

Risicomanagement in de zorgpraktijk van de openbare apotheker

Henk Buurma, Peter de Smet, Antoine Egberts

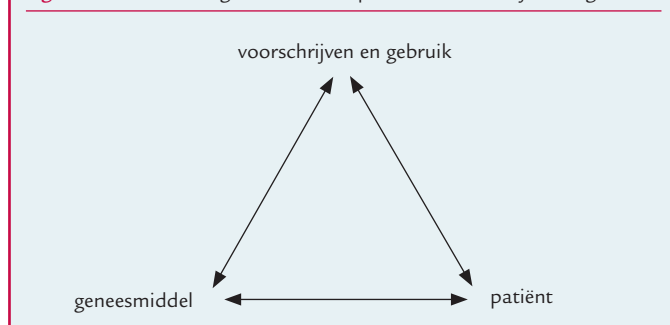
Inleiding

Het 'HARM-onderzoek', een recent multicentrisch, prospectief onderzoek naar geneesmiddelgerelateerde ziekenhuisopnamen in Nederland, laat zien dat een betere balans mogelijk is tussen werkzaamheid en veiligheid van de individuele geneesmiddelen-therapie in de dagelijkse praktijk.¹ In dit onderzoek bleek dat 2,4% van het totaal aantal ziekenhuisopnamen en 5,6% van alle niet-geplande ziekenhuisopnamen gerelateerd was aan geneesmidde-lengebruik. Hiervan was 46% potentieel vermijdbaar. Geëxtrapoleerd naar heel Nederland gaat het om 19.000 gevallen per jaar. Een illustratief voorbeeld van potentieel vermijdbare problemen in Nederland zien we in een recent onderzoek van Van der Linden. Hieruit bleek dat 27% van de geneesmiddelen waarmee men in het ziekenhuis was gestopt vanwege een bijwerking, binnen zes maanden in de huisartsenpraktijk weer werd voorgeschreven.²

De interacties in de driehoek 'geneesmiddel – patiënt – voorschrijven en gebruik' (figuur 1) bepalen de uiteindelijke balans tussen werkzaamheid en veiligheid. De dagelijkse praktijk verschilt van de sterk gecontroleerde *clinical trial*: het handelen van professionals en patiënten blijkt een belangrijke maar nogal onvoorspelbare modulerende invloed te hebben op de intrinsieke risico's van geneesmiddelen.³ Met andere woorden: niet alleen de farmacologische

en moleculaire eigenschappen van het geneesmiddel bepalen de veiligheid en het succes, maar ook de optimale keuze voor en het juiste gebruik door de individuele patiënt.⁴ De vele wetenschappelijke onderzoeken stimuleerden een publiek debat over patiëntveiligheid in het algemeen en medicatiefouten in het bijzonder.^{5,6}

Figuur 1 De driehoek geneesmiddel – patiënt – voorschrijven en gebruik⁴



Risicomanagement in de 'farmacozygketen' is een antwoord op vermijdbare farmacotherapiegerelateerde problemen. Risicomanagement is een integrale en systematische aanpak die we als een Zwitserse kaas kunnen beschrijven: in elke fase van een systeem zitten gaten, maar dankzij een slimme combinatie van barrières

Samenvatting

Buurma H, De Smet PAGM, Egberts ACG. Risicomanagement in de zorgpraktijk van de openbare apotheker. *Huisarts Wet* 2007;50(12):623-7.

Wetenschappelijke onderzoeken leiden regelmatig tot discussies over patiëntveiligheid, in het bijzonder over medicatiefouten. De apotheek is een belangrijke schakel in het risicomanagement van de geneesmiddelenzorg. Enkele jaren geleden was er nog maar weinig bekend over de omvang, aard en effectiviteit van deze positie van de apotheek. Het proefschrift *Clinical risk management in community pharmacy* probeert dit kennishiaat deels te vullen. In dit artikel beschrijven we enkele onderzoeken uit dit proefschrift. We bespreken de aard en omvang van receptwijzigingen in apotheken, en de waarde die we daaraan mogen hechten volgens een uitgebreid panel van deskundigen. Meer specifiek beschrijven we het probleem van de geneesmiddelen-interactie. We gaan in op het aantal en het soort signalen, en de manier waarop apotheken die afhandelen.

De kwaliteit van de contra-indicatiebewaking is afhankelijk van de documentatie van ziekten. Een van de onderzoeken richtte zich op de prevalentie en betrouwbaarheid van ziektedocumen-

tatie in patiëntendossiers in apotheken.

De onderzoeken in dit proefschrift leren ons hoe de openbare apotheek helpt om allerlei soorten farmacotherapiegerelateerde problemen te voorkomen. Bovendien verbeteren ze ons inzicht in de kwaliteit van de farmaceutische zorg. Verder onderzoek is echter gewenst, bijvoorbeeld naar de manier waarop de relatie met de huisarts het risicomanagement in de apotheek beïnvloedt.

SIR Institute for Pharmacy Practice and Policy, Theda Mansholtstraat 5B, 2331 JE Leiden: dr. H. Buurma, directeur, onderzoeker bij UIPS, Divisie Farmacoepidemiologie en Farmacotherapie; Wetenschappelijk Instituut Nederlandse Apothekers (WINap): prof.dr. P.A.G.M. de Smet, onderzoeker, professor UMC St Radboud, Departement Klinische Farmacie; Utrecht Institute for Pharmaceutical Sciences (UIPS), Divisie Farmacoepidemiologie en Farmacotherapie: prof.dr. A.C.G. Egberts, professor, ten tijde van het onderzoek tevens ziekenhuisapotheker bij TweeSteden Ziekenhuis en St Elisabeth Ziekenhuis te Tilburg.

Correspondentie: h.buurma@stevenshof.nl

Mogelijke belangenverstremeling: HB heeft van KNMP/WINap en Stichting Health Base subsidies ontvangen voor onderzoek. PdS en AE hebben van KNMP/WINap subsidie ontvangen voor onderzoek.

slipt er toch niets doorheen. Fouten ontstaan immers niet zozeer door individuele onverantwoordelijkheid, maar door systematische zwakke plekken in het hele systeem van de gezondheidszorg, of meer in het bijzonder van de geneesmiddelenvoorziening.⁷ De apotheek is een schakel in het systeem van risicomangement en dus een barrière in termen van het Zwitsersekaasmodel.⁸

Enkele jaren geleden was er nog maar weinig bekend over de omvang, aard en effectiviteit van interventies in de apotheek. Er is inmiddels niet alleen aandacht voor medicatiebewaking, maar ook voor farmaco-epidemiologische onderzoeken,⁹ bevordering van therapietrouw, bevordering van continuïteit in de zorg, medicatiereviews bij polyfarmaciepatiënten, systematische begeleiding bij eerste, tweede en vervolggiftgaven van geneesmiddelen en zorgdossiervorming.

Het proefschrift *Clinical risk management in community pharmacy* wil een deel van dit kennishiaat opvullen.¹⁰ We beschrijven hier enkele onderzoeken en uitkomsten uit dit proefschrift, waarbij we ons vooral richten op een aantal kengetallen van apotheekinterventies, de kwaliteit van apotheekhandelingen en waar mogelijk de waarde ervan.

Receptwijzigingen

In de dagelijkse praktijk wijzigen openbare apotheken soms medicijnvoorschriften. In een grote steekproef van 141 apotheken is onderzocht bij welke farmacotherapeutische problemen dergelijke wijzigingen voorkomen. De apotheken verzamelden de voorschriften op een door de onderzoekers vastgestelde dag tijdens het eerste kwartaal van 1999. De onderzoekers vergeleken de gewijzigde voorschriften (71,2% van huisarts) met een willekeurige steekproef van niet-gewijzigde voorschriften (81,6% van huisarts). Daarmee stelden zij vast welke patiënt-, geneesmiddel- en voorschrijvergerelateerde factoren de wijzigingen beïnvloedden.¹¹

Van alle voorschriften op de onderzoeksdag bleek 4,3% gewijzigd te zijn, met een gemiddelde van 14,3 wijzigingen per apotheek per dag. Wijzigingen kwamen relatief vaker voor bij voorschriften met 'uitsluitend recept' (=WMG) geneesmiddelen: 4,9%. Dit ging meestal (71,8%) om een min of meer administratieve kwestie, vaak vanwege een onvolledig recept. Bij 22,2% (n = 400) van de wijzigingen ging het echter om voorschriften die zonder de aanpassing mogelijk nadelige klinische consequenties voor de patiënt hadden gehad. In meer dan de helft van de gevallen was de dosering het probleem (13,7% van alle wijzigingen). Andere problemen waren onder meer een verkeerd geneesmiddel (2,5%), geneesmiddeleninteracties (0,8%), contra-indicaties (1,2%), dubbelmedicaties (1,0%), obsoleet geneesmiddel (0,4%) en te langdurig of te kortdurend gebruik (0,3%).

Vergeleken met recepten van de eigen huisarts hadden recepten van andere voorschrijvers meer kans op wijzigingen; voor specialisten was die kans bijvoorbeeld bijna twee keer zo hoog (OR 1,8; 95%-BI 1,6-2,1). Geschreven recepten hadden een drie keer zo hoge kans op wijziging als geprinte recepten (OR 3,3; 95%-BI 2,9-3,8). Het geschreven recept bleek trouwens de sterkste onafhankelijke determinant te zijn (OR 3,3; 95%-BI 2,9-3,8).

Een vervolgonderzoek richtte zich op de betekenis voor de patiënt van de apotheekinterventies die leidden tot een receptwijziging.¹² We gebruikten daarbij een steekproef van 144 gewijzigde voorschriften. Deze steekproef kwam uit de bovengenoemde 400 met een potentieel risicovol probleem. Iedere receptwijziging werd beoordeeld door een panel van 9 of 10 ervaren deskundigen uit 5 groepen professionals: huisartsen, internisten, openbare apothekers, ziekenhuisapothekers en andere medisch-farmaceutische deskundigen, bijvoorbeeld uit het onderwijs of de richtlijnontwikkeling. In de eerste plaats moest men iedere receptwijziging beoordelen als positief, negatief of neutraal voor de behandeling van de patiënt. Vervolgens scoorde men de uitkomst van de apotheekinterventie: minder nadelige effecten, betere werkzaamheid, beide of anders. Tot slot vroegen we naar de impact van de interventie: waarschijnlijkheid en belang van de verbetering van de werkzaamheid vanwege de wijziging en/of de waarschijnlijkheid en ernst van een bijwerking als de apotheek geen actie had ondernomen.

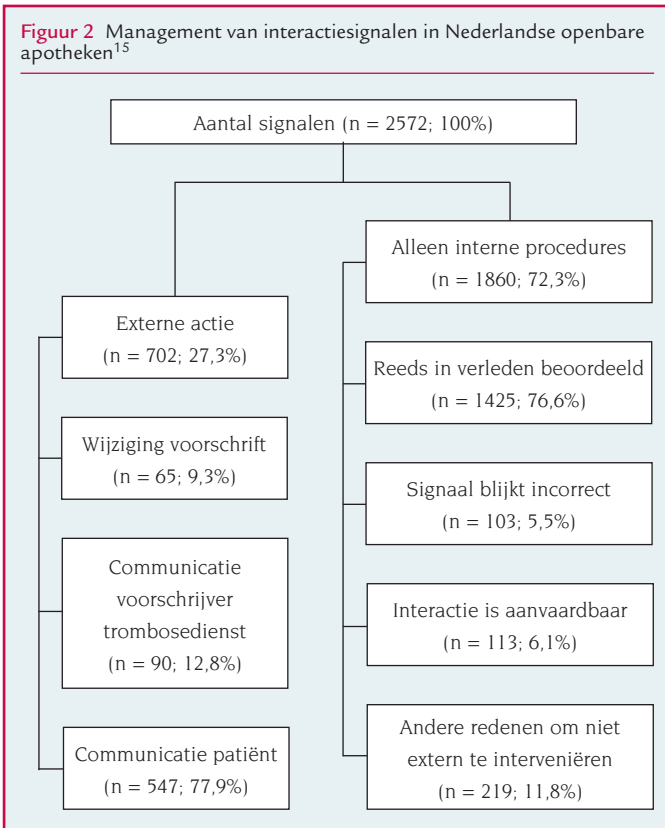
De deskundigen beoordeelden eerst 144 receptwijzigingen, waarna zij 90 nagenoeg unaniem positief beoordeelde interventies verder analyseerden. Dit laatste aantal betekent dat Nederlandse openbare apothekers gemiddeld minstens 1 op de 200 voorschriften (0,5%) in positieve zin wijzigden. Dat is ongeveer 1,6 per apotheek per dag. Bij 49,8% van de beoordelingen door deskundigen stond preventie van bijwerkingen voorop, bij 29,2% meer effectiviteit van de geneesmiddelentherapie en bij 8,6% beide. De beoordeling van de deskundigen van de diverse categorieën van problemen (verkeerd geneesmiddel, verkeerde dosering, geneesmiddeleninteractie, obsoleet geneesmiddel, dubbelmedicatie en gebruiksduur) varieerde sterk. De geschatte impact van 83 interventies (van 90) varieerde flink, maar voor 53% hiervan was de schatting relatief hoog.

Signalering van geneesmiddeleninteracties

Een specifiek farmacotherapiegerelateerd probleem is de interactie tussen geneesmiddelen. Het is aangetoond dat deze interactie kan leiden tot geneesmiddelgerelateerde morbiditeit, inclusief onnodige ziekenhuisopnamen.^{13,14} We onderzochten de omvang en de aard van interactiesignalen in de openbare apotheek en de manier waarop apotheken die afhandelden.¹⁵ In 63 apotheken verzamelde men hierover gegevens, gedurende gemiddeld 2,4 dagen per apotheek (totaal 153 dagen). De apotheken legden ook variabelen vast die te maken hadden met de signalen (betrokken geneesmiddelen, signaal voor het eerst of niet, zelfde of verschillende voorschrijvers), de patiënt (leeftijd, geslacht), en de afhandeling (uitsluitend interne procedure of ook externe actie, zoals communicatie met de patiënt, met de voorschrijver/trombose-dienst of wijziging recept). We classificeerden de interacties naar relevantie (categorie A tot F) en bewijs (categorie 0 tot 4) conform het classificatiesysteem van het WINAp.¹⁶

Gemiddeld zagen de apotheken bijna 17 interactiesignalen per dag, dus bij ongeveer 6% van de (WMG) voorschriften. De 2572 interactiesignalen kwamen voor bij 1891 patiënten, gemiddeld 1,4

Figuur 2 Management van interactiesignalen in Nederlandse openbare apotheken¹⁵



per patiënt (spreiding 1-12). Bij 31,1% ging het om een eerste melding. De 20 meest voorkomende geneesmiddelinteracties zorgden voor bijna 76% van de signalen (alle interactiesignalen die in dit onderzoek zijn gevonden staan met hun frequentie op www.stevenshof.nl). Hart- en vaatmiddelen, NSAID's, orale anticonceptiva en antibiotica waren het meest betrokken, wat overeenkomt met andere onderzoeken.¹⁷ Het merendeel van de interacties is redelijk evidence-based (categorie 3) en veroorzaakt mogelijk matig tot ernstige klachten (categorie C en D). Interacties met mogelijk ernstige klinische gevolgen (categorieën E en F) kwamen minder frequent voor: n = 292 (van 2572), oftewel 0,7% van alle (uitsluitend recept)voorschriften (n = 43.129).

Figuur 2 laat zien hoe apotheken deze signalen afhandelden. We onderscheiden externe acties (receptwijziging of overleg met de voorschrijver of patiënt) van interne procedures (waarbij de apotheek intern onderzoekt of ingrijpen nodig is). Externe acties kwamen het minst voor, namelijk in 27,3% van de gevallen. De belangrijkste externe actie was communicatie met de patiënt. De apotheek adviseerde de patiënt bijvoorbeeld om middelen met een interval van 2 uur in te nemen (19%), om de bloeddruk regelmatig te laten controleren (16%) of om te zorgen voor aanvullende anticonceptie (10%). We zagen ook waarschuwingen voor mogelijke maagproblemen (3%) of verstoring van de menstruele cyclus (3%). Ook adviezen om contact te zoeken met de arts over de invloed van de interactie op de kaliumspiegel (3%) of de trombosediens te waarschuwen (9%) kwamen regelmatig voor. We denken dat niet alle patiënten goed kunnen omgaan met deze laatste soort informatie.¹⁸ Het lijkt beter als de apotheker rechtstreeks contact

opneemt met de voorschrijvende arts danwel de trombosediens. We moeten echter constateren dat apothekers relatief beperkt contact hebben met de voorschrijver bij de afhandeling van interacties, zoals *figuur 2* laat zien. Bovendien vindt een belangrijk deel van de communicatie plaats met de trombosediens.

De interne procedures leidden meestal niet tot externe actie; vaak omdat er in het verleden al een evaluatie bleek te zijn geweest (1425 van 1860; 76%). Overigens volgde op ongeveer 14% van de herhaalde signalen wel een externe actie. We kunnen dit gedeeltelijk verklaren uit het feit dat informatie maanden of zelfs jaren geleden was gegeven. Verminderde effectiviteit van de anticonceptiepil door een interactie is een goed voorbeeld daarvan. Bij 13 van de 15 van dergelijke signalen vonden we herhaalde externe actie. Anderzijds werd slechts 56% van de eerste signalen gevolgd door externe actie. Een deel van de redenen vindt u terug in *figuur 2*. Dat een interactie voor het eerst voorkomt was overigens wel veruit de belangrijkste determinant om tot externe actie over te gaan (OR 7,5; 95%-BI 6,1-9,2).

Het grote aantal signalen dat uiteindelijk niet tot externe actie leidt, is een punt van zorg. Het is bekend dat te veel signalen, zeker van deze signatuur, leidt tot 'door enteren'.¹⁹ Het is belangrijk hier verder onderzoek naar te doen.

Documentatie van ziekten en contra-indicatiebewaking

Een belangrijke randvoorwaarde om signalen voor contra-indicaties te genereren en af te handelen is de documentatie van ziekten en intoleranties in de computer van de apotheek. Het is opvallend hoe weinig onderzoek beschikbaar is over elektronische patiëntendossiers (EPD) in apotheken. Dit in tegenstelling tot huisartsenpraktijken.^{20,21} Wij hebben onderzocht hoe vaak deze vorm van documentatie voorkomt in een specifieke groep van 79 apotheken. Wij verzamelden op één dag in mei 2003 gegevens van iedere geselecteerde patiënt (n = 687) die geneesmiddelen gebruikte.²² Bij 89,4% van deze patiënten was een huisarts als voorschrijver betrokken, zo bleek uit de medicatiehistorie. We onderzochten de kwaliteit van de vastlegging van enkele aandoeningen met parameters als sensitiviteit en positief voorspellende waarde (PVW). Op basis van de medicatie, vastgelegd in de medicatiehistorie van de apotheek, bepaalden we welke ziekte de patiënt had (de gouden standaard) en vergeleken dit met de documentatie in het dossier.

In 57,4% van de patiëntendossiers stond minstens één ziekte en in 7,9% ervan ten minste één intolerantie. In de *tabel* staat hoe vaak ziekten en intoleranties per patiënt in de documentatie zijn weergegeven. Hoe hoger de leeftijd, hoe meer geneesmiddelen iemand gebruikt en hoe hoger de *chronic disease score* (een maat voor de ziektelast), hoe meer kans dat ziekten of intoleranties in het elektronische dossier van de patiënt zijn vermeld.

Bij bepaalde ziekten was er relatief vaak documentatie beschikbaar (sensitiviteit), zoals diabetes (84,7%), astma/COPD (75,9% volgens de enge definitie: de patiënt gebruikt theofylline en/of een combinatie van langwerkende sympathicomimetica en corticosteroiden) en hypothyreoïdie (75%). Andere ziekten waren

slechts beperkt vastgelegd, zoals prostaathyperplasie (55,6%) of zelfs heel beperkt, zoals hartfalen (29,4%). De betrouwbaarheid van de vastgelegde ziekten (PVW) was hoog voor hypothyreoïdie (100%) en diabetes (87,1%).

De sensitiviteit of compleetheid van de apotheekdocumentatie ligt binnen de grenzen van waarden die over Engelse huisartsenpraktijken zijn gepubliceerd, uitgezonderd hartfalen.²³ Afgezien van hypothyreoïdie liggen de waarden voor betrouwbaarheid lager. Dat apotheken vooral intoleranties voor antibiotica (in het bijzonder voor penicillines) vastleggen, klopt met de literatuur over allergische reacties door geneesmiddelen.²⁴ Overigens gaat het bij intolerantiedocumentatie niet alleen om anafylactische reacties, maar ook om bijwerkingen die niet noodzakelijkerwijs leiden tot dezelfde gebeurtenis.

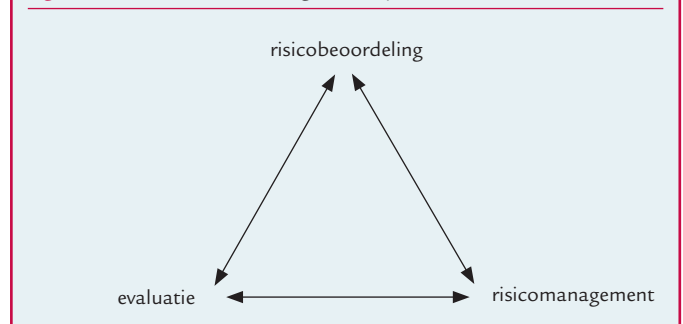
Tabel Prevalentie van ziektedocumentatie en intolerantiedocumentatie per patiënt (n = 687) in Nederlandse openbare apotheken (n = 79)

Categorie	Aantal patiënten (n = 687) met één of meer items*			Spreading van aantal items per patiënt
	absoluut	%	95%-BI	
<i>Ziekte en/of intolerantie</i>	411	59,8	56,1-63,5	0-14
<i>Ziekte</i>	394	57,4	53,6-61,1	0-7
- hypertensie	155	22,6	19,5-25,9	
- astma/COPD	100	14,6	12,0-17,4	
- hypercholesterolemie	76	11,1	8,8-13,7	
- depressie	73	10,6	8,4-13,2	
- angina pectoris	72	10,5	8,3-13,0	
- diabetes 1 and 2	70	10,2	8,0-12,7	
- dyspepsie	47	6,8	5,1-9,0	
- ulcus pepticum	43	6,3	4,6-8,3	
- tachy-arritmie	35	5,1	3,6-7,0	
- reflux oesophagitis	22	3,2	2,0-4,8	
- prostaat hyperplasie	19	2,8	1,7-4,3	
- hypothyreoïdie	18	2,6	1,6-4,1	
- trombose	18	2,6	1,6-4,1	
- epilepsie	14	2,0	1,1-3,4	
- hartfalen	10	1,5	0,7-2,7	
- psoriasis	10	1,5	0,7-2,7	
<i>Intolerantie/allergie</i>	54	7,9	6,0-10,1	0-14
- penicilline	17	2,5	1,5-3,9	
- salicylaten/ NSAID's	12	1,7	0,9-3,0	
- sulfonamiden	7	1,0	0,4-2,1	
- tetracyclinen	7	1,0	0,4-2,1	
- nitrofuranen	5	0,7	0,2-1,7	
- trimethoprim	5	0,7	0,2-1,7	
- tramadol	4	0,6	0,2-1,5	

*In het EPD van alle geselecteerde 687 patiënten vonden we een totaal aantal van 973 ziekte- en intolerantiedocumentaties.

In dit onderzoek stelden we aandoeningen vast op basis van geneesmiddelengebruik. Drie ziekten zijn nagenoeg onlosmakelijk met hun geneesmiddelen verbonden: diabetes, hypothyreoïdie en prostaathyperplasie. Juist deze aandoeningen zijn geschikt als *performance indicator* voor de documentatie van ziekten, wat inmiddels ook is gebeurd.^{25,26} We mogen concluderen dat betere documentatie van aandoeningen de bewaking van contra-indicaties in openbare apotheken kan optimaliseren. Dat is te bereiken door een nauwe samenwerking met artsen, gezamenlijke automatiseringssystemen, vermelding van de reden van voorschrijven en een betere communicatie met gebruikers.

Figuur 3 De 'clinical risk management' cyclus



De rol van de apotheek

Dit proefschrift, met als unieke focus de openbare apotheek in Nederland, maakt duidelijk hoe de apotheek helpt om allerlei soorten farmacotherapiegerelateerde problemen te voorkomen. Bovendien krijgen we meer inzicht in de kwaliteit van de farmaceutische zorg. Hoewel het farmaceutisch praktijkonderzoek groeit, lopen we nog ver achter bij bijvoorbeeld het onderzoek in de huisartsenwereld. Onderzoek zou eigenlijk vanzelfsprekend moeten zijn, omdat we het systeem van risicomanagement ook als een kwaliteitscirkel kunnen zien (figuur 3). Evaluatie is een noodzakelijk onderdeel van kwaliteitsmodellen.

Er zijn mogelijkheden te over om de apotheekpraktijk verder te onderzoeken, zoals de waarde of effectiviteit van nieuwe vormen van zorg die ontstaan op basis van nieuwe kennis, bijvoorbeeld over medicatiegerelateerde ziekenhuisopnames. Een andere belangrijke vraag is welke invloed de relatie met de huisarts/voorschrijver heeft op de kwaliteit van het risicomanagement door de apotheek, zoals bij contra-indicatiebewaking. De kwaliteit van het contact met de voorschrijver bij de afhandeling van geneesmiddeleninteracties is niet onderzocht. Het zou bijvoorbeeld nuttig zijn om de invloed van lokale afspraken met de dokter te kennen. Ook het systeem van risicomanagement van de apotheek zelf (afleverfouten, invloed van de werklust, de veiligheidscultuur) en de variatie tussen apotheekpraktijken (bijvoorbeeld apotheekkarakteristieken als determinant van uitkomsten; kwaliteitsindicatoren; *mystery guest*-onderzoek) zijn interessante onderwerpen voor onderzoek.

Het onderzoek moet echter niet alleen gaan over het risicomanagement in de dagelijkse praktijk, maar ook over de fase daarvoor. Dit terrein heeft in het huisartsgeneeskundig onderzoek al veel aandacht gekregen. Voor de farmacie betekent dit bijvoorbeeld onderzoek naar de ontwikkeling van apotheekrichtlijnen, prioritering van farmacotherapiegerelateerde problemen (bijvoorbeeld: welke medicatiebewakingssignalen nemen we op in het medicatiebewakingssysteem), het proces van implementatie van richtlijnen en het proces van identificatie en beoordeling van risico's dat leidt tot nieuwe interventies in apotheken.²⁷⁻²⁹

Literatuur

1 Van den Bemt P, Egberts A, Leendertse A. Hospital Admissions Related to Medication (HARM). Eindrapport November 2006: Division

Abstract

Buurma H, De Smet PAGM, Egberts ACG. Clinical risk management in community pharmacy. *Huisarts Wet* 2007;50(12):623-7. Scientific studies regularly lead to debate about patient safety, in particular medication errors. Community pharmacy is considered an important player in the risk management of pharmacotherapy. Limited research is available concerning the extent, nature and effectiveness of this position of community pharmacy. The thesis "Clinical risk management in community pharmacy" attempts to partially bridge this gap in knowledge. In this article, we describe several studies from this thesis. We discuss the number and nature of prescription modifications in pharmacies, as well as the value of these modifications according to a robust panel of experts. More specifically, we describe the problem of drug-drug interactions. We consider the number and nature of alerts and how pharmacies manage these alerts. The quality of contraindication monitoring by pharmacists depends on the documentation of diseases in electronic patient records. One of the studies focuses on the prevalence and reliability of disease documentation in patient records in pharmacies. Studies from this thesis inform us about the position of community pharmacy in preventing and managing a wide range of pharmacotherapy-related problems. Moreover, they furnish us with an improved understanding of the quality of pharmaceutical care. Yet, further research is warranted, for example about the influence of the relationship between GPs and pharmacists on risk management in pharmacies.

of Pharmacoepidemiology & Pharmacotherapy. Utrecht Institute for Pharmaceutical Sciences; 2006.

- 2 Van der Linden CM, Kerskes MC, Bijl AM, Maas HA, Egberts AC, Jansen PA. Represcription after adverse drug reaction in the elderly: a descriptive study. *Arch Intern Med* 2006;166:1666-7.
- 3 Andrews E, Gilsenan A, Cook S. Therapeutic risk management interventions: feasibility and effectiveness. *J Am Pharm Assoc (Wash DC)* 2004;44:491-500.
- 4 Egberts ACG, Leufkens HGM. Ongewenste, onbedoelde en suboptimale effecten van geneesmiddelen. In: Timmerman H, Van den Berg Jeths A, redactie. *Volksgezondheid Toekomst Verkenning 2002, Geneesmiddelen nu en in de toekomst*. Houten: Bohn Stafleu van Loghum, 2002;521-33.
- 5 Kohn LT CJ, Donaldson MS, editors. *To err is human. Building a safer health system*. Washington DC: National Academy Press, 1999.
- 6 *A spoonful of sugar*. London: Audit Commission for Local Authorities and the National Health Services in England and Wales, 2001.
- 7 Misson JC. A review of clinical risk management. *J Qual Clin Pract* 2001;21:131-4.
- 8 Guchelaar HJ, Colen HB, Kalmeijer MD, Hudson PT, Teepe-Twiss IM. Medication errors: hospital pharmacist perspective. *Drugs* 2005;65:1735-46.

- 9 De Smet PAGM, Leufkens HGM, Hekster YA, Van Luijn JCF. Farmacoepidemiologische praktijkprogramma's. Voorstel landelijke signalering belangrijke onderwerpen. *Pharm Weekbl.* 1998;133:76-9.
- 10 Buurma H. Clinical risk management in community pharmacy [Proefschrift]. Utrecht: University of Utrecht; 2006.
- 11 Buurma H, De Smet PA, Van den Hoff OP, Egberts AC. Nature, frequency and determinants of prescription modifications in Dutch community pharmacies. *Br J Clin Pharmacol* 2001;52:85-91.
- 12 Buurma H, De Smet PA, Leufkens HG, Egberts AC. Evaluation of the clinical value of pharmacists' modifications of prescription errors. *Br J Clin Pharmacol* 2004;58:503-11.
- 13 Bouvy ML, Heerdink ER, Hoes AW, Leufkens HG. Effects of NSAIDs on the incidence of hospitalisations for renal dysfunction in users of ACE inhibitors. *Drug Saf* 2003;26:983-9.
- 14 Juurlink DN, Mamdani M, Kopp A, Laupacis A, Redelmeier DA. Drug-drug interactions among elderly patients hospitalized for drug toxicity. *JAMA* 2003;289:1652-8.
- 15 Buurma H, De Smet PA, Egberts AC. Clinical risk management in Dutch community pharmacies: the case of drug-drug interactions. *Drug Saf* 2006;29:723-32.
- 16 Van Roon EN, Flikweert S, Le Comte M, Langendijk PN, Kwee-Zuiderwijk WJ, Smits P, et al. Clinical relevance of drug-drug interactions: a structured assessment procedure. *Drug Saf* 2005;28:1131-9.
- 17 Bjerrum L, Andersen M, Petersen G, Kragstrup J. Exposure to potential drug interactions in primary health care. *Scand J Prim Health Care* 2003;21:153-8.
- 18 Schalekamp T, Smit C, Van Geest-Daalderop JHH, De Vries-Goldschmeding H, De Boer A. Discrepancies between medication records of anticoagulation clinics and pharmacy records. *Pharmacoepidemiol Drug Saf* 2006;15:823-8.
- 19 Weingart SN, Toth M, Sands DZ, Aronson MD, Davis RB, Phillips RS. Physicians' decisions to override computerized drug alerts in primary care. *Arch Intern Med* 2003;163:2625-31.
- 20 Hassey A, Gerrett D, Wilson A. A survey of validity and utility of electronic patient records in a general practice. *BMJ* 2001;322:1401-5.
- 21 Thiru K, Hassey A, Sullivan F. Systematic review of scope and quality of electronic patient record data in primary care. *BMJ* 2003;326:1070-2.
- 22 Buurma H, De Smet PA, Kruijtbosch M, Egberts AC. Disease and intolerance documentation in electronic patient records. *Ann Pharmacother* 2005;39:1640-6.
- 23 Jordan K, Porcheret M, Croft P. Quality of morbidity coding in general practice computerized medical records: a systematic review. *Fam Pract* 2004;396-412.
- 24 Abookire SA, Teich JM, Sandige H, Paterno MD, Martin MT, Kuperman GJ. Improving allergy alerting in a computerized physician order entry system. *Proc AMIA Symp* 2000:2-6.
- 25 Morris CJ, Cantrill JA, Hepler CD, Noyce PR. Preventing drug-related morbidity-determining valid indicators. *Int J Qual Health Care* 2002;14:183-98.
- 26 Eerste set prestatie-indicatoren voor apothekers gereed. <http://www.igz.nl/Actueel/persberichten/433891> (geraadpleegd 11 april 2007).
- 27 Grol R, Grimshaw J. From best evidence to best practice: effective implementation of change in patients' care. *Lancet* 2003;362:1225-30.
- 28 Shekelle PG, Woolf SH, Eccles M, Grimshaw J. Clinical guidelines: developing guidelines. *BMJ* 1999;318:593-6.
- 29 Andrews EJ, Redmond HP. A review of clinical guidelines. *Br J Surg* 2004;91:956-64.