niet systematisch in de IPCI of SFK database verzameld.

12b.	Zelfmanagement door OAC gebruikers verdient aanbeveling bij die gebruikers, die na een zorgvuldige selectie, educatie en training in staat zijn om dit zelfmanagement naar behoren uit te voeren (Graad 2B).	Nee	Nee	Zelfmanagement door OAC gebruikers wordt begeleid en vastgelegd door de trombosediensten. Deze leveren nog geen zorggegevens aan de IPCI of SFK database.
------	--	-----	-----	---

HW deelaanbeveling		Meetbaar in		Toelichting
Nr.	Omschrijving	Huisartsen database (IPCI)	Apothekers database (SFK)	
13a.	<p>NSAID's worden indien mogelijk vermeden en het voorschrijven van laag gedoseerd ASA of clopidogrel wordt zorgvuldig afgewogen als patiënten:</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>ouder dan 70 jaar zijn (Graad 1C);</li> <li>een peptisch ulcus, ulcuscomplicatie of hoge gastrointestinale bloeding in de anamnese hebben (Graad 1 B);</li> <li>een diverticulaire aandoening hebben of een lage gastrointestinale bloeding in de anamnese hebben (Graad 1B);</li> <li>door toevoeging van het NSAID of ASA een hoge NSAID dosering, verschillende NSAID's naast elkaar of een NSAID plus laag gedoseerd ASA zouden gaan gebruiken (Graad 1B);</li> <li>gelijktijdig worden behandeld met een OAC, selectieve COX-2 remmer, systemisch corticosteroid, laag gedoseerd ASA, clopidogrel, prasugrel (Graad 1B), heparine/LMWH (Graad 1C), SSRI en/of spironolacton (Graad 2B);</li> <li>hartfalen, diabetes (Graad 1B) of ernstige invaliderende reumatoïde artritis (Graad 1C) hebben.</li> </ol>	Ja	Ja	De SFK database bevat geen medische gegevens. Het bestaan van reumatoïde artritis, hartfalen of diabetes kan in deze database echter worden afgeleid uit het gebruik van specifieke (combinaties van) geneesmiddelen, hetgeen meting van deze aanbeveling in de SFK-database mogelijk maakt. Wel moet bij de interpretatie rekening worden gehouden met het feit dat een voorgeschiedenis van een peptisch ulcus, ulcuscomplicatie of hoge gastrointestinale bloeding in de SFK database niet kan worden bepaald.
13b.	NSAID gebruikers die een verhoogde kans hebben op een gastrointestinale bloeding worden mondeling en schriftelijk geïnformeerd over de alarm symptomen (Graad 2C)	Nee	Nee	Dit soort informatie wordt door huisartsen niet systematisch vastgelegd. Apothekers informeren patiënten wel bij een eerste uitgifte over de symptomen. Dit soort informatie wordt echter niet vastgelegd bij SFK.

14.	<p>Adequate maagbescherming is noodzakelijk bij NSAID-gebruikers die:</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>a. een peptisch ulcus of ulcuscomplicatie in de anamnese hebben (Graad 1B);</li> <li>b. ouder zijn dan 70 jaar (Graad 1 C);</li> <li>c. twee of meer van de volgende risicofactoren hebben (Graad 1 C): <ul style="list-style-type: none"> <li>- leeftijd tussen 60-70 jaar</li> <li>- langdurig gebruik van een NSAID of gebruik van een NSAID in hoge dosering</li> <li>- gelijktijdig gebruik van een ander geneesmiddel dat het risico op gastrointestinale complicaties vergroot (OAC, TAR, systemisch corticosteroïde, hoge dosis heparine/LMWH, SSRI en/of spironolacton)</li> <li>- ernstige invaliderende reumatoïde artritis, hartfalen of diabetes</li> </ul> </li> </ol>	Ja	Ja	Zie de toelichting op aanbeveling 13a.
15a.	<p>Adequate maagbescherming is noodzakelijk bij laag gedoseerd ASA gebruikers die:</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>a. een peptisch ulcus of ulcuscomplicatie in de anamnese hebben (Graad 1 B);</li> <li>b. 80 jaar of ouder zijn (Graad 1C);</li> <li>c. 70 jaar of ouder zijn en gelijktijdig behandeld worden met tenminste één ander geneesmiddel dat het risico op gastrointestinale complicaties vergroot (OAC, NSAID, clopidogrel, prasugrel, hoge dosis heparine/LMWH, corticosteroïde, SSRI en/of spironolacton) (Graad 1C);</li> <li>d. 60 jaar of ouder zijn en gelijktijdig behandeld worden met tenminste twee ander geneesmiddelen die het risico op gastrointestinale complicaties vergroten (OAC, NSAID, clopidogrel, prasugrel, hoge dosis heparine/LMWH, corticosteroïde, SSRI en/of spironolacton) (Graad 1C).</li> </ol>	Ja	Ja	Zie de toelichting op aanbeveling 13a.



15b.	Patiënten die laag gedoseerd ASA krijgen en een verhoogd risico hebben op een gastrointestinale bloeding, moeten worden geïnformeerd over de alarm symptomen daarvan (Graad 2C)	Nee	Nee	Zie toelichting 13b.
16a.	Wanneer een maagbeschermend middel wordt toegevoegd om de kans op gastrointestinale complicaties van een NSAID of TAR te verminderen, lichten de voorschrijver en de apotheker de patiënt voor over het belang van een goede therapietrouw (Graad 1C).	Nee	Nee	Op dit moment wordt deze informatie nog niet systematisch door huisartsen en apothekers vastgelegd.
16b.	Wanneer het NSAID of TAR product wordt gestopt, wordt het maagbeschermend middel eveneens gestaakt (Graad 1B).	Ja	Ja	
17.	Wanneer een NSAID of TAR wordt gestart bij patiënten met doorgemaakt ulcuslijden (dat wil zeggen in combinatie met een PPI), worden deze zo spoedig mogelijk getest op <i>H. pylori</i> en zo nodig behandeld, als zij niet eerder zijn getest en ook niet eerder een eradicatietherapie hebben gekregen (Graad 1B).	Nee	Nee	In de IPCI database is deze aanbeveling niet goed meetbaar, omdat het testen op <i>H. pylori</i> en het voorschrijven van eradicatietherapie vaak in de 2 <sup>e</sup> lijn plaatsvindt. Indien een patiënt in het verleden in de 2 <sup>e</sup> lijn is getest en behandeld zullen deze gegevens vaak niet zijn terug te vinden in de IPCI-database.  De SFK database bevat geen medische gegevens.
18.	Wanneer <i>H. pylori</i> negatieve ASA gebruikers eerder een hoge gastrointestinale complicatie tijdens ASA therapie hebben ontwikkeld heeft toevoeging van een PPI de voorkeur boven de omzetting op clopidogrel zonder PPI (Graad 1B).	Nee	Nee	Deze indicator is niet goed meetbaar in IPCI omdat er maar weinig patiënten per praktijk een gastrointestinale bloeding krijgen tijdens het gebruik van laag gedoseerd ASA. De SFK database bevat geen medische gegevens.

HW deelaanbeveling		Meetbaar in		Toelichting
Nr.	Omschrijving	Huisartsen database (IPCI)	Apothekers database (SFK)	
19.	Wanneer een coxib wordt gecombineerd met laag gedoseerd ASA, doet dit afbreuk aan de relatieve maagveiligheid van de coxib. Voor het combineren van ASA met een coxib gelden dan ook dezelfde aanbevelingen die voor het combineren van ASA met een klassiek NSAID gelden (Graad 1B).	Ja	Ja	Zie toelichting deelaanbeveling 13a.
20.	Gezien de gezondheidsrisico's van NSAID's en ASA verdient het aanbeveling om de vrij verkrijgbare producten in deze geneesmiddelgroepen een 'Uitsluitend Apotheek' (UA) status te geven, zodat deze middelen voortaan in de apotheek op naam aan de gebruiker worden afgeleverd en stelselmatig in de medicatiebewaking van de apotheek worden meegenomen (Graad 2B).	Nee	Nee	De aanbeveling inzake het verlenen van een UA status aan vrij verkrijgbare NSAID's en laag gedoseerd ASA producten kan alleen worden opgevolgd door het aanpassen van regelgeving.
21a.	Coxibs worden niet meer voorgeschreven aan patiënten met een aangetoonde ischemische hartziekte, cerebrale aandoening en/of perifere arterieel vaatlijden.	Ja	Ja	De SFK database bevat geen medische gegevens. Het bestaan van een aangetoonde ischemische hartziekte of cerebrovasculaire aandoeningen kan in deze database echter worden afgeleid uit het gebruik van specifieke geneesmiddelen, hetgeen meting van deze aanbeveling in de SFK-database mogelijk maakt.
21b.	Bovendien moet hun toepassing bij patiënten met cardiovasculaire risicofactoren (hypertensie, hyperlipidemie, diabetes en roken) zo kort en laag mogelijk worden gehouden (Graad 1B).	Ja	Nee	De SFK database bevat geen medische gegevens.
21c.	De toepassing van niet-selectieve NSAID's bij patiënten met een aangetoonde ischemische hartziekte, cerebrale aandoening en/of perifere arterieel vaatlijden moet eveneens zo veel mogelijk worden vermeden. Als een NSAID niet kan worden vermeden wordt de toepassing zo kort en de dosering zo laag mogelijk gehouden (Graad 1B).	Ja	Ja	De SFK database bevat geen medische gegevens. Het bestaan van een aangetoonde ischemische hartziekte of cerebrovasculaire aandoeningen kan in deze database echter worden afgeleid uit het gebruik van specifieke geneesmiddelen, hetgeen meting van deze aanbeveling in de SFK-database mogelijk maakt.

21d.	Dit geldt ook voor de toepassing van niet-selectieve NSAID's bij patiënten met cardiovasculaire risicofactoren (hypertensie, hyperlipidemie, diabetes en roken) (Graad 1B).	Ja	Nee	De SFK database bevat geen medische gegevens.
------	---	----	-----	---

HW deelaanbeveling		Meetbaar in		Toelichting
Nr.	Omschrijving	Huisartsen database (IPCI)	Apothekers database (SFK)	
22.	Patiënten met een verhoogd risico op een elektrolytstoornis (hyponatriëmie, hypokaliëmie, hyperkaliëmie) ten tijde van medicijngebruik worden mondeling en schriftelijk voorgelicht over het risico dat zij lopen. Deze voorlichting gaat in op de (eerste) verschijnselen van de elektrolytstoornis en op de risicosituaties die extra vocht- en zoutverlies kunnen geven (zoals infectie, braken, diarree, grote inspanning, hoge omgevings-temperatuur) (Graad 2C). Kwetsbare ouderen worden indien nodig extra begeleid, wanneer zij tijdelijk meer risico lopen op vocht- en zoutverlies (Graad 2C).	Nee	Nee	Op dit moment wordt deze informatie nog niet systematisch door huisartsen en apothekers vastgelegd.
23a.	Bij het starten van een thiazidediureticum of bij het verhogen van de dosering wordt de natriumspiegel in de eerste vijf tot negen dagen gecontroleerd indien (Graad 1C): <ul style="list-style-type: none"> <li>a. de patiënt 80 jaar of ouder is;</li> <li>b. de patiënt 70 jaar of ouder is en tevens een SSRI, venlafaxine of een verwant middel, NSAID, carbamazepine of lisdiureticum gebruikt.</li> </ul>	Ja	Nee	De SFK database bevat geen laboratorium gegevens.
23b.	Bij thiazidegebruikers $\geq 70$ jaar wordt de natriumspiegel in de eerste vijf tot negen dagen gecontroleerd indien wordt gestart met een interacterend geneesmiddel (SSRI, venlafaxine of verwant geneesmiddel, NSAIDs, carbamazepine of lisdiureticum) (Graad 1C).	Nee	Nee	De IPCI database geeft geen goed beeld van eventuele metingen van de natriumspiegel in kliniek en polikliniek. Deze beperking is hier relevanter dan bij HW indicator 13 aangezien de interacterende middelen ook in de tweede lijn kunnen worden gestart. De SFK database bevat geen laboratorium gegevens.
23c.	Bij thiazidegebruikers $\geq 70$ jaar is zorgvuldige observatie (zo nodig aangevuld met een controle van de natriumspiegel) noodzakelijk wanneer een intercurrente ziekte (zoals diarree, braken) het risico op elektrolytstoornissen verhoogt (Graad 1 C).	Nee	Nee	Op dit moment wordt deze informatie nog niet systematisch door huisartsen vastgelegd.  De SFK database bevat geen laboratorium gegevens.

HW deelaanbeveling		Meetbaar in		Toelichting
Nr.	Omschrijving	Huisartsen database (IPCI)	Apothekers database (SFK)	
24a.	<p>Kalium- en creatininebepalingen worden in ieder geval uitgevoerd vóór de start van een kaliumverliezend diureticum indien (Graad 1 C):</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>a. de patiënt 70 jaar of ouder is;</li> <li>b. er sprake is van: <ul style="list-style-type: none"> <li>- een combinatie van het kaliumverliezend diureticum met een kaliumsparend diureticum;</li> <li>- een verhoogd risico op hypokaliemie of een verhoogd risico van hypokaliemie (bijv. bij preexistente hypokaliemie, nierfunctiestoornis, ritmestoornis of coronaire hartziekte);</li> <li>- een combinatie van het kaliumverliezend diureticum met digoxine zonder gelijktijdig gebruik van een kaliumsparend geneesmiddel (RAS-remmer of kaliumsparend diureticum).</li> </ul> </li> </ul>	Ja	Nee	De SFK database bevat geen laboratorium gegevens.

24b.	<p>Kalium- en creatininebepalingen worden in ieder geval herhaald 1-2 weken na de start van een kaliumverliezend diureticum (Graad 1C):</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>a. 80 jaar of ouder is;</li> <li>b. 70 jaar of ouder is en er sprake is van: <ul style="list-style-type: none"> <li>- een combinatie van het kaliumverliezend diureticum met een kaliumsparend diureticum;</li> <li>- een verhoogd risico op hypokaliemie of een verhoogd risico van hypokaliemie (bijv. bij preexistente hypokaliemie, nierfunctiestoornis, ritmestoornis of coronaire hartziekte);</li> <li>- een combinatie van het kaliumverliezend diureticum met digoxine zonder gelijktijdig gebruik van een kaliumsparend geneesmiddel (RAS-remmer of kaliumsparend diureticum).</li> </ul> </li> </ul>	Ja	Nee	De SFK database bevat geen laboratorium gegevens.
------	--	----	-----	---

HW deelaanbeveling		Meetbaar in		Toelichting
Nr.	Omschrijving	Huisartsen database (IPCI)	Apothekers database (SFK)	
24c.	<p>Kalium- en creatininebepalingen worden in ieder geval herhaald ieder jaar alsook na iedere tussentijdse dosisverhoging indien de patiënt (Graad 1C):</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>a. 80 jaar of ouder is;</li> <li>b. 70 jaar of ouder is en er sprake is van: <ul style="list-style-type: none"> <li>- een combinatie van het kaliumverliezend diureticum met een kaliumsparend diureticum;</li> <li>- een verhoogd risico op hypokaliëmie of een verhoogd risico van hypokaliëmie (bijv. bij preexistente hypokaliëmie, nierfunctiestoornis, ritmestoornis of coronaire hartziekte);</li> <li>- een combinatie van het kaliumverliezend diureticum met digoxine zonder gelijktijdig gebruik van een kaliumsparend geneesmiddel (RAS-remmer of kaliumsparend diureticum).</li> </ul> </li> </ol>	Ja	Nee	De SFK database bevat geen laboratorium gegevens.
25a.	<p>Kalium- en creatininebepalingen worden in ieder geval uitgevoerd vóór de start van een RAS-remmer of renine-remmer indien:</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>a. de patiënt 70 jaar of ouder is (Graad 1C);</li> <li>b. het risico op een hyperkaliëmie of het risico van een hyperkaliëmie is verhoogd (bijv. bij hartfalen, hartgeleidingsstoornissen, diabetes, nierinsufficiëntie, gebruik van een kaliumsparend diureticum (Graad 1B);</li> <li>c. gelijktijdig gebruik van thiazide- en lisdiuretica (Graad 1C).</li> </ol>	Ja	Nee	De SFK database bevat geen laboratorium gegevens.

25b.	<p>Kalium- en creatininebepalingen worden in ieder geval herhaald binnen 1-2 weken na de start van een RAS-remmer of renine-remmer indien:</p> <p>a. het risico op hyperkaliemie of het risico van hyperkaliemie is verhoogd (bijv. bij hartfalen, hartgeleidingsstoornis, diabetes, nierinsufficiëntie (Graad 1B), gelijktijdig gebruik van thiazide- en lisdiuretica (Graad 1C), leeftijd <math>\geq</math> 70 jaar (Graad 1C);</p> <p>b. binnen 1-2 weken na de toevoeging van spironolacton aan een RAS-remmer en na iedere dosisverhoging van dit kaliumsparend diureticum (Graad 1B).</p>	Ja	Nee	<p>De SFK database bevat geen laboratorium gegevens.</p> <p>Uit een aparte studie is gebleken dat deze aanbeveling in de praktijk ondanks goede intenties van de voorschrijvers nog onvoldoende wordt opgevolgd. Opvallend genoeg werd de creatinine bepaling significant minder vaak uitgevoerd bij hoog-risicopatiënten dan bij laag-risicopatiënten (zie Appendix 9).</p>
HW deelaanbeveling		Meetbaar in		Toelichting
Nr.	Omschrijving	Huisartsen database (IPCI)	Apothekers database (SFK)	
25c.	<p>Kalium- en creatininebepalingen worden bij gebruikers van een RAS-remmer of renine-remmer tenminste elke 6 maanden en na iedere tussentijdse dosisverhoging bepaald, indien het risico op hyperkaliemie of het risico van hyperkaliemie is verhoogd (bijv. bij hartfalen, hartgeleidingsstoornis, diabetes, nierinsufficiëntie (Graad 1B), gelijktijdig gebruik van thiazide- en lisdiuretica (Graad 1C), leeftijd <math>\geq</math> 70 jaar (Graad 1C);</p>	Ja	Nee	Zie toelichting deelaanbeveling 25b.
26.	<p>Bij gebruikers van een RAS-remmer met een verhoogd risico op hyperkaliëmie (leeftijd <math>\geq</math>70 jaar, diabetes, nierinsufficiëntie, hartfalen, hypovolemie, gelijktijdig gebruik van calcineurine remmer, heparine, ketaconazol, kaliumsparend diureticum, trimethoprim, beta-blokker, pentamidine, of kaliumsupplementen) wordt het voorschrijven van NSAID's indien enigszins mogelijk, vermeden (Graad 1B).</p>	Ja	Nee	De SFK database bevat geen medische gegevens.



27.	<p>De toename van het risico op nierinsufficiëntie wordt bij het voorschrijven van een RAS-remmer zorgvuldig afgewogen tegen de verwachte voordelen en wordt met behulp van creatininebepalingen gemonitord indien er sprake is van:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• preëxistente nierfunctiestoornis of nierarteriestenose (cave gegeneraliseerde atherosclerose)(Graad 1B);</li> <li>• verminderd effectief circulerend volume (cave hart-falen, intercurrente ziekten, ontoereikende vocht-inname of agressieve diurese met een lisdiureticum) (Graad 1C);</li> <li>• sepsis (Graad 1C);</li> <li>• gelijktijdig gebruik van een NSAID of calcineurine remmer (ciclosporine, tacrolimus) (Graad 1C).</li> </ul>	Nee	Nee	Op dit moment wordt deze informatie nog niet systematisch door huisartsen vastgelegd.
28.	<p>Bij een bestaande verminderde nierfunctie wordt rekening gehouden met het risico dat de meeste ACE-remmers de nierfunctie via accumulatie van een actieve metabooliet verder kunnen compromitteren. Dosis aanpassing is niet nodig bij fosinopril en ook niet bij de meeste angiotensine-II-antagonisten (maar wel bij olmesartan) (Graad 1B).</p>	Nee	Nee	Tegenwoordig worden ACE-remmers vanwege hun nierbeschermend effect bij een nierfunctiestoornis zeker door nefrologen regelmatig hoog gedoseerd voorgeschreven <sup>23-25</sup> . Dit maakt het meten van deze aanbeveling minder zinvol.

HW deelaanbeveling		Meetbaar in		Toelichting
Nr.	Omschrijving	Huisartsen database (IPCI)	Apothekers database (SFK)	
29a.	<p>Het voorschrijven van NSAID's (incl. coxibs) wordt niet alleen vermeden bij patiënten met een verhoogd cardiovasculaire risico, inclusief patiënten met hartfalen en hypertensie (zie aanbeveling 21), maar ook in de volgende situatie's (Graad 1B):</p> <p>a. een nieraandoening of jicht/hyperurikemie in de anamnese;</p> <p>b. een afgenomen effectief circulerend volume (niet alleen bij hartfalen, maar bijv. ook bij levercirrose, chronische nierinsufficiëntie en dehydratie) gelijktijdig gebruik van geneesmiddelen die de nierfunctie eveneens kunnen verminderen, zoals een RAS-remmer en/of diureticum (de combinatie van deze twee samen met een NSAID lijkt extra riskant).</p> <p>Voordat een NSAID wordt toegepast bij een patiënt met jicht/hyperurikemie in de voorgeschiedenis, moet men zorgvuldig de renale en cardiovasculaire risico's afwegen, aangezien jicht vaak is geassocieerd met cardiovasculaire aandoeningen (en in die gevallen een NSAID, bij voorkeur moet worden vermeden, vgl. aanbeveling 21). en omdat jicht/hyperurikemie is geassocieerd met een verhoogd risico op een door een NSAID geïnduceerde nierinsufficiëntie (Graad 1B).</p>	Ja	Ja	
29b.	<p>Indien een NSAID niet kan worden vermeden bij een patiënt met een verhoogd risico, moet de NSAID zo kort mogelijk en zo laag mogelijk worden voorgeschreven. De nierfunctie moet voor aanvang van de NSAID en 1 week na de start worden bepaald (Graad 1C). De patient moet zowel schriftelijk als mondeling worden geïnformeerd over de alarmsymptomen (Graad 2C)</p>	Nee	Nee	Of een NSAID zo kort en zo laag mogelijk wordt voorgeschreven is subjectief. Huisartsen en apothekers leggen dit soort overwegingen momenteel niet systematisch vast in hun systemen.

30a.	Psychofarmaca (benzodiazepine-derivaten en verwante stoffen, klassieke en atypische antipsychotica, tricyclische en niet-tricyclische antidepressiva) worden bij oudere patiënten alleen op strikte indicatie gestart (cave combinaties) (Graad 1B).	Nee	Nee	Op dit moment wordt deze informatie nog niet systematisch door huisartsen vastgelegd.  De SFK database bevat geen medische gegevens.
------	--	-----	-----	--

HW deelaanbeveling		Meetbaar in		Toelichting
Nr.	Omschrijving	Huisartsen database (IPCI)	Apothekers database (SFK)	
30b.	Bij patiënten vanaf 70 jaar vraagt de voorschrijver naar valincidenten in het afgelopen jaar en schat de voorschrijver in (aan de hand van directe observatie en het medisch dossier) in hoeverre er sprake is van een mobiliteitstoornis. Als de patiënt hieruit naar voren komt als potentieel valgevaarlijk worden het valrisico en valletselrisico nader geanalyseerd (Graad 1C).	Nee	Nee	Zie de toelichting op aanbeveling 30a.
31a.	De behandelaar beoordeelt periodiek aan de hand van een persoonlijk consult met de patiënt, of het nog steeds noodzakelijk is om psychofarmaca en valgevaarlijke cardiovasculaire geneesmiddelen (antiarrhythmica type Ia, digoxine, diuretica) te continueren (Graad 1B). Indien langdurig gebruik niet kan worden vermeden, wordt het gebruik van alle valgevaarlijke geneesmiddelen tenminste eenmaal per jaar opnieuw geëvalueerd (Graad 1C).	Ja	Nee	De SFK database bevat geen medische gegevens.
31b.	Bij benzodiazepinen en antipsychotica vindt een eerste herevaluatie plaats van het gebruik na 1-2 weken (dat wil zeggen vóór het eerste herhaalrecept wordt uitgeschreven) (Graad 1C)	Ja	Nee	De SFK database bevat geen medische gegevens.
31c.	Bij antidepressiva vindt een eerste herevaluatie plaats van het gebruik na 4-6 weken (Graad 1C).	Ja	Nee	De SFK database bevat geen medische gegevens.
32.	Oudere patiënten die binnen een jaar meermalen vallen en/of in verband met een val spoedeisende hulp zoeken, komen in aanmerking voor een multifactoriële interventie, waarbij behalve het saneren van valgevaarlijke geneesmiddelen ook andere risicofactoren voldoende aandacht krijgen (Graad 1C).	Nee	Nee	Zie de toelichting op 30a. Valincidenten worden vastgelegd in verzorgings- en verpleeghuizen maar deze gegevens worden niet door IPCI of SFK verzameld. Indien een patiënt zich meldt bij de spoedeisende hulp, zal hierbij vaak een geriater worden betrokken. Ook deze gegevens worden niet door IPCI of SFK verzameld.

33.	Bij chronisch gebruik van een benzodiazepine (of daaraan nauw verwante stof ) voor slapeloosheid of een angststoornis wordt tenminste één keer getracht om de gebruiker te laten stoppen met behulp van een minimale interventiestrategie (zoals een stopbrief of hieruit afgeleide webapplicatie) of een geleidelijk afbouwprogramma (Graad 1B). Indien de gebruiker volledig stoppen te moeilijk vindt, moet worden geprobeerd om de dosering te verlagen (Graad 1B).	Nee	Nee	Op dit moment wordt deze informatie nog niet systematisch door huisartsen en apothekers vastgelegd.
-----	---	-----	-----	---

HW deelaanbeveling		Meetbaar in		Toelichting
Nr.	Omschrijving	Huisartsen database (IPCI)	Apothekers database (SFK)	
34a.	<p>Wanneer een patiënt langer dan drie maanden <math>\geq 7,5</math>mg prednison equivalenten (PE) per dag gaat gebruiken wordt in de volgende situaties een bisfosfonaat toegevoegd (Graad 1B):</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>altijd bij doseringen <math>&gt; 15</math>mg PE per dag;</li> <li>bij doseringen van 7,5-15mg PE per dag indien er sprake is van een postmenopauzale vrouw, een man <math>&gt; 70</math> jaar of een abnormaal verminderde botdichtheid.</li> </ol>	Nee	Ja	<p>Aangezien het langdurig gebruik van corticosteroïden veelal wordt voorgeschreven door medisch specialisten, komt dit bij de huisarts minder vaak voor dan bij de apotheker.</p> <p>Bij de interpretatie van de apothekersindicator dient rekening te worden gehouden met het feit dat het bestaan van een abnormaal verminderde botdichtheid niet in de SFK database wordt geregistreerd.</p>
34b.	<p>Zorg voor voldoende inname van calcium en vitamine D (Graad 1B). Het bisfosfonaat wordt gecontinueerd zolang de behandeling met het corticosteroid voortduurt met een maximum van vijf jaar (Graad 1C). Na het stoppen van het corticosteroid kan ook het bisfosfonaat worden gestaakt, tenzij er nog sprake is van een verhoogd risicoprofiel (Graad 1C). Bij intermitterend gebruik van een hoge glucocorticoïde dosering (<math>\geq 15</math>mg PE per dag) wordt nadrukkelijk beschermende therapie overwogen, wanneer de totale cumulatieve blootstelling van de patiënt hoger is dan 1g PE (Graad 2B).</p>	Nee	Nee	Op dit moment wordt deze informatie nog niet systematisch door huisartsen vastgelegd.
35.	Het gebruik van glibenclamide wordt zeker bij patiënten vanaf 70 jaar ontraden vanwege de relatief grote kans op hypoglykemieën en de mogelijke ernst ervan (Graad 1B).	Ja	Ja	

36.	Gebruikers van orale bloedglucoseverlagende sulfonylureumderivaten worden voorgelicht over de risico's van ongewone lichamelijke belasting, onregelmatige voeding en verminderde voedselinname alsook over de wijze waarop zij het beste hiermee kunnen omgaan (Graad 2C). Zeker wanneer zij een verhoogd risico op hypoglykemieën lopen (bijv. vanwege een nierfunctiestoornis of potentiële geneesmiddelinteractie) worden zij mondeling en schriftelijk voorgelicht over de eerste symptomen daarvan (Graad 2C).	Nee	Nee	Op dit moment wordt deze informatie nog niet systematisch door huisartsen en apothekers vastgelegd.
-----	---	-----	-----	---

HW deelaanbeveling		Meetbaar in		Toelichting
Nr.	Omschrijving	Huisartsen database (IPCI)	Apothekers database (SFK)	
37a.	Het initiëren van een glucocorticoidetherapie vanaf 7.5mg PE per dag geschiedt onder controle van de glucosespiegel (tenzij het gaat om een eenmalige injectie) (Graad 1C). Zo nodig wordt op geleide van de uitslagen een bloedglucoseverlagende behandeling ingezet dan wel aangepast. Bij meer ernstige vormen van hyperglykemie heeft insuline de voorkeur boven orale bloedglucoseverlagende middelen (Graad 1C). De patiënt krijgt het advies om alert te zijn op verschijnselen van hyperglykemie (dorst, droge mond, veel plassen, moeheid) en om zo nodig contact op te nemen met de voorschrijver (Graad 2C).	Nee	Nee	Controles van de glucosespiegel worden vaak niet via het laboratorium bepaald, maar door de huisarts of de patiënt zelf. Deze controles worden op dit moment nog niet systematisch door de huisartsen of apothekers vastgelegd.
37b.	Wanneer de patiënt niet bekend staat als een diabetespatiënt wordt de glucosespiegel voorafgaand aan de start van de glucocorticoïde therapie en 3-7 dagen na de start gecontroleerd. Wanneer er sprake is van een risicofactor (zoals een nieraandoening of een hoge corticosteroid dosering vanaf 15mg PE per dag), kunnen een of meer extra metingen worden overwogen (Graad 2C).	Nee	Nee	Zie de toelichting op aanbeveling 37a.
37c.	Heeft de patiënt wel diabetes of ontstaat er tijdens het glucocorticoïde gebruik hyperglykemie, dan is het raadzaam om de glucosespiegel frequenter te monitoren (bijv. elke 1-2 weken in het begin van de therapie) (Graad 2C).	Nee	Nee	Zie de toelichting op aanbeveling 37a.
38.	Indien naar aanleiding van een glucocorticoid therapie een bloedglucoseverlagende behandeling is gestart dan wel aangepast en het corticosteroid wordt vervolgens weer gestaakt, is men bedacht op het risico dat hypoglykemie kan ontstaan (Graad 1A).	Nee	Nee	Zie de toelichting op aanbeveling 37a.



39a.	Bij oudere gebruikers van digoxine wordt de nierfunctie gecontroleerd vóór de start van de behandeling en vóór elke dosisverhoging (Graad 1B).	Ja	Nee	De SFK database bevat geen laboratorium gegevens.
39b.	Bij oudere gebruikers van digoxine wordt de nierfunctie vervolgens minstens één keer per jaar gecontroleerd (Graad 1B).	Ja	Nee	De SFK database bevat geen laboratorium gegevens.
39c.	Bij oudere gebruikers van sotalol wordt de nierfunctie gecontroleerd vóór de start van de behandeling en vóór elke dosisverhoging (Graad 1B).	Ja	Nee	De SFK database bevat geen laboratorium gegevens.

HW deelaanbeveling		Meetbaar in		Toelichting
Nr.	Omschrijving	Huisartsen database (IPCI)	Apothekers database (SFK)	
39d.	Bij oudere gebruikers van sotalol wordt de nierfunctie vervolgens minstens één keer per jaar gecontroleerd (Graad 1B).	Ja	Nee	De SFK database bevat geen laboratorium gegevens.
39e.	Combinaties van digoxine met andere cardiovasculaire geneesmiddelen die de werking kunnen versterken (zoals diltiazem of verapamil) worden alleen op strikte indicatiestelling afgeleverd (Graad 1B).	Nee	Nee	In de IPCI database worden ziektebeelden alleen gecodeerd met behulp van ICPC-codes. Deze zijn niet of minder geschikt voor het vastleggen van tweedelijns en derdelijns indicaties voor deze combinaties van geneesmiddelen.  De SFK database bevat geen medische gegevens.
39f.	Combinaties van sotalol met andere cardiovasculaire geneesmiddelen die de werking kunnen versterken (zoals diltiazem of verapamil of een andere beta-blokker) worden alleen op strikte indicatiestelling afgeleverd (Graad 1B).	Nee	Nee	Zie de toelichting bij aanbeveling 39e.
39g.	Bij digoxine wordt scherp bewaakt op potentiërende interacties met macroliden (Graad 1B).	Ja	Ja	
39h.	Bij digoxine wordt scherp bewaakt op potentiërende interacties met itraconazol (Graad 1B).	Ja	Ja	
39i.	Bij digoxine wordt scherp bewaakt op potentiërende interacties met ketaconazol (Graad 1B).	Ja	Ja	
40a.	Iedere gebruiker van een opioïde wordt vanaf de start van de behandeling behandeld met een laxans, behalve wanneer er een duidelijke reden bestaat om hiervan af te zien (bijv. een gezamenlijk besluit van voorschrijver en patiënt om deze maatregel niet onmiddellijk te nemen).	Ja	Ja	
40b.	Deze reden wordt in voorkomende gevallen door de voorschrijver vastgelegd en periodiek gehervalueerd (Graad 1C).	Nee	Nee	Op dit moment wordt deze informatie nog niet systematisch door huisartsen en apothekers vastgelegd.

40c.	Indien wordt gestart met een osmotisch werkend laxans (zoals lactulose of macrogol) als monotherapie wordt regelmatig nagevraagd of dit middel wel voldoet en wordt bij onvoldoende resultaat een contactlaxans (zoals sennosiden of bisacodyl) toegevoegd (Graad 1C).	Nee	Nee	Op dit moment wordt deze informatie nog niet systematisch door huisartsen en apothekers vastgelegd.
	Totaal 69	Meetbaar	31	15
		Niet meetbaar	38	54

**APPENDIX 3: RESULTATEN INDICATOREN**

HW indicator 1. Percentage OAC gebruikers aan wie gelijktijdig co-trimoxazol is voorgeschreven.					
Onderliggende deelaanbeveling (nr.10b)	Aangezien de combinatie van een OAC met co-trimoxazol tot een aanzienlijke INR stijging kan leiden en vervanging van co-trimoxazol door een ander antibacterieel middel bijna altijd mogelijk is, wordt co-trimoxazol voor meerdaags gebruik niet langer aan OAC gebruikers voorgeschreven en afgeleverd, zeker als het voor meer dan één dag wordt voorgeschreven (Graad 1B). Een uitzondering kan nodig zijn voor OAC gebruikers met een HIV infectie (Graad 2 C).				
Resultaten	HUISARTSEN			APOTHEKERS	
	Meetjaar	Mediaan(5 <sup>e</sup> – 95 <sup>e</sup> percentiel)		Meetjaar	Mediaan(5 <sup>e</sup> – 95 <sup>e</sup> percentiel)
	2007	0 (0 – 3,4)		2007	0,9 (0,9 – 2,9)
	2008	0 (0 – 3,9)		2008	0,8 (0 – 2,6)
	2009	0 (0 – 4,5)		2009	0,6 (0 – 2,3)
	2010	0 (0 – 3,8)		2010	0,5 (0 – 2,0)
Grafische weergave	<p><b>IPCI</b></p>			<p><b>SFK</b></p>	
Interpretatie	Hoe lager het percentage hoe beter, aangezien de combinatie van een OAC met co-trimoxazol meestal kan worden vermeden.				
Specifieke beperkingen	In de meeste gevallen is het mogelijk om de combinatie van een OAC met co-trimoxazol te vermijden. In sommige gevallen is er echter geen alternatief voor co-trimoxazol. Bijvoorbeeld wanneer een longontsteking met <i>Pneumocystis carinii</i> moet worden voorkomen bij patiënten met een immuunstoornis ten gevolge van HIV, multipel myeloom of een transplantatie in de voorgeschiedenis. In IPCI is hiervoor gecorrigeerd en zijn patiënten met een immuunstoornis aan wie co-trimoxazol is voorgeschreven niet meegenomen in de analyse. In de SFK database is het echter niet mogelijk om deze patiënten te identificeren en is hier dus niet voor gecorrigeerd. Dit zou het kleine verschil in de gevonden resultaten kunnen verklaren, temeer gezien de SFK database naast huisartsen voorschriften ook de voorschriften van medisch specialisten bevat. Patiënten met een immuunstoornis worden juist met name in de tweede lijn behandeld.				
Ontwikkeling in de tijd	Onveranderd.			Onveranderd.	
Geschatte mogelijkheden tot verdere verbetering	Gering.			Gering.	

HW indicator 2. Percentage niet-selectieve NSAID gebruikers met een verhoogd risico op een GI complicatie.					
Onderliggende deelaanbeveling (nr.13a)	NSAID's worden indien mogelijk vermeden en het voorschrijven van laag gedoseerd ASA of clopidogrel wordt zorgvuldig afgewogen als patiënten: <ol style="list-style-type: none"> <li>ouder dan 70 jaar zijn (Graad 1C);</li> <li>een peptisch ulcus, ulcuscomplicatie of hoge gastrointestinale bloeding in de anamnese hebben (Graad 1B);</li> <li>een diverticulaire aandoening hebben of een lage gastrointestinale bloeding in de anamnese hebben (Graad 1B);</li> <li>door toevoeging van het NSAID of ASA een hoge NSAID dosering, verschillende NSAID's naast elkaar of een NSAID plus laag gedoseerd ASA zouden gaan gebruiken (Graad 1B);</li> <li>gelijktijdig worden behandeld met een OAC, selectieve COX-2 remmer, systemisch corticosteroid, laag gedoseerd ASA, clopidogrel, prasugrel (Graad 1B), heparine/LMWH (Graad 1C), SSRI en/of spironolacton (Graad 2B);</li> <li>hartfalen, diabetes (Graad 1B) of ernstige invaliderende reumatoïde artritis (Graad 1C) hebben.</li> </ol>				
Resultaten	HUISARTSEN		APOTHEKERS		
	Meetjaar	Mediaan (5 <sup>e</sup> - 95 <sup>e</sup> percentiel)	Meetjaar	Mediaan (5 <sup>e</sup> - 95 <sup>e</sup> percentiel)	
	2007	26,0 (13,2 - 39,3)	2007	18,8 (9,7 - 31,1)	
	2008	26,6 (12,3 - 40,9)	2008	20,0 (10,2 - 31,4)	
	2009	25,9 (13,5 - 37,5)	2009	20,2 (10,1 - 31,2)	
	2010	25,6 (14,0 - 42,3)	2010	20,0 (10,0 - 30,8)	
Grafische weergave					
Interpretatie	Hoe lager het percentage hoe beter, want niet-selectieve NSAID's kunnen beter worden vermeden bij patiënten met een verhoogd risico op een GI bloeding of andere GI complicatie. De meetresultaten moeten worden beoordeeld in samenhang met de uitkomsten van HW indicator 3, omdat de GI risico's van niet-selectieve NSAID's worden verminderd door het toevoegen van adequate maagbescherming.				
Specifieke beperkingen	Bepaalde vormen van co-morbiditeit (zoals een ulcus in het verleden of een diverticulaire aandoening) zijn meegenomen in de IPCI analyse maar konden niet worden meegenomen in de SFK analyse. Dit zou mede kunnen verklaren waarom het percentage in de SFK analyse lager lijkt uit te vallen dan in de IPCI analyse. Ook de aanwezigheid van specialistenrecepten zou daaraan kunnen bijdragen.				
Ontwikkeling in de tijd	Onveranderd.		Onveranderd.		
Geschatte mogelijkheden tot verdere verbetering	Matig.		Matig.		

HW indicator 3. Percentage niet-selectieve NSAID gebruikers met een verhoogd risico op een GI complicatie aan wie adequate maagbescherming is voorgeschreven.					
Onderliggende deelaanbeveling (nr.14)	<p>Adequate maagbescherming is noodzakelijk bij NSAID-gebruikers die:</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>een peptisch ulcus of ulcuscomplicatie in de anamnese hebben (Graad 1B);</li> <li>ouder zijn dan 70 jaar (Graad 1 C);</li> <li>twee of meer van de volgende risicofactoren hebben (Graad 1 C): <ul style="list-style-type: none"> <li>leeftijd tussen 60-70 jaar</li> <li>langdurig gebruik van een NSAID of gebruik van een NSAID in hoge dosering</li> <li>gelijktijdig gebruik van een ander geneesmiddel dat het risico op gastrointestinale complicaties vergroot (OAC, TAR, systemisch corticosteroïde, hoge dosis heparine/LMWH, SSRI en/of spironolacton)</li> <li>ernstige invaliderende reumatoïde artritis, hartfalen of diabetes</li> </ul> </li> </ol>				
Resultaten	HUISARTSEN			APOTHEKERS	
	Meetjaar	Mediaan (5 <sup>e</sup> – 95 <sup>e</sup> percentiel)	Meetjaar	Mediaan (5 <sup>e</sup> – 95 <sup>e</sup> percentiel)	
	2007	48,6 (28,2 – 74,3)	2007	53,0 (32,2 – 71,6)	
	2008	56,5 (31,1 – 78,3)	2008	61,0 (39,0 – 77,7)	
	2009	60,9 (37,3 – 79,7)	2009	66,8 (47,6 – 81,2)	
	2010	66,2 (42,1 – 82,3)	2010	71,8 (55,6 – 83,4)	
Grafische weergave					
Interpretatie	Hoe hoger het percentage hoe beter, want adequate maagbescherming kan bepaalde GI risico's van niet-selectieve NSAID's verminderen.				
Specifieke beperkingen	Het percentage lijkt in de SFK analyse iets hoger uit te vallen dan in de IPCI analyse. Een mogelijke verklaring zou kunnen zijn dat de SFK analyse nog is gebaseerd op de Nederlandse aanbeveling die enigszins afwijkt van de Engelse aanbeveling die in de IPCI analyse is aangehouden. Een andere verklaring kan zijn dat een deel van de openbare apothekers met de naburige huisartsen heeft afgesproken dat zij zo nodig namens de huisarts maagbescherming zullen toevoegen wanneer het GI risicoprofiel van de NSAID-gebruiker hiertoe aanleiding geeft (vgl de enqueteresultaten). Het is de vraag in welke mate deze maagbescherming vervolgens in het computersysteem van de huisarts wordt vastgelegd.				
Ontwikkeling in de tijd	Verbeterd.			Verbeterd.	
Geschatte mogelijkheden tot verdere verbetering	Groot.			Matig.	

HW indicator 4. Percentage laag gedoseerd ASA gebruikers met een verhoogd risico op een gastrointestinale complicatie aan wie adequate maagbescherming is voorgeschreven.					
Onderliggende deelaanbeveling (nr.15a)	<p>Adequate maagbescherming is noodzakelijk bij laag gedoseerd ASA gebruikers die:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>a) een peptisch ulcus of ulcuscomplicatie in de anamnese hebben (Graad 1 B);</li> <li>b) 80 jaar of ouder zijn (Graad 1C);</li> <li>c) 70 jaar of ouder zijn en gelijktijdig behandeld worden met tenminste één ander geneesmiddel dat het risico op gastrointestinale complicaties vergroot (OAC, NSAID, clopidogrel, prasugrel, hoge dosis heparine/LMWH, corticosteroïde, SSRI en/of spironolacton) (Graad 1C);</li> <li>d) 60 jaar of ouder zijn en gelijktijdig behandeld worden met tenminste twee ander geneesmiddelen die het risico op gastrointestinale complicaties vergroten (OAC, NSAID, clopidogrel, prasugrel, hoge dosis heparine/LMWH, corticosteroïde, SSRI en/of spironolacton) (Graad 1C).</li> </ul>				
Resultaten	HUISARTSEN		APOTHEKERS		
	Meetjaar	Mediaan (5 <sup>e</sup> - 95 <sup>e</sup> percentiel)	Meetjaar	Mediaan(5 <sup>e</sup> - 95 <sup>e</sup> percentiel)	
	2007	44,7 (19,1 - 63,8)	2007	48,9 (33,3 - 64,7)	
	2008	49,1 (29,5 - 74,6)	2008	55,0 (40,0 - 71,1)	
	2009	53,8 (31,5 - 77,7)	2009	60,3 (45,4 - 76,2)	
	2010	50,7 (29,3 - 71,4)	2010	64,9 (50,0 - 81,0)	
Grafische weergave					
Interpretatie	<p>Hoe hoger het percentage hoe beter, want adequate maagbescherming kan bepaalde GI risico's van laag gedoseerde ASA verminderen. Het percentage lijkt in de SFK analyse hoger uit te vallen dan in de IPCI analyse. Een verklaring is wellicht dat huisartsen terughoudender zijn met het toevoegen van maagbescherming aan laag gedoseerd ASA dan met het toevoegen aan NSAID's. Het NHG doet wel specifieke aanbevelingen met betrekking tot het toevoegen van maagbescherming aan niet-selectieve NSAID's maar niet met betrekking tot laag gedoseerd ASA. Een andere mogelijke verklaring is dat een deel van de apothekers met de naburige huisartsen heeft afgesproken dat zij zo nodig namens de huisarts adequate maagbescherming zullen toevoegen wanneer het GI risicoprofiel van de ASA-gebruiker hiertoe aanleiding geeft (zie Appendix 10).</p>				
Specifieke beperkingen	Geen.		Geen.		
Ontwikkeling in de tijd	Onveranderd.		Verbeterd.		
Geschatte mogelijkheden tot verdere verbetering	Groot.		Matig.		

HW indicator 5. Percentage niet-selectieve NSAID of TAR gebruikers met een verhoogd risico op een GI complicatie aan wie adequate maagbescherming is voorgeschreven, bij wie het maagbeschermend middel niet wordt gestaakt na afloop van het NSAID of TAR gebruik.					
Onderliggende deelaanbeveling (nr.16b)	Wanneer het NSAID of TAR product wordt gestopt, wordt het maagbeschermend middel eveneens gestaakt (Graad 1B).				
Resultaten	HUISARTSEN			APOTHEKERS	
	Meetjaar	Mediaan (5 <sup>e</sup> - 95 <sup>e</sup> percentiel)	Meetjaar	Mediaan (5 <sup>e</sup> - 95 <sup>e</sup> percentiel)	
	2007	9,6 (0 - 28,1)	2007	18,6 (10,1 - 26,1)	
	2008	11,5 (0 - 22,8)	2008	17,8 (9,5 - 24,7)	
	2009	11,9 (0 - 25,0)	2009	17,2 (10,1 - 23,2)	
	2010	11,9 (0 - 25,0)	2010	17,1 (10,7 - 22,2)	
Grafische weergave	<p>IPCI</p>			<p>SFK</p>	
Interpretatie	Hoe lager het percentage hoe beter, want als een niet-selectieve NSAID of TAR wordt gestaakt zal hiermee vaak de reden vervallen om maagbescherming te gebruiken.				
Specifieke beperkingen	De indicator maakt in de huidige vorm geen onderscheid tussen patiënten die hun maagbeschermer uitsluitend gebruikten vanwege het GI risico van een NSAID of TAR en patiënten die hun maagbeschermer bovendien gebruikten vanwege een andere reden (zoals gastro-oesofageale refluxziekte). Met andere woorden, het streefpercentage is zeker niet zo laag mogelijk. Het is een bekend verschijnsel dat patiënten die maagbescherming starten bemerken dat hun eerder subklinische klachten worden verholpen en om deze reden de maagbescherming niet willen stoppen.				
Ontwikkeling in de tijd	Onveranderd.			Onveranderd.	
Geschatte mogelijkheden tot verdere verbetering	Gering.			Gering.	



HW indicator 6. Percentage gecombineerd coxib en laag gedoseerd ASA gebruikers met verhoogd risico op GI complicaties aan wie adequate maagbescherming is voorgeschreven.				
Onderliggende deelaanbeveling (nr.19)	Wanneer een coxib wordt gecombineerd met laag gedoseerd ASA, doet dit afbreuk aan de relatieve maagveiligheid van de coxib. Voor het combineren van ASA met een coxib gelden dan ook dezelfde aanbevelingen die voor het combineren van ASA met een klassiek NSAID gelden (Graad 1B).			
Resultaten	HUISARTSEN		APOTHEKERS	
	Meetjaar	Mediaan (5 <sup>e</sup> – 95 <sup>e</sup> percentiel)	Meetjaar	Mediaan (5 <sup>e</sup> – 95 <sup>e</sup> percentiel)
	2007	50 (0 – 100)	2007	37,5 (25,0 – 46,8)
	2008	66,7 (0 – 100)	2008	42,7 (31,6 – 52,7)
	2009	77,4 (0 – 100)	2009	47,2 (36,3 – 40,8)
2010	100 (0 – 100)	2010	51,2 (40,8 – 62,9)	
Resultaten				
	Interpretatie	<p>Hoe hoger het percentage hoe beter, want laag gedoseerde ASA vermindert de veiligheid van een coxib zodanig dat bij gebruikers met een verhoogd risico op een hoge GI complicatie dezelfde maagbeschermende maatregelen wenselijk zijn die voor risicogebruikers van een niet-selectieve NSAID worden aanbevolen.</p> <p>Gezien de resultaten over 2007-2010 lijken huisartsen in toenemende mate op dit onderwerp bedacht te zijn. Bij apothekers is de stijging beduidend lager en lijkt er beduidend meer ruimte voor verbetering te zijn. Waarom dit het geval is, is vooralsnog niet duidelijk. Wellicht geven medisch specialisten minder vaak maagbescherming aan ASA gebruikers dan huisartsen.</p>		
Specifieke beperkingen	Geen.		Geen.	
Ontwikkeling in de tijd	Verbeterd.		Onveranderd.	
Geschatte mogelijkheden tot verdere verbetering	Gering.		Groot.	

HW indicator 7. Percentage coxib gebruikers met een ischemische hartziekte of cerebrovasculaire aandoening in de anamnese.					
Onderliggende deelaanbeveling (nr.21a)	Coxibs worden niet meer voorgeschreven aan patiënten met een aange- toonde ischemische hartziekte, cerebrale aandoening en/of perifeer arterieel vaatlijden.				
Resultaten	HUISARTSEN			APOTHEKERS	
	Meetjaar	Mediaan (5 <sup>e</sup> - 95 <sup>e</sup> percentiel)	Meetjaar	Mediaan (5 <sup>e</sup> -95 <sup>e</sup> percentiel)	
	2007	20,8 (0 - 45,0)	2007	17,4 (5,9 - 29,8)	
	2008	22,2 (0 - 50,0)	2008	17,0 (6,3 - 28,7)	
	2009	21,8 (0 - 50,0)	2009	16,8 (5,6 - 29,4)	
	2010	21,4 (0 - 50,0)	2010	16,2 (6,3 - 29,0)	
Grafische weergave	<p>IPCI</p>			<p>SFK</p>	
Interpretatie	Hoe lager het percentage hoe beter, omdat coxibs bij patiënten met een ischemische hartziekte of cerebrovasculaire aandoening risico's op bijwerkingen geven.				
Specifieke beperkingen	Geen.			Laag gedoseerd ASA of een OAC dan wel overlappend gebruik van nitraten, lisdiuretica en RAS-remmers zijn gebruikt als indicator voor de aanwezigheid van een ischemische hartziekte of cerebrovasculaire aandoening.	
Ontwikkeling in de tijd	Onveranderd.			Onveranderd.	
Geschatte mogelijkheden tot verdere verbetering	Matig.			Gering.	

HW indicator 8. Percentage coxib gebruikers met cardiovasculaire risicofactoren.																						
Onderliggende deelaanbeveling (nr.21b)	Bovendien moet hun toepassing bij patiënten met cardiovasculaire risicofactoren (hypertensie, hyperlipidemie, diabetes en roken) zo kort en laag mogelijk worden gehouden (Graad 1B).																					
Resultaten	HUISARTSEN																					
	Meetjaar	Mediaan (5 <sup>e</sup> – 95 <sup>e</sup> percentiel)																				
	2007	58,2 (20,0 – 100)																				
	2008	62,5 (27,0 – 100)																				
	2009	63,0 (28,6 – 100)																				
	2010	64,8 (32,1 – 100)																				
Grafische weergave	<table border="1"> <caption>IPCI Data</caption> <thead> <tr> <th>Year</th> <th>5th Percentile (%)</th> <th>50th Percentile (%)</th> <th>95th Percentile (%)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>2007</td> <td>100</td> <td>58,2</td> <td>20,0</td> </tr> <tr> <td>2008</td> <td>100</td> <td>62,5</td> <td>27,0</td> </tr> <tr> <td>2009</td> <td>100</td> <td>63,0</td> <td>28,6</td> </tr> <tr> <td>2010</td> <td>100</td> <td>64,8</td> <td>32,1</td> </tr> </tbody> </table>		Year	5th Percentile (%)	50th Percentile (%)	95th Percentile (%)	2007	100	58,2	20,0	2008	100	62,5	27,0	2009	100	63,0	28,6	2010	100	64,8	32,1
Year	5th Percentile (%)	50th Percentile (%)	95th Percentile (%)																			
2007	100	58,2	20,0																			
2008	100	62,5	27,0																			
2009	100	63,0	28,6																			
2010	100	64,8	32,1																			
Interpretatie	Hoe lager het percentage hoe beter, omdat coxibs bij cardiovasculaire risicopatiënten risico's op bijwerkingen geven.																					
Specifieke beperkingen (zie Tabel 6 voor algemene beperkingen)	De indicator maakt geen onderscheid naar therapieduur en doseringshoogte. De factor roken kon niet betrouwbaar worden meegenomen, omdat deze matig was gecodeerd.																					
Ontwikkeling in de tijd	Onveranderd.																					
Geschatte mogelijkheden tot verdere verbetering	Matig.																					

HW indicator 9. Percentage niet-selectieve NSAID gebruikers met een ischemische hartziekte of cerebrovasculaire aandoening in de anamnese.				
Onderliggende deelaanbeveling (nr.21c)	De toepassing van niet-selectieve NSAID's bij patiënten met een aangetoonde ischemische hartziekte, cerebrale aandoening en/of perifeer arterieel vaatlijden moet eveneens zo veel mogelijk worden vermeden. Als een NSAID niet kan worden vermeden wordt de toepassing zo kort en de dosering zo laag mogelijk gehouden (Graad 1B).			
Resultaten	HUISARTSEN		APOTHEKERS	
	Meetjaar	Mediaan (5 <sup>e</sup> - 95 <sup>e</sup> percentiel)	Meetjaar	Mediaan (5 <sup>e</sup> -95 <sup>e</sup> percentiel)
	2007	14,0 (6,0 - 23,5)	2007	18,4 (9,6 - 25,2)
	2008	13,9 (7,3 - 24,9)	2008	18,7 (10,1 - 25,2)
	2009	13,9 (7,4 - 23,8)	2009	19,0 (10,4 - 25,9)
	2010	13,8 (7,5 - 23,5)	2010	19,3 (10,5 - 26,1)
Grafische weergave				
Interpretatie	Hoe lager het percentage hoe beter, omdat niet-selectieve NSAID's de cardiovasculaire risico's van patiënten met een ischemische hartziekte of cerebrovasculaire aandoening kunnen vergroten.			
Specifieke beperkingen	Er is geen rekening gehouden met de therapieduur van het NSAID; het tweede deel van de deelaanbeveling is dus niet getoetst.		Laag gedoseerd ASA of een OAC dan wel overlappend gebruik van nitraten, lisdiuretica en RAS-remmers zijn gebruikt als indicator voor de aanwezigheid van een ischemische hartziekte of cerebrovasculaire aandoening. Er is geen rekening gehouden met de therapieduur van het NSAID; het tweede deel van de deelaanbeveling is dus niet getoetst.	
Ontwikkeling in de tijd	Onveranderd.		Onveranderd.	
Geschatte mogelijkheden tot verdere verbetering	Gering.		Gering.	

HW indicator 10. Percentage niet-selectieve NSAID gebruikers met cardiovasculaire risicofactoren.																						
Onderliggende deelaanbeveling (nr.21d)	Dit geldt ook voor de toepassing van niet-selectieve NSAID's bij patiënten met cardiovasculaire risicofactoren (hypertensie, hyperlipidemie, diabetes en roken) (Graad 1B).																					
Resultaten	HUISARTSEN																					
	Meetjaar	Mediaan (5 <sup>e</sup> – 95 <sup>e</sup> percentiel)																				
	2007	48,1 (28,0 – 67,2)																				
	2008	49,4 (31,6 – 87,8)																				
	2009	50,1 (34,8 – 76,2)																				
2010	51,1 (35,2 – 69,4)																					
Grafische weergave	<table border="1"> <caption>IPCI Data (Estimated from Graph)</caption> <thead> <tr> <th>Year</th> <th>5th Percentile (%)</th> <th>50th Percentile (%)</th> <th>95th Percentile (%)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>2007</td> <td>30</td> <td>48,1</td> <td>67,2</td> </tr> <tr> <td>2008</td> <td>32</td> <td>49,4</td> <td>87,8</td> </tr> <tr> <td>2009</td> <td>35</td> <td>50,1</td> <td>76,2</td> </tr> <tr> <td>2010</td> <td>38</td> <td>51,1</td> <td>69,4</td> </tr> </tbody> </table>		Year	5th Percentile (%)	50th Percentile (%)	95th Percentile (%)	2007	30	48,1	67,2	2008	32	49,4	87,8	2009	35	50,1	76,2	2010	38	51,1	69,4
Year	5th Percentile (%)	50th Percentile (%)	95th Percentile (%)																			
2007	30	48,1	67,2																			
2008	32	49,4	87,8																			
2009	35	50,1	76,2																			
2010	38	51,1	69,4																			
Interpretatie	Hoe lager het percentage hoe beter, omdat niet-selectieve NSAID's de risico's van cardiovasculaire risicopatiënten kunnen vergroten.																					
Specifieke beperkingen	De indicator maakt geen onderscheid naar therapieduur en doseringshoogte; het tweede deel van de deelaanbeveling is dus niet getoetst. De factor roken kon niet betrouwbaar worden meegenomen, omdat deze matig was gecodeerd.																					
Ontwikkeling in de tijd	Onveranderd.																					
Geschatte mogelijkheden tot verdere verbetering	Niet goed te beoordelen (omdat kortdurend voorschrijven van een NSAID volgens de beoordelaars gerechtvaardigd kan zijn)																					

HW indicator 11. Percentage patiënten met een verhoogd risico op hyponatriëmie bij wie de natriumspiegel is gemeten binnen 4-14 dagen na de start van een thiazidediureticum.																						
Onderliggende deelaanbeveling (nr.23a)	Bij het starten van een thiazidediureticum of bij het verhogen van de dosering wordt de natriumspiegel in de eerste vijf tot negen dagen gecontroleerd indien (Graad 1C): a) de patiënt 80 jaar of ouder is; b) de patiënt 70 jaar of ouder is en tevens een SSRI, venlafaxine of een verwant middel, NSAID, carbamazepine of lisdiureticum gebruikt.																					
Resultaten	HUISARTSEN																					
	Meetjaar	Mediaan (5 <sup>e</sup> – 95 <sup>e</sup> percentiel)																				
	2007	0 (0 – 14,9)																				
	2008	0 (0 – 24,9)																				
	2009	0 (0 – 20,0)																				
2010	0 (0 – 20,0)																					
Grafische weergave	<table border="1"> <caption>IPCI Data</caption> <thead> <tr> <th>Year</th> <th>5th Percentile (%)</th> <th>50th Percentile (%)</th> <th>95th Percentile (%)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>2007</td> <td>0</td> <td>15</td> <td>0</td> </tr> <tr> <td>2008</td> <td>0</td> <td>25</td> <td>0</td> </tr> <tr> <td>2009</td> <td>0</td> <td>20</td> <td>0</td> </tr> <tr> <td>2010</td> <td>0</td> <td>20</td> <td>0</td> </tr> </tbody> </table>		Year	5th Percentile (%)	50th Percentile (%)	95th Percentile (%)	2007	0	15	0	2008	0	25	0	2009	0	20	0	2010	0	20	0
Year	5th Percentile (%)	50th Percentile (%)	95th Percentile (%)																			
2007	0	15	0																			
2008	0	25	0																			
2009	0	20	0																			
2010	0	20	0																			
Interpretatie	Hoe hoger het percentage hoe beter, omdat de gevolgen van hyponatriëmie ernstig kunnen zijn.																					
<i>Specifieke beperkingen</i>	De IPCI database geeft geen betrouwbaar beeld van eventuele metingen van de natriumspiegel in kliniek of polikliniek. Deze beperking lijkt minder relevant aangezien thiazidediuretica meestal in de eerste lijn worden gestart. Om vertragingen in de berichtgeving van resultaten te ondervangen is een ruimere marge aangehouden dan 5-9 dagen (zie specificatietabel).																					
Ontwikkeling in de tijd	Onveranderd.																					
Geschatte mogelijkheden tot verdere verbetering	Groot.																					

HW indicator 12. Percentage patiënten met een verhoogd risico op hypokaliëmie bij wie de kaliumspiegel en creatininespiegel wordt gemeten voor de start van een kaliumverliezend diureticum.																																					
Onderliggende deelaanbeveling (nr.24a)	<p>Kalium- en creatininebepalingen worden in ieder geval uitgevoerd vóór de start van een kaliumverliezend diureticum indien (Graad 1 C):</p> <p>a) de patiënt 70 jaar of ouder is;</p> <p>b) er sprake is van:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- een combinatie van het kaliumverliezend diureticum met een kaliumsparend diureticum;</li> <li>- een verhoogd risico op hypokaliëmie of een verhoogd risico van hypokaliëmie (bijv. bij preexistente hypokaliëmie, nierfunctiestoornis, ritmestoornis of coronaire hartziekte);</li> <li>- een combinatie van het kaliumverliezend diureticum met digoxine zonder gelijktijdig gebruik van een kaliumsparend geneesmiddel (RAS-remmer of kaliumsparend diureticum).</li> </ul>																																				
Resultaten	HUISARTSEN																																				
	Meetjaar	Mediaan (5 <sup>e</sup> – 95 <sup>e</sup> percentiel)																																			
		Kalium                      Creatinine																																			
	2007	12,6 (0 – 50,0)                      18,1 (0 – 50)																																			
	2008	16,3 (4,7 – 44,4)                      23,1 (9,4 – 44,4)																																			
2009	17,7 (3,7 – 42,4)                      23,8 (8,4 – 42,4)																																				
2010	18,9 (5,9 – 41,7)                      25,5 (10,7 – 41,7)																																				
Grafische weergave	<p>The graph displays the percentage of patients with various conditions over time. The y-axis represents the percentage (0 to 60%), and the x-axis represents the year (2006 to 2011). The legend indicates six data series: nierfunctie 5th (red dotted line with squares), nierfunctie 50th (red solid line with squares), nierfunctie 95th (red dashed line with squares), kalium 5th (blue dotted line with circles), kalium 50th (blue solid line with circles), and kalium 95th (blue dashed line with circles). The data points for 2007-2010 are as follows:</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>Year</th> <th>nierfunctie 5th (%)</th> <th>nierfunctie 50th (%)</th> <th>nierfunctie 95th (%)</th> <th>kalium 5th (%)</th> <th>kalium 50th (%)</th> <th>kalium 95th (%)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>2007</td> <td>50</td> <td>18</td> <td>12</td> <td>50</td> <td>12</td> <td>18</td> </tr> <tr> <td>2008</td> <td>44</td> <td>23</td> <td>16</td> <td>44</td> <td>16</td> <td>23</td> </tr> <tr> <td>2009</td> <td>42</td> <td>24</td> <td>17</td> <td>42</td> <td>17</td> <td>24</td> </tr> <tr> <td>2010</td> <td>41</td> <td>25</td> <td>18</td> <td>41</td> <td>18</td> <td>25</td> </tr> </tbody> </table>		Year	nierfunctie 5th (%)	nierfunctie 50th (%)	nierfunctie 95th (%)	kalium 5th (%)	kalium 50th (%)	kalium 95th (%)	2007	50	18	12	50	12	18	2008	44	23	16	44	16	23	2009	42	24	17	42	17	24	2010	41	25	18	41	18	25
Year	nierfunctie 5th (%)	nierfunctie 50th (%)	nierfunctie 95th (%)	kalium 5th (%)	kalium 50th (%)	kalium 95th (%)																															
2007	50	18	12	50	12	18																															
2008	44	23	16	44	16	23																															
2009	42	24	17	42	17	24																															
2010	41	25	18	41	18	25																															
Interpretatie	Hoe hoger de percentages uitvallen hoe beter, omdat de gevolgen van hypokaliëmie ernstig kunnen zijn.																																				
Specifieke beperkingen	De aanwezigheid van hypovolemie is niet in de analyse meegenomen. Ook laboratoriumbepalingen in de tweede lijn zijn niet consistent meegenomen. Dit levert geen grote beperking op aangezien thiazidediuretica voornamelijk in de eerste lijn worden gestart.																																				
Ontwikkeling in de tijd	Onveranderd.																																				
Geschatte mogelijkheden tot verdere verbetering	Groot.																																				

HW indicator 13. Percentage patiënten met een verhoogd risico op hypokaliëmie bij wie de kaliumspiegel en creatininespiegel wordt gemeten binnen 1-3 weken na de start van een kaliumverliezend diureticum.			
Onderliggende deelaanbeveling (nr.24b)	<p>Kalium- en creatininebepalingen worden in ieder geval herhaald 1-2 weken na de start van een kaliumverliezend diureticum en vervolgens ieder jaar alsook na iedere tussentijdse dosisverhoging indien de patiënt (Graad 1C):</p> <p>a) 80 jaar of ouder is;</p> <p>b) 70 jaar of ouder is en er sprake is van:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- een combinatie van het kaliumverliezend diureticum met een kaliumsparend diureticum;</li> <li>- een verhoogd risico op hypokaliëmie of een verhoogd risico van hypokaliëmie (bijv. bij preexistente hypokaliëmie, nierfunctiestoornis, ritmestoornis of coronaire hartziekte);</li> <li>- een combinatie van het kaliumverliezend diureticum met digoxine zonder gelijktijdig gebruik van een kaliumsparend geneesmiddel (RAS-remmer of kaliumsparend diureticum).</li> </ul>		
Resultaten	HUISARTSEN		
	Meetjaar	Mediaan (5 <sup>e</sup> – 95 <sup>e</sup> percentiel)	
		Kalium	Creatinine
	2007	5,0 (0 – 33,3)	5,6 (0 – 35,4)
	2008	5,9 (0 – 21,9)	6,7 (0 – 21,2)
	2009	6,8 (0 – 20,0)	8,3 (0 – 20,9)
2010	7,1 (0 – 20,8)	8,2 (0 – 22,3)	
Grafische weergave			
Interpretatie	Hoe hoger de percentages uitvallen hoe beter, omdat de gevolgen van hypokaliëmie ernstig kunnen zijn.		
Specifieke beperkingen	<p>De aanwezigheid van hypovolemie is niet in de analyse meegenomen. Ook laboratoriumbepalingen in de tweede lijn zijn niet consistent meegenomen. Dit levert geen grote beperking op aangezien kaliumverliezende diuretica voornamelijk in de eerste lijn worden gestart.</p> <p>Om vertragingen in de berichtgeving van resultaten te ondervangen is een ruimere marge aangehouden dan 5-9 dagen (zie specificatietabel).</p>		
Ontwikkeling in de tijd	Onveranderd.		
Geschatte mogelijkheden tot verdere verbetering	Groot.		



HW indicator 14. Percentage patiënten met een verhoogd risico op hypokaliëmie bij wie de kaliumspiegel en creatininespiegel jaarlijks wordt gemeten tijdens het gebruik van een kaliumverliezend diureticum.		
Onderliggende deelaanbeveling (nr.24c)	<p>Kalium- en creatininebepalingen worden in ieder geval herhaald ieder jaar alsook na iedere tussentijdse dosisverhoging indien de patiënt (Graad 1C):</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>a) 80 jaar of ouder is;</li> <li>b) 70 jaar of ouder is en er sprake is van: <ul style="list-style-type: none"> <li>- een combinatie van het kaliumverliezend diureticum met een kaliumsparend diureticum;</li> <li>- een verhoogd risico op hypokaliëmie of een verhoogd risico van hypokaliëmie (bijv. bij preexistente hypokaliëmie, nierfunctiestoornis, ritmestoornis of coronaire hartziekte);</li> <li>- een combinatie van het kaliumverliezend diureticum met digoxine zonder gelijktijdig gebruik van een kaliumsparend geneesmiddel (RAS-remmer of kaliumsparend diureticum).</li> </ul> </li> </ul>	
Resultaten	HUISARTSEN	
	Meetjaar	Mediaan (5 <sup>e</sup> – 95 <sup>e</sup> percentiel)
		Kalium                      Creatinine
	2007	54,5 (17,0 – 89,7)      63,1 (31,6 – 98,5)
	2008	58,7 (27,4 – 83,1)      67,6 (37,6 – 89,0)
	2009	61,0 (31,0 – 85,3)      68,4 (37,9 – 90,5)
2010	57,1 (20,6 – 89,9)      67,9 (36,1 – 89,9)	
Grafische weergave		
Interpretatie	Hoe hoger de percentages uitvallen hoe beter, omdat de gevolgen van hypokaliëmie ernstig kunnen zijn.	
Specifieke beperkingen	De meting over 2010 kan minder betrouwbaar zijn geweest aangezien nog niet alle data over 2011 voor analyse beschikbaar waren.	
Ontwikkeling in de tijd	Onveranderd.	
Geschatte mogelijkheden tot verdere verbetering	Matig.	

HW indicator 15. Percentage patiënten met een verhoogd risico op hyperkaliëmie bij wie de kaliumspiegel en creatininespiegel wordt gemeten voor de start van een RAS-remmer.		
Onderliggende deelaanbeveling (nr.25a)	Kalium- en creatininebepalingen worden in ieder geval uitgevoerd vóór de start van een RAS-remmer of renine-remmer indien: <ol style="list-style-type: none"> <li>de patiënt 70 jaar of ouder is (Graad 1C);</li> <li>het risico op een hyperkaliëmie of het risico van een hyperkaliëmie is verhoogd (bijv. bij hartfalen, hartgeleidingsstoornissen, diabetes, nierinsufficiëntie, gebruik van een kaliumsparend diureticum (Graad 1B);</li> <li>gelijktijdig gebruik van thiazide- en lisdiuretica (Graad 1C).</li> </ol>	
Resultaten	HUISARTSEN	
	Meetjaar	Mediaan (5 <sup>e</sup> – 95 <sup>e</sup> percentiel)
		Kalium                      Creatinine
	2007	15,6 (0 – 46,8)                      26,6 (0 – 51,0)
	2008	19,3 (1,5 – 46,4)                      27,7 (9,6 – 50,0)
	2009	21,2 (6,9 – 42,8)                      29,7 (11,8 – 52,5)
2010	22,0 (5,1 – 40,7)                      29,6 (12,1 – 48,3)	
Grafische weergave		
Interpretatie	Hoe hoger de percentages hoe beter, omdat de gevolgen van hyperkaliëmie ernstig kunnen zijn.	
Specifieke beperkingen	Geen.	
Ontwikkeling in de tijd	Onveranderd.	
Geschatte mogelijkheden tot verdere verbetering	Matig.	

HW indicator 16. Percentage patiënten met een verhoogd risico op hyperkaliëmie bij wie de kaliumspiegel en creatininespiegel wordt gemeten binnen 1-3 weken na de start van een RAS-remmer.																																					
Onderliggende deelaanbeveling (nr.25b)	<p>Kalium- en creatininebepalingen worden in ieder geval herhaald binnen 1-2 weken na de start van een RAS-remmer of renine-remmer indien:</p> <p>a) het risico op hyperkaliëmie of het risico van hyperkaliëmie is verhoogd (bijv. bij hartfalen, hartgeleidingsstoornis, diabetes, nierinsufficiëntie (Graad 1B), gelijktijdig gebruik van thiazide- en lisdiuretica (Graad 1C), leeftijd <math>\geq</math> 70 jaar (Graad 1C);</p> <p>b) binnen 1-2 weken na de toevoeging van spironolacton aan een RAS-remmer en na iedere dosisverhoging van dit kaliumsparend diureticum (Graad 1B).</p>																																				
Resultaten	HUISARTSEN																																				
	Meetjaar	Mediaan (5 <sup>e</sup> – 95 <sup>e</sup> percentiel)																																			
		Kalium	Creatinine																																		
	2007	1,5 (0 – 16,7)	4,7 (0 – 23,7)																																		
	2008	4,4 (0 – 17,9)	6,1 (0 – 20,6)																																		
	2009	4,6 (0 – 15,1)	6,5 (0 – 22,2)																																		
2010	4,9 (0 – 17,7)	6,7 (0 – 22,1)																																			
Grafische weergave	<table border="1"> <caption>Data for Graph: Percentage of patients with hyperkalemia (IPCI)</caption> <thead> <tr> <th>Year</th> <th>nierfunctie 5th (%)</th> <th>nierfunctie 50th (%)</th> <th>nierfunctie 95th (%)</th> <th>kalium 5th (%)</th> <th>kalium 50th (%)</th> <th>kalium 95th (%)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>2007</td> <td>24</td> <td>5</td> <td>1</td> <td>17</td> <td>2</td> <td>1</td> </tr> <tr> <td>2008</td> <td>21</td> <td>6</td> <td>1</td> <td>18</td> <td>4</td> <td>1</td> </tr> <tr> <td>2009</td> <td>23</td> <td>6</td> <td>1</td> <td>15</td> <td>4</td> <td>1</td> </tr> <tr> <td>2010</td> <td>23</td> <td>6</td> <td>1</td> <td>18</td> <td>5</td> <td>1</td> </tr> </tbody> </table>		Year	nierfunctie 5th (%)	nierfunctie 50th (%)	nierfunctie 95th (%)	kalium 5th (%)	kalium 50th (%)	kalium 95th (%)	2007	24	5	1	17	2	1	2008	21	6	1	18	4	1	2009	23	6	1	15	4	1	2010	23	6	1	18	5	1
Year	nierfunctie 5th (%)	nierfunctie 50th (%)	nierfunctie 95th (%)	kalium 5th (%)	kalium 50th (%)	kalium 95th (%)																															
2007	24	5	1	17	2	1																															
2008	21	6	1	18	4	1																															
2009	23	6	1	15	4	1																															
2010	23	6	1	18	5	1																															
Interpretatie	<p>Hoe hoger de percentages hoe beter, omdat de gevolgen van hyperkaliëmie ernstig kunnen zijn.</p> <p>In een afzonderlijke studie hebben wij gevonden dat kalium en creatinine respectievelijk werden bepaald bij 28% en 34% van de patiënten die met een RAS-remmer startten. De betrokken artsen gaven desgevraagd meestal aan dat zij deze bepalingen belangrijk vonden en dat zij deze ook bij de meeste patiënten uitvoerden</p>																																				
Specifieke beperkingen	Geen.																																				
Ontwikkeling in de tijd	Onveranderd.																																				
Geschatte mogelijkheden tot verdere verbetering	Groot.																																				

HW indicator 17. Percentage patiënten met een verhoogd risico op hyperkaliëmie bij wie de kaliumspiegel en creatininespiegel jaarlijks wordt gemeten tijdens het gebruik van een RAS-remmer.			
Onderliggende deelaanbeveling (nr.25c)	Kalium- en creatininebepalingen worden bij gebruikers van een RAS-remmer of renine-remmer tenminste elke 6 maanden en na iedere tussentijdse dosisverhoging bepaald, indien het risico op hyperkaliëmie of het risico van hyperkaliëmie is verhoogd (bijv. bij hartfalen, hartgeleidingsstoornis, diabetes, nierinsufficiëntie (Graad 1B), gelijktijdig gebruik van thiazide- en lisdiuretica (Graad 1C), leeftijd ≥ 70 jaar (Graad 1C).		
Resultaten	HUISARTSEN		
	Meetjaar	Mediaan (5 <sup>e</sup> – 95 <sup>e</sup> percentiel)	
		Kalium	Creatinine
	2007	52,5 (20,1 – 84,4)	65,1 (41,5 – 86,1)
	2008	53,4 (25,9 – 81,8)	67,9 (43,9 – 86,3)
	2009	57,9 (28,5 – 81,4)	68,9 (45,1 – 85,6)
2010	49,7 (23,1 – 75,5)	60,7 (39,6 – 81,7)	
Grafische weergave			
Interpretatie	Hoe hoger de percentages hoe beter, omdat de gevolgen van hyperkaliëmie ernstig kunnen zijn.		
Specifieke beperkingen	De meting over 2010 kan minder betrouwbaar zijn geweest aangezien nog niet alle data over 2011 voor analyse beschikbaar waren.		
Ontwikkeling in de tijd	Onveranderd.		
Geschatte mogelijkheden tot verdere verbetering	Matig.		

HW indicator 18. Percentage RAS-remmer gebruikers met een verhoogd risico op hyperkaliëmie aan wie een NSAID wordt voorgeschreven.																						
Onderliggende deelaanbeveling (nr.26)	Bij gebruikers van een RAS-remmer met een verhoogd risico op hyperkaliëmie (leeftijd $\geq 70$ jaar , diabetes, nierinsufficiëntie, hartfalen, hypovolemie, gelijktijdig gebruik van calcineurine remmer, heparine, ketaconazol, kaliumsparend diureticum, trimethoprim, beta-blokker, pentamidine, of kaliumsupplementen) wordt het voorschrijven van NSAID's indien enigszins mogelijk, vermeden (Graad 1B).																					
Resultaten	HUISARTSEN																					
	Meetjaar	Mediaan (5 <sup>e</sup> -95 <sup>e</sup> percentiel)																				
	2007	8,7 (0,3 - 18,3)																				
	2008	12,3 (3,0 - 21,2)																				
	2009	12,2 (4,5 - 21,6)																				
	2010	12,9 (4,3 - 21,8)																				
Grafische weergave	<table border="1"> <caption>IPCI Data (Estimated from Graph)</caption> <thead> <tr> <th>Year</th> <th>5th Percentile (%)</th> <th>50th Percentile (%)</th> <th>95th Percentile (%)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>2007</td> <td>18,3</td> <td>8,7</td> <td>0,3</td> </tr> <tr> <td>2008</td> <td>21,2</td> <td>12,3</td> <td>3,0</td> </tr> <tr> <td>2009</td> <td>21,6</td> <td>12,2</td> <td>4,5</td> </tr> <tr> <td>2010</td> <td>21,8</td> <td>12,9</td> <td>4,3</td> </tr> </tbody> </table>		Year	5th Percentile (%)	50th Percentile (%)	95th Percentile (%)	2007	18,3	8,7	0,3	2008	21,2	12,3	3,0	2009	21,6	12,2	4,5	2010	21,8	12,9	4,3
Year	5th Percentile (%)	50th Percentile (%)	95th Percentile (%)																			
2007	18,3	8,7	0,3																			
2008	21,2	12,3	3,0																			
2009	21,6	12,2	4,5																			
2010	21,8	12,9	4,3																			
Interpretatie	Hoe lager het percentage hoe beter, omdat NSAID's (incl. coxibs) bij gebruikers van een RAS-remmer met een verhoogd risico op een hyperkaliëmie de kans op een ziekenhuisopname ten gevolge van hyperkaliëmie of nierinsufficiëntie vergroten.																					
Specifieke beperkingen	Geen.																					
Ontwikkeling in de tijd	Onveranderd.																					
Geschatte mogelijkheden tot verdere verbetering	Gering.																					

HW indicator 19. Percentage patiënten met een verhoogd risico op hartfalen of nierinsufficiëntie die een niet-selectieve NSAID of coxib gebruiken.				
Onderliggende deelaanbeveling (nr.29a)	<p>Het voorschrijven van NSAID's (incl. coxibs) wordt niet alleen vermeden bij patiënten met een verhoogd cardiovasculaire risico, inclusief patiënten met hartfalen en hypertensie (zie aanbeveling 21), maar ook in de volgende situatie's (Graad 1B):</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>een nieraandoening of jicht/hyperurikemie in de anamnese;</li> <li>een afgenomen effectief circulerend volume (niet alleen bij hartfalen, maar bijv. ook bij levercirrose, chronische nierinsufficiëntie en dehydratie)</li> <li>gelijktijdig gebruik van geneesmiddelen die de nierfunctie eveneens kunnen verminderen, zoals een RAS-remmer en/of diureticum (de combinatie van deze twee samen met een NSAID lijkt extra riskant).</li> </ol> <p>Voordat een NSAID wordt toegepast bij een patiënt met jicht/hyperurikemie in de voorgeschiedenis, moet men zorgvuldig de renale en cardiovasculaire risico's afwegen, aangezien jicht vaak is geassocieerd met cardiovasculaire aandoeningen (en in die gevallen een NSAID, bij voorkeur moet worden vermeden, vgl. aanbeveling 21) en omdat jicht/hyperurikemie is geassocieerd met een verhoogd risico op een door een NSAID geïnduceerde nierinsufficiëntie (Graad 1B).</p>			
Resultaten	HUISARTSEN		APOTHEKERS	
	Meetjaar	Mediaan (5 <sup>e</sup> - 95 <sup>e</sup> percentiel)	Meetjaar	Mediaan (5 <sup>e</sup> - 95 <sup>e</sup> percentiel)
	2007	12,9 (2,7 - 24,8)	2007	20,9 (13,2 - 29,1)
	2008	16,8 (7,0 - 28,4)	2008	20,6 (13,2 - 28,4)
	2009	16,2 (8,4 - 27,1)	2009	19,9 (13,1 - 27,8)
	2010	16,4 (4,3 - 26,1)	2010	19,2 (12,6 - 26,9)
Grafische weergave				
Interpretatie	Hoe lager het percentage hoe beter, omdat NSAID's (incl. coxibs) bij risicopatiënten de kans op een ziekenhuisopname ten gevolge van hartfalen of nierinsufficiëntie vergroten.			
Specifieke beperkingen	<p>De aanwezigheid van jicht in de anamnese en/of het gebruik van jichtmiddelen is niet in de indicator meegenomen omdat de NHG-Standaard Artritis (2009) NSAID's aanbeveelt als middelen van eerste keuze bij de behandeling van jichtartritis.</p> <p>Dat de resultaten van de SFK analyse wat hoger (dat wil zeggen minder goed) zijn dan de IPCI analyse laat zich wellicht verklaren door enige misclassificatie bij het vaststellen van hartfalen. Met behulp van SFK data kon hartfalen worden geschat via gelijktijdig gebruik van een lisdiureticum en een RAS-remmer gedurende tenminste 5 dagen (zie ook de technische specificaties in Appendix 7). Indien in plaats hiervan een overlappend gebruik van tenminste 14 dagen wordt gekozen, komt de SFK indicator lager (dat wil zeggen beter) uit.</p>			
Ontwikkeling in de tijd	Onveranderd.		Onveranderd.	
Geschatte mogelijkheden tot verdere verbetering	Gering.		Matig.	

HW indicator 20. Percentage chronische benzodiazepinegebruikers dat tenminste éénmaal per jaar persoonlijk contact heeft met de huisarts.																					
Onderliggende deelaanbeveling (nr.31a)	De behandelaar beoordeelt periodiek aan de hand van een persoonlijk consult met de patiënt, of het nog steeds noodzakelijk is om psychofarmaca en valgevaarlijke cardiovasculaire geneesmiddelen (antiarrhythmica type Ia, digoxine, diuretica) te continueren (Graad 1B). Indien langdurig gebruik niet kan worden vermeden, wordt het gebruik van alle valgevaarlijke geneesmiddelen tenminste eenmaal per jaar opnieuw geëvalueerd (Graad 1C).																				
Resultaten	HUISARTSEN																				
	Meetjaar	Mediaan (5 <sup>e</sup> – 95 <sup>e</sup> percentiel)																			
	2007	73,8 (62,0 – 86,8)																			
	2008	72,3 (61,6 – 81,3)																			
	2009	69,1 (55,0 – 79,1)																			
2010	62,5 (18,6 – 74,4)																				
Grafische weergave	<table border="1"> <caption>IPCI Data</caption> <thead> <tr> <th>Year</th> <th>5th Percentile</th> <th>50th Percentile (Median)</th> <th>95th Percentile</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>2007</td> <td>62,0</td> <td>73,8</td> <td>86,8</td> </tr> <tr> <td>2008</td> <td>61,6</td> <td>72,3</td> <td>81,3</td> </tr> <tr> <td>2009</td> <td>55,0</td> <td>69,1</td> <td>79,1</td> </tr> <tr> <td>2010</td> <td>18,6</td> <td>62,5</td> <td>74,4</td> </tr> </tbody> </table>	Year	5th Percentile	50th Percentile (Median)	95th Percentile	2007	62,0	73,8	86,8	2008	61,6	72,3	81,3	2009	55,0	69,1	79,1	2010	18,6	62,5	74,4
Year	5th Percentile	50th Percentile (Median)	95th Percentile																		
2007	62,0	73,8	86,8																		
2008	61,6	72,3	81,3																		
2009	55,0	69,1	79,1																		
2010	18,6	62,5	74,4																		
Interpretatie	Hoe hoger het percentage hoe beter.																				
Specifieke beperkingen	Er is alleen geanalyseerd <i>of</i> er een consult plaatsvond en niet <i>waarvoor</i> het consult plaatsvond. Het valrisico in relatie tot benzodiazepinegebruik behoeft dus niet te zijn besproken. Patiënten die voor hun benzodiazepinegebruik onder behandeling van een medisch specialist staan konden niet in de analyse worden meegenomen.																				
Ontwikkeling in de tijd	Onveranderd.																				
Geschatte mogelijkheden tot verdere verbetering	Gering.																				

HW indicator 21. Percentage patiënten dat binnen 2 weken na de start van een benzodiazepine persoonlijk contact met de huisarts heeft.																					
Onderliggende deelaanbeveling (nr.31b)	Bij benzodiazepinen en antipsychotica vindt een eerste herevaluatie plaats van het gebruik na 1-2 weken (dat wil zeggen vóór het eerste herhaalrecept wordt uitgeschreven) (Graad 1C)																				
Resultaten	HUISARTSEN																				
	Meetjaar	Mediaan (5 <sup>e</sup> - 95 <sup>e</sup> percentiel)																			
	2007	20,5 (8,2 - 38,5)																			
	2008	18,7 (10,8 - 35,3)																			
	2009	18,2 (8,9 - 32,5)																			
	2010	18,1 (6,3 - 32,7)																			
Grafische weergave	<p style="text-align: center;"><b>IPCI</b></p> <table border="1"> <caption>Data for IPCI Graph</caption> <thead> <tr> <th>Year</th> <th>5th Percentile (%)</th> <th>50th Percentile (%)</th> <th>95th Percentile (%)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>2007</td> <td>10</td> <td>20,5</td> <td>38,5</td> </tr> <tr> <td>2008</td> <td>10,8</td> <td>18,7</td> <td>35,3</td> </tr> <tr> <td>2009</td> <td>8,9</td> <td>18,2</td> <td>32,5</td> </tr> <tr> <td>2010</td> <td>6,3</td> <td>18,1</td> <td>32,7</td> </tr> </tbody> </table>	Year	5th Percentile (%)	50th Percentile (%)	95th Percentile (%)	2007	10	20,5	38,5	2008	10,8	18,7	35,3	2009	8,9	18,2	32,5	2010	6,3	18,1	32,7
Year	5th Percentile (%)	50th Percentile (%)	95th Percentile (%)																		
2007	10	20,5	38,5																		
2008	10,8	18,7	35,3																		
2009	8,9	18,2	32,5																		
2010	6,3	18,1	32,7																		
Interpretatie	Hoe hoger het percentage hoe beter.																				
<i>Specifieke beperkingen</i>	<p>Indien een patiënt het benzodiazepine kortdurend (&lt; 2 weken) gebruikt is denkbaar dat hiermee de noodzaak tot persoonlijk contact met de huisarts na 1-2 weken vervalt. Hiermee is geen rekening gehouden.</p> <p>Er is alleen geanalyseerd <i>of</i> er een consult plaatsvond en niet <i>waarvoor</i> het consult plaatsvond.</p> <p>Patiënten die voor hun benzodiazepinegebruik onder behandeling van een medisch specialist staan konden niet in de analyse worden meegenomen.</p>																				
Ontwikkeling in de tijd	Onveranderd.																				
Geschatte mogelijkheden tot verdere verbetering	Groot.																				



HW indicator 22. Percentage patiënten dat 4-6 weken na de start van een antidepressivum persoonlijk contact met de huisarts heeft.																						
Onderliggende deelaanbeveling (nr.31c)	Bij antidepressiva vindt een eerste herevaluatie plaats van het gebruik na 4-6 weken (Graad 1C).																					
Resultaten	HUISARTSEN																					
	Meetjaar	Mediaan (5 <sup>e</sup> – 95 <sup>e</sup> percentiel)																				
	2007	39,0 (18,2 – 71,8)																				
	2008	36,0 (17,4 – 60,3)																				
	2009	33,0 (16,8 – 57,0)																				
	2010	29,2 (11,6 – 53,1)																				
Grafische weergave	<table border="1"> <caption>Data for IPCI Graph</caption> <thead> <tr> <th>Year</th> <th>5th Percentile</th> <th>50th Percentile (Median)</th> <th>95th Percentile</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>2007</td> <td>18,2</td> <td>39,0</td> <td>71,8</td> </tr> <tr> <td>2008</td> <td>17,4</td> <td>36,0</td> <td>60,3</td> </tr> <tr> <td>2009</td> <td>16,8</td> <td>33,0</td> <td>57,0</td> </tr> <tr> <td>2010</td> <td>11,6</td> <td>29,2</td> <td>53,1</td> </tr> </tbody> </table>		Year	5th Percentile	50th Percentile (Median)	95th Percentile	2007	18,2	39,0	71,8	2008	17,4	36,0	60,3	2009	16,8	33,0	57,0	2010	11,6	29,2	53,1
Year	5th Percentile	50th Percentile (Median)	95th Percentile																			
2007	18,2	39,0	71,8																			
2008	17,4	36,0	60,3																			
2009	16,8	33,0	57,0																			
2010	11,6	29,2	53,1																			
Interpretatie	Hoe hoger het percentage hoe beter.																					
Specifieke beperkingen	Er is alleen geanalyseerd <i>of</i> er een consult plaatsvond en niet <i>waarvoor</i> het consult plaatsvond. Patiënten die voor hun gebruik van antidepressiva onder behandeling van een medisch specialist staan konden niet in de analyse worden meegenomen.																					
Ontwikkeling in de tijd	Onveranderd.																					
Geschatte mogelijkheden tot verdere verbetering	Groot.																					

HW indicator 23. Percentage chronische corticosteroïdgebruikers dat vanwege een verhoogd risico op osteoporose wordt behandeld met een bisfosfonaat.																					
Onderliggende deelaanbeveling (nr.34a)	Wanneer een patiënt langer dan drie maanden $\geq 7,5$ mg prednison equivalenten (PE) per dag gaat gebruiken wordt in de volgende situaties een bisfosfonaat toegevoegd (Graad 1B): a) altijd bij doseringen $> 15$ mg PE per dag; b) bij doseringen van 7,5-15mg PE per dag indien er sprake is van een postmenopauzale vrouw, een man $> 70$ jaar of een abnormaal verminderde botdichtheid.																				
Resultaten	APOTHEKERS																				
	<table border="1"> <thead> <tr> <th>Meetjaar</th> <th>Mediaan (5<sup>e</sup> – 95<sup>e</sup> percentiel)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>2007</td> <td>59,3 (33,3 – 83,3)</td> </tr> <tr> <td>2008</td> <td>60,0 (34,6 – 83,3)</td> </tr> <tr> <td>2009</td> <td>60,0 (35,7 – 83,9)</td> </tr> <tr> <td>2010</td> <td>60,0 (33,3 – 82,4)</td> </tr> </tbody> </table>	Meetjaar	Mediaan (5 <sup>e</sup> – 95 <sup>e</sup> percentiel)	2007	59,3 (33,3 – 83,3)	2008	60,0 (34,6 – 83,3)	2009	60,0 (35,7 – 83,9)	2010	60,0 (33,3 – 82,4)										
	Meetjaar	Mediaan (5 <sup>e</sup> – 95 <sup>e</sup> percentiel)																			
	2007	59,3 (33,3 – 83,3)																			
	2008	60,0 (34,6 – 83,3)																			
2009	60,0 (35,7 – 83,9)																				
2010	60,0 (33,3 – 82,4)																				
<table border="1"> <caption>SFK Data</caption> <thead> <tr> <th>Year</th> <th>5th Percentile (%)</th> <th>50th Percentile (%)</th> <th>95th Percentile (%)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>2007</td> <td>33,3</td> <td>59,3</td> <td>83,3</td> </tr> <tr> <td>2008</td> <td>34,6</td> <td>60,0</td> <td>83,3</td> </tr> <tr> <td>2009</td> <td>35,7</td> <td>60,0</td> <td>83,9</td> </tr> <tr> <td>2010</td> <td>33,3</td> <td>60,0</td> <td>82,4</td> </tr> </tbody> </table>		Year	5th Percentile (%)	50th Percentile (%)	95th Percentile (%)	2007	33,3	59,3	83,3	2008	34,6	60,0	83,3	2009	35,7	60,0	83,9	2010	33,3	60,0	82,4
Year	5th Percentile (%)	50th Percentile (%)	95th Percentile (%)																		
2007	33,3	59,3	83,3																		
2008	34,6	60,0	83,3																		
2009	35,7	60,0	83,9																		
2010	33,3	60,0	82,4																		
Grafische weergave																					
Interpretatie	Hoe hoger het percentage hoe beter, aangezien bisfosfonaten een beschermend effect hebben bij patiënten die vanwege chronisch corticosteroïdgebruik een verhoogd risico op osteoporose hebben.																				
Specifieke beperkingen	Aangezien het langdurig gebruik van corticosteroïden veelal wordt voorgeschreven door medisch specialisten, komt dit bij de huisarts minder vaak voor dan bij de apotheker.																				
Ontwikkeling in de tijd	Onveranderd																				
Geschatte mogelijkheden tot verdere verbetering	Matig.																				

HW indicator 24. Percentage patiënten van 70 jaar of ouder dat wordt behandeld met glibenclamide i.p.v. een ander sulfonyleureumderivaat.				
Onderliggende deelaanbeveling (nr.35)	Het gebruik van glibenclamide wordt zeker bij patiënten vanaf 70 jaar ontraden vanwege de relatief grote kans op hypoglykemieën en de mogelijke ernst ervan (Graad 1B).			
Resultaten	HUISARTSEN		APOTHEKERS	
	Meetjaar	Mediaan (5 <sup>e</sup> - 95 <sup>e</sup> percentiel)	Meetjaar	Mediaan (5 <sup>e</sup> - 95 <sup>e</sup> percentiel)
	2007	1,8 (0 - 27,2)	2007	7,1 (0 - 21,2)
	2008	2,9 (0 - 23,3)	2008	5,9 (0 - 18,8)
	2009	1,9 (0 - 21,0)	2009	4,9 (0 - 16,4)
	2010	0 (0 - 25,0)	2010	4,1 (0 - 13,8)
Grafische weergave				
Interpretatie	Hoe lager het percentage hoe beter, want glibenclamide geeft een verhoogde kans op ernstige hypoglykemieën.			
Specifieke beperkingen	Geen.		Geen.	
Ontwikkeling in de tijd	Onveranderd.		Onveranderd.	
Geschatte mogelijkheden tot verdere verbetering	Gering.		Gering.	

HW indicator 25. Percentage oudere patiënten bij wie de nierfunctie $\leq$ 3 maanden voor de start van digoxine is gemeten.																					
Onderliggende deelaanbeveling (nr.39a)	Bij oudere gebruikers van digoxine wordt de nierfunctie gecontroleerd vóór de start van de behandeling en vóór elke dosisverhoging (Graad 1B).																				
Resultaten	HUISARTSEN																				
	Meetjaar	Mediaan (5 <sup>e</sup> – 95 <sup>e</sup> percentiel)																			
	2007	15,5 (0 – 100)																			
	2008	23,6 (0 – 100)																			
	2009	25,0 (0 – 100)																			
	2010	24,0 (0 – 100)																			
Grafische weergave	<table border="1"> <caption>IPCI Data</caption> <thead> <tr> <th>Year</th> <th>5th Percentile (%)</th> <th>50th Percentile (%)</th> <th>95th Percentile (%)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>2007</td> <td>0</td> <td>15,5</td> <td>100</td> </tr> <tr> <td>2008</td> <td>0</td> <td>23,6</td> <td>100</td> </tr> <tr> <td>2009</td> <td>0</td> <td>25,0</td> <td>100</td> </tr> <tr> <td>2010</td> <td>0</td> <td>24,0</td> <td>100</td> </tr> </tbody> </table>	Year	5th Percentile (%)	50th Percentile (%)	95th Percentile (%)	2007	0	15,5	100	2008	0	23,6	100	2009	0	25,0	100	2010	0	24,0	100
Year	5th Percentile (%)	50th Percentile (%)	95th Percentile (%)																		
2007	0	15,5	100																		
2008	0	23,6	100																		
2009	0	25,0	100																		
2010	0	24,0	100																		
Interpretatie	Hoe hoger het percentage hoe beter.																				
Specifieke beperkingen	De IPCI analyse heeft als beperking dat digoxine vaak wordt gestart door een cardioloog, waardoor het eerste recept van de huisarts vaak niet het eerste digoxine recept van de patiënt zal zijn.																				
Ontwikkeling in de tijd	Onveranderd.																				
Geschatte mogelijkheden tot verdere verbetering	Matig.																				

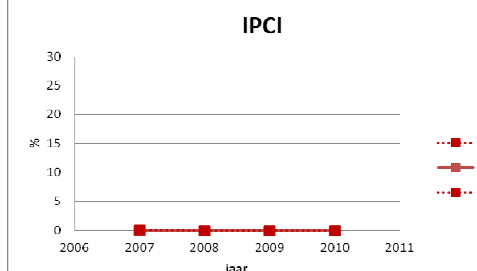
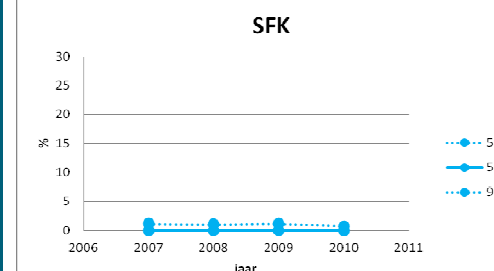
HW indicator 26. Percentage oudere digoxine gebruikers bij wie de nierfunctie tenminste jaarlijks wordt gemeten.																					
Onderliggende deelaanbeveling (nr.39b)	Bij oudere gebruikers van digoxine wordt de nierfunctie vervolgens minstens één keer per jaar gecontroleerd (Graad 1B).																				
Resultaten	HUISARTSEN																				
	Meetjaar	Mediaan (5 <sup>e</sup> – 95 <sup>e</sup> percentiel)																			
	2007	63,0 (0 – 100)																			
	2008	66,7 (16,3 – 100)																			
	2009	68,8 (33,3 – 100)																			
	2010	66,7 (0 – 100)																			
Grafische weergave	<table border="1"> <caption>IPCI Data</caption> <thead> <tr> <th>Year</th> <th>5th Percentile (%)</th> <th>50th Percentile (%)</th> <th>95th Percentile (%)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>2007</td> <td>0</td> <td>63,0</td> <td>100</td> </tr> <tr> <td>2008</td> <td>0</td> <td>66,7</td> <td>100</td> </tr> <tr> <td>2009</td> <td>0</td> <td>68,8</td> <td>100</td> </tr> <tr> <td>2010</td> <td>0</td> <td>66,7</td> <td>100</td> </tr> </tbody> </table>	Year	5th Percentile (%)	50th Percentile (%)	95th Percentile (%)	2007	0	63,0	100	2008	0	66,7	100	2009	0	68,8	100	2010	0	66,7	100
Year	5th Percentile (%)	50th Percentile (%)	95th Percentile (%)																		
2007	0	63,0	100																		
2008	0	66,7	100																		
2009	0	68,8	100																		
2010	0	66,7	100																		
Interpretatie	Hoe hoger het percentage hoe beter.																				
<i>Specifieke beperkingen</i>	De IPCI analyse heeft als beperking dat digoxine vaak wordt gestart door een cardioloog. Wanneer deze zelf controles uitvoert heeft de huisarts niet altijd inzicht in deze laboratoriumwaarden. De meting over 2010 kan minder betrouwbaar zijn geweest aangezien nog niet alle data over 2011 voor analyse beschikbaar waren.																				
Ontwikkeling in de tijd	Onveranderd.																				
Geschatte mogelijkheden tot verdere verbetering	Gering.																				

HW indicator 27. Percentage oudere patiënten bij wie de nierfunctie $\leq 3$ maanden voor de start van sotalol is gemeten.																					
Onderliggende deelaanbeveling (nr.39c)	Bij oudere gebruikers van sotalol wordt de nierfunctie gecontroleerd vóór de start van de behandeling en vóór elke dosisverhoging (Graad 1B).																				
Resultaten	HUISARTSEN																				
	Meetjaar	Mediaan (5 <sup>e</sup> – 95 <sup>e</sup> percentiel)																			
	2007	0 (0 – 64,0)																			
	2008	12,5 (0 – 100)																			
	2009	14,3 (0 – 100)																			
	2010	16,7 (0 – 80,0)																			
Grafische weergave	<table border="1"> <caption>IPCI Data</caption> <thead> <tr> <th>Jaar</th> <th>5<sup>e</sup> Percentiel (%)</th> <th>50<sup>e</sup> Percentiel (%)</th> <th>95<sup>e</sup> Percentiel (%)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>2007</td> <td>0</td> <td>0</td> <td>64,0</td> </tr> <tr> <td>2008</td> <td>0</td> <td>12,5</td> <td>100</td> </tr> <tr> <td>2009</td> <td>0</td> <td>14,3</td> <td>100</td> </tr> <tr> <td>2010</td> <td>0</td> <td>16,7</td> <td>80,0</td> </tr> </tbody> </table>	Jaar	5 <sup>e</sup> Percentiel (%)	50 <sup>e</sup> Percentiel (%)	95 <sup>e</sup> Percentiel (%)	2007	0	0	64,0	2008	0	12,5	100	2009	0	14,3	100	2010	0	16,7	80,0
Jaar	5 <sup>e</sup> Percentiel (%)	50 <sup>e</sup> Percentiel (%)	95 <sup>e</sup> Percentiel (%)																		
2007	0	0	64,0																		
2008	0	12,5	100																		
2009	0	14,3	100																		
2010	0	16,7	80,0																		
Interpretatie	Hoe hoger het percentage hoe beter.																				
Specifieke beperkingen	De IPCI analyse heeft als beperking dat sotalol vaak wordt gestart door een cardioloog, waardoor het eerste recept van de huisarts vaak niet het eerste sotalol recept van de patiënt zal zijn.																				
Ontwikkeling in de tijd	Verbeterd.																				
Geschatte mogelijkheden tot verdere verbetering	Gering.																				

HW indicator 28. Percentage oudere sotalol gebruikers bij wie de nierfunctie tenminste jaarlijks wordt gemeten.																					
Onderliggende deelaanbeveling (nr.39d)	Bij oudere gebruikers van sotalol wordt de nierfunctie vervolgens minstens één keer per jaar gecontroleerd (Graad 1B).																				
Resultaten	HUISARTSEN																				
	Meetjaar	Mediaan (5 <sup>e</sup> – 95 <sup>e</sup> percentiel)																			
	2007	60,0 (11,0 – 100)																			
	2008	64,7 (22,6 – 100)																			
	2009	66,7 (25,0 – 100)																			
	2010	66,7 (0 – 100)																			
Grafische weergave	<table border="1"> <caption>IPCI Data</caption> <thead> <tr> <th>Year</th> <th>5th Percentile (%)</th> <th>50th Percentile (%)</th> <th>95th Percentile (%)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>2007</td> <td>100</td> <td>60,0</td> <td>11,0</td> </tr> <tr> <td>2008</td> <td>100</td> <td>64,7</td> <td>22,6</td> </tr> <tr> <td>2009</td> <td>100</td> <td>66,7</td> <td>25,0</td> </tr> <tr> <td>2010</td> <td>100</td> <td>66,7</td> <td>0</td> </tr> </tbody> </table>	Year	5th Percentile (%)	50th Percentile (%)	95th Percentile (%)	2007	100	60,0	11,0	2008	100	64,7	22,6	2009	100	66,7	25,0	2010	100	66,7	0
Year	5th Percentile (%)	50th Percentile (%)	95th Percentile (%)																		
2007	100	60,0	11,0																		
2008	100	64,7	22,6																		
2009	100	66,7	25,0																		
2010	100	66,7	0																		
Interpretatie	Hoe hoger het percentage hoe beter.																				
<i>Specifieke beperkingen</i>	De IPCI analyse heeft als beperking dat sotalol vaak wordt gestart door een cardioloog. Wanneer deze zelf controles uitvoert heeft de huisarts niet altijd inzicht in deze laboratoriumwaarden. De meting over 2010 kan minder betrouwbaar zijn geweest aangezien nog niet alle data over 2011 voor analyse beschikbaar waren.																				
Ontwikkeling in de tijd	Onveranderd.																				
Geschatte mogelijkheden tot verdere verbetering	Gering.																				

HW indicator 29. Percentage digoxine gebruikers dat gelijktijdig wordt behandeld met een macrolide.																																												
Onderliggende deelaanbeveling (nr.39g)	Bij digoxine wordt scherp bewaakt op potentiërende interacties met macroliden (Graad 1B).																																											
Resultaten	HUISARTSEN		APOTHEKERS																																									
	Meetjaar	Mediaan (5 <sup>e</sup> – 95 <sup>e</sup> percentiel)	Meetjaar	Mediaan (5 <sup>e</sup> –95 <sup>e</sup> percentiel)																																								
	2007	0 (0 – 12,6)	2007	1,6 (0 – 7,1)																																								
	2008	0 (0 – 12,9)	2008	1,6 (0 – 6,9)																																								
	2009	0 (0 – 16,6)	2009	1,4 (0 – 6,7)																																								
	2010	0 (0 – 16,7)	2010	1,3 (0 – 5,9)																																								
Grafische weergave	<p>IPCI</p> <table border="1"> <caption>Data for IPCI Graph</caption> <thead> <tr> <th>Jaar</th> <th>5th</th> <th>50th</th> <th>95th</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>2007</td> <td>0</td> <td>12,6</td> <td>12,6</td> </tr> <tr> <td>2008</td> <td>0</td> <td>12,9</td> <td>12,9</td> </tr> <tr> <td>2009</td> <td>0</td> <td>16,6</td> <td>16,6</td> </tr> <tr> <td>2010</td> <td>0</td> <td>16,7</td> <td>16,7</td> </tr> </tbody> </table>		Jaar	5th	50th	95th	2007	0	12,6	12,6	2008	0	12,9	12,9	2009	0	16,6	16,6	2010	0	16,7	16,7	<p>SFK</p> <table border="1"> <caption>Data for SFK Graph</caption> <thead> <tr> <th>Jaar</th> <th>5th</th> <th>50th</th> <th>95th</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>2007</td> <td>7,1</td> <td>1,6</td> <td>7,1</td> </tr> <tr> <td>2008</td> <td>6,9</td> <td>1,6</td> <td>6,9</td> </tr> <tr> <td>2009</td> <td>6,7</td> <td>1,4</td> <td>6,7</td> </tr> <tr> <td>2010</td> <td>5,9</td> <td>1,3</td> <td>5,9</td> </tr> </tbody> </table>		Jaar	5th	50th	95th	2007	7,1	1,6	7,1	2008	6,9	1,6	6,9	2009	6,7	1,4	6,7	2010	5,9	1,3	5,9
Jaar	5th	50th	95th																																									
2007	0	12,6	12,6																																									
2008	0	12,9	12,9																																									
2009	0	16,6	16,6																																									
2010	0	16,7	16,7																																									
Jaar	5th	50th	95th																																									
2007	7,1	1,6	7,1																																									
2008	6,9	1,6	6,9																																									
2009	6,7	1,4	6,7																																									
2010	5,9	1,3	5,9																																									
Interpretatie	Hoe lager het percentage hoe beter, want de combinatie van digoxine met een macrolide kan meestal worden vermeden.																																											
Specifieke beperkingen	Geen.		Geen.																																									
Ontwikkeling in de tijd	Onveranderd.		Onveranderd.																																									
Geschatte mogelijkheden tot verdere verbetering	Gering.		Gering.																																									



HW indicator 30. Percentage digoxine gebruikers dat gelijktijdig wordt behandeld met itraconazol.				
Onderliggende deelaanbeveling (nr.39h)	Bij digoxine wordt scherp bewaakt op potentiërende interacties met itraconazol (Graad 1B).			
Resultaten	HUISARTSEN		APOTHEKERS	
	Meetjaar	Mediaan (5 <sup>e</sup> – 95 <sup>e</sup> percentiel)	Meetjaar	Mediaan (5 <sup>e</sup> – 95 <sup>e</sup> percentiel)
	2007	0 (0 – 0,1)	2007	0 (0 – 1,2)
	2008	0 (0 – 0)	2008	0 (0 – 1,1)
	2009	0 (0 – 0)	2009	0 (0 – 1,2)
	2010	0 (0 – 0)	2010	0 (0 – 0,8)
Grafische weergave				
Interpretatie	Hoe lager het percentage hoe beter, want de combinatie van digoxine met itraconazol kan meestal worden vermeden.			
Specifieke beperkingen (zie Tabel 6 voor algemene beperkingen)	Geen.		Geen.	
Ontwikkeling in de tijd	Onveranderd.		Onveranderd.	
Geschatte mogelijkheden tot verdere verbetering	Gering.		Gering.	

HW indicator 31. Percentage digoxine gebruikers dat gelijktijdig wordt behandeld met ketaconazol.					
Onderliggende deelaanbeveling (nr.39i)	Bij digoxine wordt scherp bewaakt op potentiërende interacties met ketaconazol (Graad 1B).				
Resultaten	HUISARTSEN			APOTHEKERS	
	Meetjaar	Mediaan (5 <sup>e</sup> – 95 <sup>e</sup> percentiel)		Meetjaar	Mediaan (5 <sup>e</sup> –95 <sup>e</sup> percentiel)
	2007	0 (0 – 0)		2007	0 (0 – 0)
	2008	0 (0 – 0)		2008	0 (0 – 0)
	2009	0 (0 – 0)		2009	0 (0 – 0)
	2010	0 (0 – 0)		2010	0 (0 – 0)
Grafische weergave	<p>IPCI</p>			<p>SFK</p>	
Interpretatie	Hoe lager het percentage hoe beter, want de combinatie van digoxine met ketoconazol kan meestal worden vermeden.				
Specifieke beperkingen	Geen.			Geen.	
Ontwikkeling in de tijd	Onveranderd.			Onveranderd.	
Geschatte mogelijkheden tot verdere verbetering	Gering.			Gering.	

HW indicator 32. Percentage patiënten dat vanaf de start van een opioïde wordt behandeld met een laxans.					
Onderliggende deelaanbeveling (nr.40a)	Iedere gebruiker van een opioïde wordt vanaf de start van de behandeling behandeld met een laxans, behalve wanneer er een duidelijke reden bestaat om hiervan af te zien (bijv. een gezamenlijk besluit van voorschrijver en patiënt om deze maatregel niet onmiddellijk te nemen).				
Resultaten	HUISARTSEN			APOTHEKERS	
	Meetjaar	Mediaan (5 <sup>e</sup> - 95 <sup>e</sup> percentiel)		Meetjaar	Mediaan (5 <sup>e</sup> - 95 <sup>e</sup> percentiel)
	2007	8,0 (0 - 50,0)		2007	49,0 (18,2 - 67,4)
	2008	8,3 (0 - 28,6)		2008	49,7 (25,5 - 67,1)
	2009	10,0 (0 - 27,3)		2009	50,0 (28,8 - 67,2)
	2010	11,1 (0 - 33,3)		2010	50,0 (28,6 - 69,4)
Grafische weergave	<p style="text-align: center;"><b>IPCI</b></p>			<p style="text-align: center;"><b>SFK</b></p>	
Interpretatie	Hoe hoger het percentage hoe beter. Zoals reeds aangegeven in de onderliggende HW aanbeveling, is het niet altijd noodzakelijk om een opioïde te combineren met een laxans. Bijgevolg zal het streefpercentage merkbaar lager liggen dan 100%.				
Specifieke beperkingen	De IPCI en SFK percentages zijn niet vergelijkbaar. In de SFK analyse is gekeken naar het gebruik van opioïden in het verslagjaar (mede op basis van afleveringen in de hieraan voorafgaande 3 maanden). In de IPCI analyse is alleen gekeken naar eerste uitgifte van opioïden. Om de mogelijkheden tot verbetering beter te kunnen inschatten verdient het aanbeveling om bij de huisartsenindicator ook vervolguitgiften van opioïden mee te nemen. Uit een recente evaluatie hoe de apothekersindicator uitpakt voor een universitaire poliklinische apotheek is gebleken dat de indicator in zijn huidige vorm minder geschikt is voor politheken <sup>26</sup> .				
Ontwikkeling in de tijd	Onveranderd.			Onveranderd.	
Geschatte mogelijkheden tot verdere verbetering	Groot.			Gering.	

## APPENDIX 4 OORSPRONKELIJKE HARM-ADE TRIGGERLIJST

Hieronder volgt een overzicht op welke wijze de oorspronkelijke HARM triggerlijst in het kader van deze nieuwe studie is omgezet naar event geneesmiddel(groep) combinaties. De oorspronkelijke HARM triggerlijst werd overgenomen met toestemming van en met veel dank aan dr. Patricia M.L.A. van den Bemt en Prof.dr. A.C.G. Egberts (de senior onderzoekers van de HARM studie)

Vragen over specifieke ATC codes en/of ICD-9-CM codes kunnen worden voorgelegd aan Prof.dr. P.A.G.M. De Smet ([pdesmet@knmp.nl](mailto:pdesmet@knmp.nl))

NAAM GENEESMIDDEL(GROEP)	NAAM 'EVENT'
Anti-metabolieten	Buikpijn
Gonadoreline-analogen	Buikpijn
Azathioprine	Buikpijn
Niet-selectieve NSAID's	COPD
Trombocytenaggregatieremmer	Astma
Niet-selectieve NSAID's	Astma
selectieve beta-blokkers	Astma
Metformine	Acute ontsteking van de alveesklier (pancreas)
RAS-remmers	Acuut nierfalen/nierinsufficiëntie
Thiazide diuretica en verwante	Acuut nierfalen/nierinsufficiëntie
Kaliumsparende diuretica (exclusief aldosteron antagonisten)	Acuut nierfalen/nierinsufficiëntie
Lisdiuretica	Acuut nierfalen/nierinsufficiëntie
Aldosteron antagonisten	Acuut nierfalen/nierinsufficiëntie
Anticonceptie pil	Acuut longembolie
Progestagenen	Acuut longembolie
Anti-oestrogenen	Acuut longembolie
Orale coumarinen	Bloedarmoede, niet gespecificeerd
Dipyridamol	Bloedarmoede, niet gespecificeerd
RAS-remmers	Bloedarmoede, niet gespecificeerd
Thyreomimetica	Bloedarmoede, niet gespecificeerd
Benzodiazepinederivaten	Bloedarmoede, niet gespecificeerd
Aldosteron antagonisten	Bloedarmoede, niet gespecificeerd
RAS-remmers	Bloedarmoede, niet gespecificeerd
Niet-selectieve NSAIDs	Galblaas gerelateerde ziekte
Fibraten	Galblaas gerelateerde ziekte
Orale coumarinen	Bloeding tussen het harde hersenvlies en het spinnenwebvlies.
Digoxine	Hartstilstand
Orale coumarinen	Hersenbloeding
Dipyridamol	Hersenbloeding
Trombocytenaggregatieremmers	Hersenbloeding

Thyreomimetica	Pijn op de borst
Selectieve COX-2 remmers	Pijn op de borst
Anti-aritmische middelen klasse III	Hartfalen
Verapamil	Hartfalen
Thiazolidinedionen	Hartfalen
Diltiazem	Hartfalen
Niet-selectieve NSAID's	Hartfalen
Glucocorticoïden	Hartfalen
Thyreomimetica	Hartfalen
Tricyclische anti-depressiva	Hartfalen
Trombocytenaggregatieremmers	Chronisch bloedverlies/bloedarmoede/ ijzerdeficiëntie
Orale coumarinen	Chronisch bloedverlies/bloedarmoede/ ijzerdeficiëntie
Aldosteron antagonisten	Chronisch bloedverlies/bloedarmoede/ ijzerdeficiëntie
Dipyridamol	Chronisch bloedverlies/bloedarmoede/ ijzerdeficiëntie
RAS-remmers	Geleidingsstoornissen in het hart
Anti-aritmische middelen klasse III	Geleidingsstoornissen in het hart
Digoxine	Geleidingsstoornissen in het hart
selectieve beta-blokkers	Geleidingsstoornissen in het hart
Opioiden	Obstipatie/verstopping
Tricyclische antidepressiva	Obstipatie/verstopping
Anti-metabolieten	Obstipatie/verstopping
Anti-psychoptica	Obstipatie/verstopping
Motiliteitsremmende middelen	Obstipatie/verstopping
Benzodiazepinederivaten	Coördinatioestoornissen
Mineralocorticoiden	Bijnierschors insufficiëntie
Glucocorticoïden	Bijnierschors insufficiëntie
SSRI's	Ernstig letsel
Centraal werkende sympathicomimetica	Ernstig letsel
Glucocorticoïden	Te weinig witte bloedcellen
PPI	Te weinig witte bloedcellen
Thiazide diuretica en verwante	Te weinig witte bloedcellen
Thyreostatica	Te weinig witte bloedcellen
Alkylerende middelen	Te weinig witte bloedcellen
Anti-metabolieten	Te weinig witte bloedcellen
Gonadoreline-analogen	Te weinig witte bloedcellen
Triazool derivaten	Te weinig witte bloedcellen
Koloniestimulerende factoren	Te weinig witte bloedcellen
Middelen bij erectiele disfunctie	Acuut hartinfarct
Trazodon en verwante	Delier/dementie/cognitieve stoornissen

(Vervolg)

NAAM GENEESMIDDEL(GROEP)	NAAM 'EVENT'
Penicillines met breed spectrum	Strottenhoofd oedeem/ broncho spasme
Centraal werkende sympathicomimetica	laag energetische botbreuk
Anti-epileptica	Delier/dementie/cognitieve stoornissen
Vitamine D en analogen	Hypercalciëmie/hypocalciëmie
Calcium	Hypercalciëmie/hypocalciëmie
Thyreomimetica	Hypercalciëmie/hypocalciëmie
Trombocytenaggregatieremmer	Diverticulaire ziekten
Anti-psychotica	Epilepsie
SSRI's	Epilepsie
Venlafaxine en verwante	Epilepsie
Centraal werkende spierrelaxantia	Epilepsie
Orale coumarinen	Neusbloeding
Trombocytenaggregatieremmer	Neusbloeding
Betalactamase-gevoelige penicillines	Erythema(huiduitslag)
Macroliden	Erythema(huiduitslag)
Niet-selectieve NSAID's	erythema nodosum (ernstige huiduitslag)
Anti-metaboliëten	Vermoeidheid
PPI	Koorts
Methotrexaat	Koorts
Koloniestimulerende factoren	Koorts
Azathioprine	Koorts
Opioiden	Koorts
Tricyclische antidepressiva	Koorts
Antimicrobiele darmmiddelen	Koorts
Glucocorticoiden	Koorts
Alkylerende middelen	Koorts
Anti-metaboliëten	Koorts
Selectieve immunosuppressiva	Koort
Niet-selectieve NSAID's	Maagzweer
Statinen	Maagzweer
Selectieve COX-2 remmers	Maagzweer
Trombocytenaggregatieremmer	Maagzweer
Trombocytenaggregatieremmer	Ontsteking van het maagvlies
SSRI's	Ontsteking van het maagvlies
Azathioprine	Diarree
Anti-metaboliëten	Diarree
Selectieve immunosuppressiva	Diarree
Aldosteron antagonist	Maagbloeding
Orale coumarinen	Maagbloeding
Trombocytenaggregatieremmer	Maagbloeding
Niet-selectieve NSAID's	Maagbloeding

(Vervolg)

NAAM GENEESMIDDEL(GROEP)	NAAM 'EVENT'
Statinen	Maagbloeding
Selectieve COX-2 remmers	Maagbloeding
Inhalatie Corticosteroïden	Maagbloeding
Lisdiuretica	Jicht
Orale coumarinen	Bloed ophoesten
Trombocytenaggregatieremmer	Bloed ophoesten
Orale coumarinen	Bloeding
Low-weight-molecular heparine	Bloeding
Centraal werkende sympathicomimetica	Hoog energetische botbreuk
Kaliumsparende diuretica (exclusief aldosteron antagonisten)	Hoog energetische botbreuk
Anti-psychotica	Hoog energetische botbreuk
Tricyclische antidepressiva	Hoog energetische botbreuk
SSRI's	Hoog energetische botbreuk
Urologische spasmolytica	Hoog energetische botbreuk
Centraal werkende spierrelaxantia	Hoog energetische botbreuk
Thiazide diuretica en verwante	Hoog energetische botbreuk
Parasympatholytica	Hoog energetische botbreuk
Dopamine-agonisten	Hoog energetische botbreuk
Mianserine/mirtazepine	Hoog energetische botbreuk
Venlafaxine en verwante	Hoog energetische botbreuk
Aldosteron antagonisten	Hyperkaliëmie
Selectieve beta-blokkers	Hyperkaliëmie
RAS-remmers	Hyperkaliëmie
Thyreomimetica	Hyperthyroidie
Thiazolidinedionen	Hypoglycemie
Insuline	Hypoglycemie
Sulfonylureumderivaten	Hypoglycemie
Fluorchinolonen	Hypoglycemie
Thiazide diuretica en verwante	Hypokaliëmie
Lisdiuretica	Hypokaliëmie
Thiazide diuretica en verwante	Hyponatriëmie
RAS-remmers	Hyponatriëmie
SSRI's	Hyponatriëmie
Kaliumsparende diuretica (exclusief aldosteron antagonisten)	Hyponatriëmie
PPI	Hyponatriëmie
Lisdiuretica	Hyponatriëmie
Aldosteron antagonisten	Hypotensie
RAS-remmers	Hypotensie
Selectieve beta-blokkers	Hypotensie
Lisdiuretica	Hypotensie

( Vervolg)

NAAM GENEESMIDDEL(GROEP)	NAAM 'EVENT'
Dihydropyridine derivaten	Hypotensie
Nitraten	Hypotensie
Thiazide diuretica en verwante	Hypotensie
Testosteron-5-alfa-reductase remmers	Hypotensie
Anti-psychotica	Hypovolemie/dehydratie
Thiazide diuretica en verwante	Hypovolemie/dehydratie
Lisdiuretica	Hypovolemie/dehydratie
Osmotisch werkende laxantia	Hypovolemie/dehydratie
Kaliumsparende diuretica (exclusief aldosteron antagonisten)	Hypovolemie/dehydratie
Aldosteron antagonisten	Hypovolemie/dehydratie
Opioïden	Ileus/verstopping
Anti-metaboliëten	Ileus/verstopping
Motiliteitsremmende middelen	Ileus/verstopping
Azathioprine	Ileus/verstopping
Tricyclische antidepressiva	Ileus/verstopping
Thiazide diuretica en verwante	Gewrichtsontsteking
Azathioprine	Darm infectie
Anti-psychotica	Hersenletsel
SSRI's	Hersenletsel
Mianserine/mirtazepine	Hersenletsel
Venlafaxine en verwante	Hersenletsel
Centraal werkende sympathicomimetica	Hersenletsel
Insuline	Hyperglycemie
Metformine	Hyperglycemie
Co-trimoxazol	Te weinig witte bloedcellen
Sulfonylureumderivaten	Hyperglycemie
Kaliumsparende diuretica (exclusief aldosteron antagonisten)	Laag energetische botbreuk
Urologische spasmolytica	Laag energetische botbreuk
Mianserine/mirtazepine	Laag energetische botbreuk
Thiazide diuretica en verwante	Laag energetische botbreuk
Lisdiuretica	Laag energetische botbreuk
Anti-psychotica	Laag energetische botbreuk
Benzodiazepinederivaten	Laag energetische botbreuk
Tricyclische antidepressiva	Laag energetische botbreuk
SSRI's	Laag energetische botbreuk
Venlafaxine en verwante	Laag energetische botbreuk
Digoxine	Misselijkheid/overgeven
Anti-metaboliëten	Misselijkheid/overgeven
Anti-oestrogenen	Misselijkheid/overgeven
Opioïden	Misselijkheid/overgeven



(Vervolg)

NAAM GENEESMIDDEL(GROEP)	NAAM 'EVENT'
Anti-psychotica	Open wond aan het hoofd
Benzodiazepinederivaten	Open wond aan het hoofd
SSRI's	Open wond aan het hoofd
Venlafaxine en verwante	Open wond aan het hoofd
Lisdiuretica	Slijtage van gewrichten (osteoartrrose)
Centraal werkende spierrelaxantia	Aandoeningen aan het zenuwstelsel, niet gespecificeerd.
Anti-epileptica	Aandoeningen aan het zenuwstelsel, niet gespecificeerd.
Anti-aritmische middelen klasse III	Ademhalingsdepressie/benauwdheid en andere long aandoeningen
Opioiden	Ademhalingsdepressie/benauwdheid en andere long aandoeningen
Benzodiazepinederivaten	Ademhalingsdepressie/benauwdheid en andere long aandoeningen
Anti-psychotica	Parkinsonisme
Anticonceptie pil	Trombosebeen
Methotrexaat	Longontsteking
Anti-androgenen	Longontsteking
Selectieve immunosuppressiva	Longontsteking
Antimicrobiele darmmiddelen	Longontsteking
Anti-aritmische middelen klasse III	Longontsteking
Neuraminidaseremmers	Longontsteking
Alkylerende middelen	Longontsteking
Alkylerende middelen	Huidinfectie
Overige cytostatica	Longontsteking
Azathioprine	Longontsteking
Anti-epileptica	Longontsteking
Digoxine	Shock
Metformine	Shock
Lisdiuretica	Shock
Aldosteron antagonisten	Signalen van een maag-darm bloeding
SSRI's	Signalen van een maag-darm bloeding
Selectieve COX-2 remmers	Signalen van een maag-darm bloeding
Orale coumarinen	Signalen van een maag-darm bloeding
Dipyridamol	Signalen van een maag-darm bloeding
Trombocytenaggregatieremmer	Signalen van een maag-darm bloeding
Glucocorticoïden	Signalen van een maag-darm bloeding
Venlafaxine en verwante	Signalen van een maag-darm bloeding
Methotrexaat	Lupus (SLE)
Azathioprine	Lupus (SLE)
Insuline	Flauwvallen
Verapamil	Flauwvallen

(Vervolg)

NAAM GENEESMIDDEL(GROEP)	NAAM 'EVENT'
Diltiazem	Flauwvallen
Anti-epileptica	Flauwvallen
Benzodiazepinederivaten	Flauwvallen
SSRI's	Flauwvallen
Digoxine	Flauwvallen
Nitraten	Flauwvallen
Thiazide diuretica en verwante	Flauwvallen
Kaliumsparende diuretica (exclusief aldosteron antagonisten)	Hypokaliëmie
Penicillines met breed spectrum	Anafylactische reactie/shock
Kaliumsparende diuretica (exclusief aldosteron antagonisten)	Flauwvallen
selectieve beta-blokkers	Flauwvallen
Alfa-en beta-blokkers	Flauwvallen
Dihydropyridine derivaten	Flauwvallen
Anti-aritmische middelen klasse III	Flauwvallen
Alfa-blokkers	Flauwvallen
Lisdiuretica	Flauwvallen
Aldosteron antagonisten	Flauwvallen
Niet-selectieve beta-blokkers excl sotalol	Flauwvallen
RAS-remmers	Flauwvallen
Anti-psychotica	Flauwvallen
Tricyclische anti-depressiva	Flauwvallen
Glucocorticoiden	Te weinig bloedplaatjes
Anti-metaboliëten	Diarree veroorzaakt door een toxine
Niet-selectieve NSAIDs	Ontsteking/perforatie van darmen
Motiliteitsremmende middelen	Opvlamming van ziekte van Crohn/colitis ulcerosa
Selectieve immunosuppressiva	Urineweg infectie
Anti-metaboliëten	Urineweg infectie
Methotrexaat	Urineweg infectie
Azathioprine	Urineweg infectie
Selectieve beta-blokkers	Ontsteking van bloedvaten
Alkylerende middelen	Ontsteking van bloedvaten
Methotrexaat	Ontsteking van bloedvaten

Vragen over specifieke ATC codes en/of ICD-9-CM codes kunnen worden voorgelegd aan Prof.dr. P.A.G.M. De Smet ([pdesmet@knmp.nl](mailto:pdesmet@knmp.nl))

NAAM GENEESMIDDEL(GROEP)	NAAM 'EVENT'
Niet-selectieve NSAID's	Buikpijn
Bisfosfonaten	Longontsteking
Alfa-en beta-blokkers	Hartfalen
RAS-remmers	Hypoglycemie
Penicillines met breed spectrum	Diarree
Orale coumarinen	Bloedplassen
Penicillines met breed spectrum	Hypovolemie/dehydratie
Parasympatholytica	ileus/verstopping
Antacida	Obstipatie/verstopping
Urologische spasmolytica	Urineweg infectie
Parasympatholytica	Obstipatie
Benzodiazepinederivaten	Flauwvallen
Dihydropyridine derivaten	Hartfalen
Thyreomimetica	Boezemfibrilleren
Niet-selectieve beta-blokkers excl sotalol	Hartfalen
Opioiden	COPD
SSRI's	Buikpijn
RAS-remmers	Ventrikelfibrilleren/hartstilstand
PPI	Pathologische fractuur
RAS-remmers	Draaiduizeligheid
Trombocytenaggregatieremmer	Bloedplassen
Alfa-blokkers	Boezemfibrilleren
Dihydropyridine derivaten	TIA
Benzodiazepinederivaten	Delier/dementie/cognitieve stoornissen
Benzodiazepinederivaten	Pathologische fractuur
Thiazolidinedionen	Pijn op de borst
selectieve beta-blokkers	Draaiduizeligheid
Inhalatie parasympatholytica	ileus/verstopping
Osmotisch werkende laxantia	Hypovolemia/dehydratie
Inhalatie parasympatholytica	Obstipatie
Bisfosfonaten	Signalen van een maag-darm bloeding
Dihydropyridine derivaten	Draaiduizeligheid
RAS-remmers	Shock
Osmotisch werkende laxantia	Acuut nierfalen/nierinsufficiëntie
Ijzerpreperaten	ileus/verstopping
Co-trimoxazol	Hypovolemie/dehydratie
Alfa-blokkers	Acuut hartinfarct

(Vervolg)

NAAM GENEESMIDDEL(GROEP)	NAAM 'EVENT'
Bisfosfonaten	Chronisch bloedverlies/anemie/ ijzerdeficiëntie
Ijzerpreperaten	Obstipatie/verstopping
Nitraten	Shock
Thiazolidinedionen	Acuut hartinfarct
Bisfosfonaten	Bloedarmoede, niet gespecificeerd
Verapamil	Obstipatie/verstopping
Anti-oestrogenen	Laag energetische fractuur
Osmotisch werkende laxantia	Shock
Verapamil	Geleidingsstoornis in het hart
Dihydropyridine derivaten	Maagbloeding
Thyreostatica	Hypothyroïdie

**Chameleon**  
 Version : 3.2.0018  
 Author : S.M.T.H. Meesterfeld  
 Group / User : MWS / Immozeveld  
 Data entry method : Jansel 1.0.0011

Patients  
 Upload  
 Export  
 Download  
 Logout

**Erasmus MC**  
 Universitair Ziekenhuis Rotterdam

**Medication Profile**

Group	Medication	02/07/2004	11/08/2004	31/08/2004	22/09/2004	08/10/2004	14/10/2004	20/10/2004	28/11/2004	15/12/2004	16/01/2005	30/01/2005	02/02/2005	09/02/2005	17/02/2005	29/02/2005	01/06/2005	03/06/2005
'HIGH-CEILING' DIURETICA	FUROSEMIDE																	
NS-NSAID	IBUPROFEN																	
OSMOTISCH WERKENDE LAXANTIA	MACROGOL, COMBINATIEPREPARATEN																	
PROTONPOMPREMERS	PANTOPRAZOL																	
SELECTIEVE BETA-BLOKKERS	METOPROLOL																	
	ANTIBIOTICA MET ANDERE MIDDELEN																	
	CARBASALAATCALCIUM																	
	FOSINOPRIL																	
	FUSIDINEZUUR																	
	HYDROCORTISON MET OVERIGE MIDDELEN																	
Overig	HYDROKINIENE																	

**Validation Opnames door geneesmiddelen**

Patient: ID : 95990705051000007281000\_22810 (0705051000007281000\_2281)

Event : ID : 95990705051000007281000\_22811  
 Type: Opnames door geneesmiddelen (OPNAMES1)  
 Date: 03-05-2005

Leeftijd bij opname: 92  
 Event beoordeling:

Soort co-morbiditeit

C001 Hypertensie  
 C002 ACS/UA/AP/MI  
 C003 Hartfalen  
 C004 Atrium fibrilleren (AF)  
 C005 Ritmestoornissen (ex AF)  
 C006 Kleefprothese  
 C007 Embolie (long/DVT)  
 C008 TIA/CVA  
 C009 Hyperlipidemie  
 C010 Diabetes  
 C011 Bovenste gastrointestinale gebeurtenis  
 C012 Onderste gastrointestinale gebeurtenis

C017 Leverschade  
 C018 Astma  
 C019 COPD  
 C020 Ziekte van Parkinson  
 C021 Dementie  
 C022 Depressie  
 C023 Manie Depressief  
 C024 Schizofrenie  
 C025 Immobiel  
 C026 Epilepsie  
 C027 Infectie  
 C028 Fragiele vaten

0705051000007281000-2281  
 CAR

Betreft:

Geschte collega,  
 Bovengenoemde patiënte verblijf van 03-05-2005 t/m 06-05-2005 op de afdeling cardiologie.

**Reden van opname**  
 Asthma cardiale

**Cardiale voorgeschiedenis**  
 blaas

Done

**Chameleon**  
 Version : 3.2.0018  
 Author : S.M.T.H. Meesterfeld  
 Group / User : MWS / Immozeveld  
 Data entry method : Jansel 1.0.0011

Patients  
 Upload  
 Export  
 Download  
 Logout

**Erasmus MC**  
 Universitair Ziekenhuis Rotterdam

**Medication Profile**

Group	Medication	02/07/2004	11/08/2004	31/08/2004	22/09/2004	08/10/2004	14/10/2004	20/10/2004	28/11/2004	15/12/2004	16/01/2005	30/01/2005	02/02/2005	09/02/2005	17/02/2005	29/02/2005	01/06/2005	03/06/2005
'HIGH-CEILING' DIURETICA	FUROSEMIDE																	
NS-NSAID	IBUPROFEN																	
OSMOTISCH WERKENDE LAXANTIA	MACROGOL, COMBINATIEPREPARATEN																	
PROTONPOMPREMERS	PANTOPRAZOL																	
SELECTIEVE BETA-BLOKKERS	METOPROLOL																	
	ANTIBIOTICA MET ANDERE MIDDELEN																	
	CARBASALAATCALCIUM																	
	FOSINOPRIL																	
	FUSIDINEZUUR																	
	HYDROCORTISON MET OVERIGE MIDDELEN																	
Overig	HYDROKINIENE																	

**Causaliteit**

Brief te summier voor goede causaliteitsbeoordeling

Klinisch verschijnsel (KV) 
 Verklarende condities 
 Tijdsrelatie

**Resultaat Causaliteit** Mogelijke bijwerking

**Vermijdbaarheid**

Was there a history of allergy or previous reactions to the drug?

Was the drug involved inappropriate for patient's clinical condition?

Was the dose, route, or frequency of administration inappropriate for the patient's age, weight or disease state?

Heeft er een afleverfout plaatsgevonden?

Heeft er een toedienfout plaatsgevonden?

**Resultaat Vermijdbaarheid** Zeker vermijdbaar

Opmerkingen + andere gerelateerde geneesmiddelen

0705051000007281000-2281  
 CAR

Betreft:

Geschte collega,  
 Bovengenoemde patiënte verblijf van 03-05-2005 t/m 06-05-2005 op de afdeling cardiologie.

**Reden van opname**  
 Asthma cardiale

**Cardiale voorgeschiedenis**  
 blaas

Done

## APPENDIX 7 AANGEPAST ALGORITME VAN KRAMER ET AL. (1979)

Het causaal verband tussen verdacht geneesmiddel en de uitkomst, die tot opname heeft geleid, wordt vastgesteld met behulp van de eerste drie assen uit het algoritme van Kramer et al.<sup>12</sup>

Deze drie assen stellen de volgende vragen:

1. Is het klinisch veranderd beeld een bekende bijwerking van het betreffende geneesmiddel?  
(mogelijke scores: -1, 0, +1)

2. Zijn er andere oorzaken die het klinisch veranderd beeld kunnen verklaren?

(mogelijke scores: -1, 0, +1, +2)

3. Past de tijdsrelatie bij de betreffende bijwerking en het geneesmiddel?

(mogelijke scores: -2, 0, +1)

Algoritme voor beoordeling van de causaliteit volgens Kramer:

	+1	0	-1
As 1	Klinisch verschijnsel (KV) is bekend als (bij)werking betreffend middel	KV niet goed bekend of nieuw middel (<5 jaar geregistreerd in EU)	KV niet bekend als (bij)werking van goed bekend middel (>5 jaar geregistreerd in EU)
As 2	a) Geen goede alternatieve verklarende conditie: +2 ipv +1  b) Onverklaarde exacerbatie of terugkomen onderliggende conditie: wel score +1	Andere verklarende condities zijn aanwezig, maar niet waarschijnlijk	Waarschijnlijk andere verklarende condities
As 3	Tijdsrelatie als verwacht voor dit KV-middel paar	Tijdsrelatie is onduidelijk	Tijdsrelatie niet passend bij middel-KV-paar:-2

Score < 0: Onwaarschijnlijke bijwerking

Score 0 t/m 3: Mogelijke bijwerking

Score +4: Waarschijnlijke bijwerking

De subscores van de drie assen worden opgeteld tot een totaalscore, die de volgende klassen

kent:

- Waarschijnlijk causaal verband: totaalscore +4
- Mogelijk causaal verband: totaalscore 0 t/m 3
- Onwaarschijnlijk causaal verband: totaalscore -4 t/m -1

-





Indien er een mogelijk of waarschijnlijk causaal verband is, dan moet de vermijdbaarheid bepaald worden. Indien causaal verband onwaarschijnlijk is, dan hoeft er geen vermijdbaarheid bepaald te worden.

Voor de beoordeling van de vermijdbaarheid wordt, net als bij de HARM studie, een gemodificeerd algoritme van Schumock et al. gebruikt. Het algoritme van Schumock bepaalt of er sprake is van een voorschrijffout<sup>13</sup>.

Gemodificeerd algoritme van Schumock:

<p>Sectie A</p> <p>Indien één of meerdere van de volgende vragen met “ja”beantwoordt wordt, dan impliceert dat een ADR ‘zeker’ vermijdbaar was:</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Was there a history of allergy or previous reactions to the drug?</li> <li>2. Was the drug involved inappropriate for patient’s clinical condition?</li> <li>3. Was the dose, route, or frequency of administration inappropriate for the patient’s age, weight or disease state?</li> <li>4. Heeft er een afleverfout plaatsgevonden? (Toegevoegd)</li> <li>5. Heeft er een toedienfout plaatsgevonden? (Toegevoegd)</li> </ol> <p>Als de antwoorden op al de 5 vragen hierboven negatief was, dan verder gaan met sectie B</p>
<p>Sectie B</p> <p>Indien één of meerdere van de onderstaande vragen met “ja”beantwoordt wordt, dan was de ADR “waarschijnlijk vermijdbaar”.</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Was required therapeutic drug monitoring or other necessary laboratory test not performed?</li> <li>2. Was a documented drug interaction involved in the ADR?</li> <li>3. Was poor compliance involved in the ADR?</li> <li>4. Was a preventative measure not administered to the patient?</li> <li>5. If a preventive measure was administered, was it adequate and/or inappropriate? Answer ‘no’ if this question is not applicable</li> </ol> <p>If answers are all negative to the above, then proceed to section C.</p>
<p>Sectie C</p> <p>The ADR is not preventable</p>

Een van de twee derde beoordelaars (PDS) die ca. 700 casus heeft gescoord die voor een derde beoordeling in aanmerking kwamen heeft aantekeningen gemaakt telkens wanneer de strikte toepassing van het algoritme Schumock en Thornton tot de uitslag “niet vermijdbaar” leidde terwijl gezien de beschikbare informatie beslist niet kon worden uitgesloten dat er toch sprake was van mogelijke vermijdbaarheid. Een nadere analyse van deze casus (met concrete voorbeelden) wordt gegeven in onderstaande Tabel. Uit deze Tabel blijkt met welke maatregelen kan voorkómen dat deze mogelijk vermijdbare casus onnodig als niet vermijdbaar worden beoordeeld:

- Onvolledige/onjuiste triggers: volledige weergave van het aantal triggers per ziekenhuisopname
- Aspecten die niet expliciet aan bod komen in het algoritme van Schumock en Thornton: uitbreiding van het oorspronkelijke algoritme met gerichte vragen over de ontbrekende aspecten.
- Informatie niet toereikend: uitbreiding van de thans gebruikte bronnen (ontslagbrief en medicatiehistorie in de openbaar apotheek) met huisartsgegevens over onderliggende aandoeningen en laboratoriumuitslagen voorafgaand aan de opname. Zulke huisartsgegevens komen in toenemende mate in de Pharmo database beschikbaar.

In de vierde kolom van de Tabel is cumulatief aangegeven tot welk niveau het percentage mogelijke vermijdbaarheid zou kunnen toenemen wanneer de voorgestelde maatregelen ertoe zouden leiden dat de desbetreffende casus wel als mogelijk vermijdbaar zouden zijn gescoord.

Deze percentages zijn uitsluitend bedoeld als een grove oriëntatie. Enerzijds zou het aantal mogelijke vermijdbare casus nog verder kunnen stijgen (bijv. indien de voorgestelde correcties in gelijke mate zouden gelden voor de 500 lastig te beoordelen casus van de andere 3e beoordelaar). Anderzijds zou het beschikken van toereikende informatie ook kunnen betekenen dat een aantal casus toch als niet vermijdbaar wordt beoordeeld (bijv wanneer er een harde indicatie bestaat voor dubbele ontstolling).

Tabel. Nadere analyse van 97 casus waarin de strikte toepassing van het Schumock and Thornton algoritme op de gegenereerde triggers tot de uitslag "niet vermijdbaar" leidde terwijl op grond van de beschikbare informatie beslist niet kon worden uitgesloten dat er toch sprake was van mogelijke vermijdbaarheid			
Aantal Casus (percentage)	Analyse	Concrete Voorbeelden	Cumulatieve Extrapolatie
Onvolledige/onjuiste triggers			
21 (21%)		Deze casus werd getriggerd voor acuut nierfalen plus quinapril en Movicolon®. De koppeling met dit laatste middel is onduidelijk, terwijl de trigger niet vermeldt dat tevens HCT betrokken kan zijn geweest. Uit de ontslagbrief valt niet op te maken of er voor opname wel of niet goed is gemonitord	22%
Aspecten die niet expliciet aan bod komen in het algoritme van Schumock en Thornton <sup>13</sup>			
22 (23%)	Duplicatie van (bij)werking en/of lange therapieduur (al dan niet in combinatie met het ontbreken van een geriatrische dosis)	72-jarige patiënt met verhoogd valrisico vanwege Parkinson die bovendien al eens eerder een botbreuk had opgelopen werd toch behandeld met zes verschillende middelen die sedatie en/of duizeligheid als bijwerking kunnen geven (levodopa/carbidopa, pramipexol, ropinirol, amantadine, entecapon, oxybutynine).	24%
11 (12%)	Eerdere ontregelingen en voorafgaande symptomen	Anemie tijdens gebruik van vitamine K antagonist (waarvoor harde indicatie bestond). Uit medicatie-historie blijkt dat vitamine K in het verleden regelmatig moest worden ingezet.	25%
Informatie niet toereikend			
21 (21.5%)	Onduidelijk of de geneesmiddelkeuze wel adequaat is geweest (incl. voldoende aandacht voor voorzorgen en correcte doserings-hoogte)	Patiënt overleed aan een intracranieële bloeding tijdens het gebruik van ASA plus clopidogrel. Uit beschikbare informatie blijkt niet of deze combinatie wel of niet een correcte indicatie had.	27%
19 (19.5%)	Onduidelijk of de monitoring en/of begeleiding (incl. voorlichting) wel adequaat zijn geweest	Doorgeschoten INR tijdens fenprocoumon gebruik zonder enige informatie over onderliggende oorzaak en de mate van monitoring	29%
3 (3%)	Overige		29%
97 (100%)	Totaal		29%





## APPENDIX 10 ADHERENTIE AAN RICHTLIJNEN BIJ HET VOORSCHRIJVEN VAN (DRIE)DUBBELE ANTISTOLLING

Samenvatting van Warlé-van Herwaarden MF, Roukens M, Pop GAM, Lamfers EJP, De Smet PAGM, Kramers C. Adherence to guidelines for the prescribing of double and triple combinations of antithrombotic agents. *Eur J Prev Cardiol.* 2012 Jun 8 [Epub ahead of print] (deze studie werd uitgevoerd buiten het door VWS gesubsidieerde onderzoeksproject)

**Achtergrond:** Voor bepaalde indicaties zijn dubbele en driedubbele therapieën met een oraal anticoagulans (OAC), clopidogrel en/of acetylsalicylzuur (ASA) effectiever in het voorkómen van cardiovasculaire complicaties dan één van deze middelen afzonderlijk. Het gebruik van deze combinaties verhoogt evenwel het risico op ernstige bloedingen. Daarom is adherentie aan richtlijnen van groot belang wanneer deze hoog-risico combinaties worden voorgeschreven.

**Doelstelling:** In deze studie is onderzocht in welke mate het voorschrijven van dubbele en driedubbele antitrombotische behandelingen in overeenstemming was met vigerende richtlijnen. Bovendien werd onderzocht of de hiermee behandelde patiënten tevens maagbescherming (in de vorm van een protonpompremmer of H<sub>2</sub> receptor antagonist) kregen en welke waarde de betrokken cardiologen toekenden aan vigerende richtlijnen bij het voorschrijven van antitrombotische combinaties.

**Methoden:** Een retrospectieve analyse van 238 patiënten die waren behandeld met een combinatie van een OAC, ASA en/of clopidogrel tussen Januari 2006 en December 2009. Indicatie(s), behandelduur van de combinatietherapie, aanwezigheid van risicoverhogende en risicoverminderende co-medicatie(s) alsook relevante co-morbiditeit werden nagezocht in de patiëntenrecords van het ziekenhuis en de openbaar apotheek. De attitude van de cardiologen t.a.v. antitrombotische combinaties en hun zelfgerapporteerde adherentie aan richtlijnen werden bepaald m.b.v. een korte enquête.

**Resultaten:** 22 (14%) van de 146 patiënten op ASA plus clopidogrel en 18 (22%) van de 82 patiënten op een OAC plus ASA hadden geen harde, op een richtlijn gebaseerd indicatie voor de combinatietherapie. Bij 77 (32%) van de 238 patiënten op een antitrombotische combinatietherapie werden bijkomende risicofactoren voor een ernstige gastrointestinale event gezien en 43 (56%) of van deze hoog-risicopatiënten kreeg geen adequate maagbescherming. Van de 60 aangeschreven cardiologen respondeerden er 19 (32%) op de enquête; 17 (90%) resp. 13 (68%) van hen gaven aan dat een strikte indicatie belangrijk of zeer belangrijk is wanneer een combinatie van ASA met clopidogrel of ASA met een OAC wordt gestart.

**Conclusies:** Er is nog ruimte om te bevorderen dat het voorschrijven van antitrombotische combinaties wordt gebaseerd op richtlijnen en om te bevorderen dat de patiënten op deze hoog-risicocombinaties goede maagbescherming krijgen.

## APPENDIX 11 ADHERENTIE AAN DE LABORATORIUM MONITORING VAN STARTENDE GEBRUIKERS VAN RAS-REMMERS

Samenvatting van: Bootsma JE, Warlé-van Herwaarden MF, Verbeek AL, Füssenich P, De Smet PAGM, Olde Rikkert MG, Kramers C. Adherence to biochemical monitoring recommendations in patients starting with renin angiotensin system inhibitors: a retrospective cohort study in the Netherlands. *Drug Saf* 2011;34:605-14 (deze studie werd uitgevoerd buiten het door VWS gesubsidieerde onderzoeksproject)

Achtergrond: Renin angiotensin system (RAS) remmers zijn regelmatig betrokken bij ernstige geneesmiddel-gerelateerde *events*. Deze *events* treden hoofzakelijk op bij hoog-risicopatiënten en ontstaan vaak binnen de eerste dagen na het starten van de behandeling. Om deze reden bevelen richtlijnen aan om startende gebruikers van RAS-remmers binnen drie weken na de start van de therapie te controleren op creatinine en kalium waarden.

Doelstelling: Deze studie had tot doel om te onderzoeken in welke mate creatinine en kalium waarden worden bepaald direct na de start van een behandeling met een RAS-remmer bij patiënten met verschillende risicoprofielen. Tevens werd de attitude van de betrokken voorschrijvers t.a.v. deze monitoring bestudeerd.

Methoden: Een retrospectieve analyse van 202 patiënten die in 2006 startten met een RAS-remmer en woonachtig waren in Groesbeek. Gemeten werd in welke mate hun serum creatinine en kalium werden bepaald binnen 3 weken na de start van de therapie. Bovendien werden de intenties en attitude t.a.v. deze monitoring d.m.v. een korte enquête gemeten bij 68 huisartsen en medisch specialisten.

Resultaten: Serum creatinine en kalium werden na de start van de behandeling bij resp. 34% en 28% van de patiënten gemeten. Bij 29% van alle patiënten waren twee of meer bijkomende risicofactoren voor het verslechteren van de nierfunctie aanwezig. Bij deze hoog-risico patiënten werd de creatinine significant minder vaak gemeten dan bij laag-risico patiënten (22% vs 39%). In tegenstelling tot deze bevindingen, gaven de voorschrijvende artsen te kennen dat zij het serum creatinine bij 85% van hun patiënten binnen 2 weken na de start van de behandeling lieten bepalen. De meeste voorschrijvers (88%) achtten deze monitoring belangrijk tot zeer belangrijk.

Conclusies: Ondanks goede intenties van de voorschrijvers, is de adherentie aan de aanbeveling om creatinine en kalium bepalingen te laten uitvoeren bij startende gebruikers van een RAS-remmer laag. Bovendien werd de creatinine bepaling significant minder vaak uitgevoerd bij hoog-risicopatiënten dan bij laag-risicopatiënten.

Van november tot en met januari 2011 is een korte internetenquête opengesteld voor openbaar apothekers en andere extramuraal praktiserende apothekers (zoals apothekers werkzaam in een poliklinische apotheek). Deze zijn hierop door de Koninklijke Nederlandse Maatschappij ter bevordering der Pharmacie (KNMP) geattendeerd via KNMP e-mails en de KNMP-website. In januari zijn de verschillende openbare apotheken nog eens benadert via hun keten/formule waar ze toe behoren of NAPCO (De Nederlandse Apotheek Coöperatie).

Het merendeel van de respondenten (97/121 = 80%) was werkzaam in de openbaar farmacie. Helaas was het aantal reagerende openbaar apothekers een zeer geringe fractie (3.4%) van de 2.858 behorend en tweede apothekers die in 2010 in de openbaar farmacie werkzaam waren<sup>33</sup>.

Bijgevolg bieden onderstaande resultaten hooguit enige indicatie en mogen zij niet als representatief voor de Nederlandse openbaar farmacie worden beschouwd.

No	Vraag	Antwoorden	Alle Apothekers (n=111-121) *	Openbaar apothekers (n=92-97) *
1	Bent u bekend met de aanbeveling om maagbescherming toe te voegen bij gebruikers van een klassieke NSAID die 70 jaar of ouder zijn?	ja	100%	100%
2	Geeft uw huidige AIS (Apotheek Informatie Systeem) deze waarschuwing?	ja	48%	56%
		Nee	40%	44%
3	Na een update van uw medicatiebewakingsprogrammatuur doet uw AIS deze aanbeveling om maagbescherming toe te voegen, wanneer u een klassieke NSAID herhaalt voor mw X met als reden dat deze mevrouw ouder is dan 70 jaar. In hoeverre volgt u deze aanbeveling op?	(bijna) altijd	82%	86%
		meestal	14%	10%
		soms	3%	3%
		alleen voor bepaalde patiënten	1%	1%
4	Indien u maagbescherming wil toevoegen, voor welke maagbeschermer kiest u dan?	PPI in lage dosering	2,9%	3,6%
		PPI in gemiddelde dosering	90,8%	88,6%
		PPI in hoge dosering	4,6%	5,7%
		PPI in gemiddelde dosering of H2AR in hoge dosering	1,7%	2%



(Vervolg)

No	Vraag	Antwoorden	Alle Apothekers (n=111-121) *	Openbaar apothekers (n=92-97) *
5	Indien u openbare apotheker bent, heft u over het toevoegen van maagprotectie afspraken met de huisartsen gemaakt?	Nee, er zijn geen afspraken	-	4,1%
		Artsen worden voor het afleveren van het recept geïnformeerd	-	38,6%
		Artsen worden achteraf geïnformeerd	-	30,9%
		Artsen worden niet meer geïnformeerd	-	26,3%
6	Bent u bekend met de aanbeveling om maagbescherming toe te voegen bij gebruikers van acetylsalicylzuur 80 mg die 80 jaar of ouder zijn?	Ja	78,9%	79,4%
		Nee	21,1%	20,6%
7	Geeft uw huidige AIS programmateur deze waarschuwing?	Ja	32,7%	34,4%
		Nee	67,3%	65,6%
8	Na een update van uw medicatiebewakingsprogrammatuur doet uw AIS deze aanbeveling om maagbescherming toe te voegen, wanneer u acetylsalicylzuur 80mg herhaalt voor mevrouw X met als reden dat deze mevrouw ouder is dan 80 jaar. In hoeverre volgt u deze aanbeveling op?	In alle gevallen	24,8%	30,9%
		Bij de meeste patiënten wel maar sommige niet	29,2%	35,1%
		Bij de meeste patiënten niet, maar bij sommige wel.	14,6%	16,5%
		In geen enkel geval	2,2%	3,1%
		Anders	29,2%	14,4%

No	Vraag	Antwoorden	Alle Apothekers (n=111-121) *	Openbaar apothekers (n=92-97) *
9	Indien u een maagbeschermer wil toevoegen, voor welke kiest u dan?	PPI in lage dosering	5,8%	6,8%
		PPI in gemiddelde dosering	89,2%	87,3%
		PPI in hoge dosering	4,0%	4,7%
		PPI in gemiddelde dosering of H2AR in hoge dosering	1,8%	2,1%

No	Vraag	Antwoorden	Alle Apothekers (n=111-121) *	Openbaar apothekers (n=92-97) *
10	Indien u openbare apotheker bent, heeft u over het toevoegen van maagprotectie dan afspraken met de huisarts gemaakt?	Nee, er zijn geen afspraken	-	17,5%
		Artsen worden voor het afleveren van het recept geïnformeerd	-	49,5%
		Artsen worden achteraf geïnformeerd	-	15,4%
		Artsen worden niet meer geïnformeerd	-	16,5%
11	Heeft u toegang tot lab-waarden	Nee, we hebben geen inzicht	25,9%	28,4%
		We hebben structureel inzicht	52,2%	47,3%
		We hebben incidenteel inzicht	21,8%	24,2%
12	Indien u toegang tot lab-waarden heeft, van wie krijgt u deze dan?	(Deel van) naburige huisartsen	-	67,0%
		Rechtstreeks via het huisartsenlab	-	14,4%
		(Deel van) naburige ziekenhuizen	-	18,6%
		Niet ingevuld	-	24,7%
13	Indien u geen of onvoldoende inzicht heeft in lab-waarden, wat is hiervoor dan de reden?	Geen koppeling tussen apothekers en huisartsen		5,8%
		Geen automatische toegang tot lab-waarden van specialisten		5,8%
		Geen afspraken		5,1%
		Geen toestemming van de huisarts/huisarts weigert dit structureel aan te leveren		4,4%
		Privacy		2,2%
		Geen toegang tot het laboratorium		0,7%
		Geen mogelijkheden om het in het apothekers systeem structureel op te slaan		0,7%
		Niet ingevuld		73,7%

(Vervolg)

No	Vraag	Antwoorden	Alle Apothekers (n=111-121) *	Openbaar apothekers (n=92-97) *
14	Bent u bekend met het HARM-Wrestling rapport	Ja, ik weet van het bestaan af en ken de inhoud helemaal	35,1%	37,1%
		Ja, ik weet van het bestaan af en ken de inhoud gedeeltelijk	62,2%	59,8%
		Ja, ik weet van het bestaan af maar ken de inhoud niet	2,7%	3,1%
		Nee	0%	0%
15	Wat u weet van het HARM-Wrestling rapport, past u dat in de dagelijkse praktijk toe?	Ja, altijd	23,4%	25,8%
		Ja, ik pas het gedeeltelijk toe	63,1%	59,8%
		Ja, ik pas het soms toe	11,7%	12,4%
		Nee, ik pas het niet toe	1,8%	2,1%
16	Wat is uw geslacht	Vrouw	62,2%	61,9%
		Man	37,8%	38,1%
17	Wat is de gemiddelde leeftijd van de apotheker	Gemiddelde (min-max)	40,4 (25-63)	40,8 (25-63)
18	Wat voor soort apotheker bent u?	Openbare apotheker	89,0%	
		Politheker	2,8%	
		Ziekenhuisapotheker	8,3%	
19	Bent u eigenaar	Ja	-	26,6%
		Nee	-	73,4%
20	Welke functie heeft u?	Beherend	-	68,0%
		Tweede apotheker	-	30,9%
21	Hoeveel patiënten kwamen bij u in 2010 minimaal 1 keer in uw apotheek (berekend over 57 apothekers)	Mediaan	-	8276
22	Hoeveel FTe apothekers zijn er in uw apotheek werkzaam (berekend over 84 apothekers)	Gemiddelde (sd)	-	1,52(0,74)
23	Hoeveel FTe apothekersassistenten zijn er in uw apotheek werkzaam (berekend over 80 apothekers)	Gemiddelde (sd)	-	7,44(3,91)
24	Is uw apotheek aangesloten bij een keten (zoals Escura, Kring, Mediq, Lloyds, Medsen, Thio Pharma) ? (berekend over 86 apothekers)	Ja	-	44,2%
		Nee	-	55,8%
25	Is uw apotheek aangesloten bij een formule (zoals Escura, Kring, Serviceapotheek, Mediq, Medsen)? (berekend over 85 apothekers)	Ja	-	65,9%
		Nee	-	34,1%
26	Is uw apotheek gecertificeerd? (berekend over 83 apothekers)	Ja	-	91,6%
		Nee	-	8,4%

(Vervolg)

No	Vraag	Antwoorden	Alle Apothekers (n=111-121) *	Openbaar apothekers (n=92-97) *
27	Biedt uw apotheek mogelijkheid tot stage lopen? (berekend over 86 apothekers)	Ja, aan farmacie studenten en apothekers in registratiefase	-	45,3%
		Ja, alleen aan farmacie studenten	-	22,1%
		Ja, alleen aan apothekers in registratiefase	-	2,3%
		Nee	-	30,2
28	Wat is de urbanisatiegraad van het verzorgingsgebied van de apotheek? (berekend over 84 apothekers)	Zeer sterk stedelijk	-	16,7%
		Sterk stedelijk	-	27,4%
		Matig stedelijk	-	25,0%
		Weinig stedelijk	-	16,7%
		Niet stedelijk	-	14,3%
29	Wat is het kwaliteitsniveau van het Farmaco Therapie Overleg (FTO) met uw huisartsen? (berekend over 86 apothekers)	Niveau 1: Geen structureel overleg	-	5,4%
		Niveau 2: Relematig overleg zonder duidelijke afspraken	-	13,5%
		Niveau 3: Regelmatig overleg van minimale duur, gezamenlijke voorbereiding, maken van concrete afspraken en werken met prescriptiecijfers.	-	37,8%
		Niveau 4: Idem als de vorige plus het toetsen van afspraken	-	20,7%