

Een nieuwe dimensie in medicatiebegeleiding

Schade die door geneesmiddelen wordt veroorzaakt, is klinisch-chemisch detecteerbaar. De koppeling van de klinische parameters van de patiënt aan zijn medicatiegeschiedenis is gerealiseerd. Waarom wordt daar dan zo weinig gebruik van gemaakt?

Geneesmiddelgerelateerde bijwerkingen kunnen een enorme invloed hebben op het leven van de individuele patiënt en op de gezondheidszorg. Ze leiden tot een langer ziekenhuisverblijf, verdubbelen het risico op overlijden gedurende deze periode en leiden daarnaast tot hogere financiële lasten [1]. Van 5-10% van de ziekenhuisopnamen zijn bijwerkingen de oorzaak [2]. Bijwerkingen worden gezien bij 1-30% van de in het ziekenhuis opgenomen patiënten en komen voor bij 2-6% van alle toedieningen; het werkelijke percentage is afhankelijk van de definitie die men voor een bijwerking gebruikt en van de inspanning waarmee men naar een bijwerking zoekt [3-5].

Geneesmiddelgerelateerde bijwerkingen kunnen oorzakelijk onderscheiden worden in intrinsieke en extrinsieke toxiciteit. De intrinsieke toxiciteit houdt direct verband met de farmacologische werking van het geneesmiddel, de extrinsieke toxiciteit is afhankelijk van de manier waarop men met het geneesmiddel omgaat. Het niet opvolgen van de gebruiksinstructies door specialist, huisarts, apotheker of patiënt kan in sommige gevallen aanleiding geven tot het uit de markt halen van een geneesmiddel. Eind jaren negentig is dit gebeurd bij de bloedsuikerverlager troglitazon, vanwege een aantal meldingen van leverschade bij gebruik. Hoewel er bij de artsen op aan werd gedrongen de patiënten regelmatig door middel van klinisch-chemische bepalingen te testen op een afwijkende leverfunctie, vond deze

aansporing nauwelijks weerklank, met alle gevolgen van dien [6]. Een soortgelijke geschiedenis heeft zich in 2001 voorgedaan bij de cholesterolverlager cerivastatine. Dit middel wordt momenteel in verband gebracht met enkele tientallen gevallen van overlijden. Wellicht was het van de markt halen van cerivastatine onnodig geweest indien de bijsluitertekst beter gevolgd zou zijn en men meer rekening had gehouden met klinisch-chemische uitkomsten, zoals verhoogde creatininekinasespiegels, die een indicatie zijn voor myopathie. Bij tijdige ontdekking kan namelijk meestal worden voorkomen dat myopathie overgaat in een potentieel dodelijke rhabdomyolyse [7]. →

De koppeling tussen geneesmiddelengegevens en klinisch-chemische gegevens kan een belangrijk hulpmiddel zijn bij opsporing van iatrogene schade

Kernpunten

- Er wordt op dit moment nog weinig rekening gehouden met patiëntspecifieke kenmerken als determinant voor farmacotherapeutische uitkomsten.
- De koppeling tussen geneesmiddelengegevens en klinisch-chemische gegevens kan een belangrijk hulpmiddel zijn bij optimalisering van farmacotherapie.
- Belangrijke winstpunten van de koppeling tussen geneesmiddelengegevens en klinisch-chemische gegevens zijn een verbetering van de kwaliteit van leven van de patiënt, een efficiëntere benutting van middelen en andere tijd- en kostenbesparingen.



H.J. Derijks
Student farmacie,
Disciplinegroep Farmaco-
epidemiologie en
Farmacotherapie,
Faculteit Farmaceutische
Wetenschappen, Utrecht



W.P. Oosterhuis
Arts klinische chemie,
Centraal Klinisch
Chemisch en
Hematologisch
Laboratorium, St.
Elisabeth Ziekenhuis,
Tilburg



G.H.P. de Koning
Openbaar apotheker,
Apotheek Venloen, Loon
op Zand; Disciplinegroep
Farmaco-epidemiologie
en Farmacotherapie,
Faculteit Farmaceutische
Wetenschappen,
Utrecht



A.C.G. Egberts
Hoogleraar klinische
farmaco-epidemiologie,
Disciplinegroep Farmaco-
epidemiologie en
Farmacotherapie,
Faculteit Farmaceutische
Wetenschappen, Utrecht;
ziekenhuisapotheker,
Ziekenhuisapothek
Midden-Brabant, Tilburg

In zowel de troglitazoncasus als de affaire rondom cerivastatine werden de problemen verklaard vanuit het geneesmiddel. Het is een stap in de goede richting wanneer men uitgaat van een meer patiëntgerichte benadering en meer aandacht besteedt aan de wijze

*Wellicht was het van de markt
halen van cerivastatine onnodig
geweest indien de bijsluiter tekst beter
gevolgd zou zijn en men meer rekening had
gehouden met klinisch-chemische uitkomsten*

waarop men met het geneesmiddel omgaat. Daarvoor is het noodzakelijk dat er een relatie wordt gelegd tussen het patiëntenprofiel en het geneesmiddelengebruik. Het opmaken van zo'n profiel is geen gemakkelijke taak, maar klinisch-chemische parameters kunnen, zoals blijkt uit de voorbeelden, belangrijke kentekens zijn van allerlei patiëntgerelateerde uitkomsten, waaronder bijwerkingen.

In drie onderzoeken die zijn uitgevoerd in ziekenhuisomgevingen in Jeruzalem (Israël) en Erlangen (Duitsland) heeft men onderzocht in hoeverre de koppeling tussen geneesmiddelengegevens en klinisch-chemische gegevens een hulpmiddel is bij het opsporen van bijwerkingen. Het bleek dat 60-65% van alle geneesmiddelgerelateerde bijwerkingen klinisch-chemisch detecteerbaar was en dat 66-73% hiervan niet door de artsen werd onderkend. De toepassing betekende een minder lange verblijfsduur in het ziekenhuis, besparingen op behandelingskosten van de bijwerking en een verbetering van de kwaliteit van leven voor de patiënt [3, 8, 9].

In de Tilburgse regio wordt op dit moment een model ontwikkeld voor de functionele koppeling van klinisch-chemische parameters met de geneesmiddelen-expositie. De toegevoegde waarde van de koppeling is hier niet beperkt tot het opsporen van bijwerkingen. Er zijn nog diverse andere toepassingen te bedenken waarmee de koppeling een meerwaarde kan opleveren voor de farmacotherapie. De verschillende toepassingen zullen één voor één worden uitgewerkt en toegelicht aan de hand van voorbeelden. Vervolgens wordt een voorstel gedaan voor een praktische implementatie van de koppeling.

Functionele toepassingen van koppeling tussen klinisch-chemische gegevens en geneesmiddelengebruik

OPSPORING VAN IATROGENE SCHADE

Als bijwerkingen tijdig ontdekt worden, kan iatrogene schade veelal beperkt blijven of worden voorkomen. Het opsporen van bijwerkingen is geen gemakkelijke taak. Dit geldt met name voor bijwerkingen van het type B. Deze bijwerkingen zijn dosisonafhankelijk, onvoorspelbaar, vaak ernstig en

Derijks HJ, Oosterhuis WP, De Koning GHP, Egberts ACG. Een nieuwe dimensie in medicatiebegeleiding. Geneesmiddelengebruik gekoppeld aan klinisch-chemische parameters. Pharm Weekbl 2002;137(19):691-696.

Keywords

Adverse effects
Chemistry, clinical
Decision support systems, clinical
Medication surveillance
Prescriptions, drug

Abstract

A new dimension in medication surveillance. Drug utilisation related to clinical chemical parameters
Drug effectiveness and causes of iatrogenic injury frequently are approached as unilateral effects of drugs. At present less attention is given to patient characteristics as an important determinant of pharmacotherapeutic outcomes. To reach a more patient-specific approach, it is necessary to have clinical patient characteristics available. Clinical chemistry measurements are part of these data. They can for example be used as a marker for adverse drug effects, they can be helpful with dosing on the basis of liver and kidney function and furthermore, they can be useful in establishing the clinical relevance of drug interactions. This article describes the linkage between drug exposure data and clinical chemistry measurements as a new dimension in medication surveillance. Besides, a suggestion is made for practical implementation of this linkage.

Correspondentie kan worden gericht aan prof. dr. A.C.G. Egberts, Disciplinegroep Farmaco-epidemiologie en Farmacotherapie, Faculteit Farmaceutische Wetenschappen, Postbus 80.082, 3508 TB Utrecht, e-mail A.C.G.Egberts@pharm.uu.nl.

daarnaast vertaalt de bijwerking zich lang niet altijd in een direct voor de patiënt merkbaar effect [10].

Veel, met name ernstige bijwerkingen zijn klinisch-chemisch detecteerbaar. In het (academisch) Hôpital Rangueil in Toulouse (Frankrijk) zijn in 1997 gedurende één week alle uitkomsten van klinisch-chemische leverfunctietests verzameld en geanalyseerd met behulp van een computer. Uit dit onderzoek werd geconcludeerd dat er op dit moment sprake is van een hoge onderrapportage van geneesmiddelgeïnduceerde bijwerkingen. Er werd gesteld dat abnormale klinisch-chemische uitkomsten een eerste indicatie geven voor een afwijkende lichaamsfunctie en dus een belangrijk hulpmiddel vormen bij het opsporen van iatrogene schade [11].

Voorbeelden in dit kader zijn bloedbeeldbepalingen bij clozapinegebruik (opsporen van agranulocytose) en het doen van creatininekinasebepalingen bij het gebruik van statines (opsporen van myopathie of rabdomyolyse).

PREVENTIE VAN IATROGENE SCHADE

Met preventie van iatrogene schade wordt bedoeld op het voorkómen van de schade die wordt veroorzaakt door geneesmiddelgerelateerde bijwerkingen. Het gaat hier om situaties waarin de klinisch-chemische uitkomst een voorspeller is voor schadelijke geneesmiddelen-effecten.

In 1995 is in het Cook Country Hospital in Chicago (Verenigde Staten) gedurende één jaar onderzoek

gedaan naar de frequentie waarmee kalium werd voorgeschreven bij patiënten met een verhoogde kaliumspiegel. Hoewel de kaliumspiegels van de patiënten bij de artsen bekend waren of konden zijn, bleek dat er met regelmaat onterecht kalium gesuppleerd werd, met het gevaar op schade vanwege een hyperkaliëmie. Uit dit onderzoek werd logischerwijs geconcludeerd dat er een grote behoefte bestaat aan een adequate koppeling van de prescriptiegegevens met de gegevens van het klinisch-chemisch laboratorium waardoor geneesmiddelgeïnduceerde schade als gevolg van geneesmiddelengebruik in de toekomst voorkomen zou kunnen worden [12].

In deze context is het aardig het gebruik van kaliumspiegels bij digoxinetherapie als toepassing te vermelden. De gevoeligheid van het hart voor digoxine wordt namelijk vergroot door een verlaagde kaliumspiegel. Dergelijke intoxicaties kunnen eenvoudig worden vermeden door kaliumspiegels te meten en in geval van een hypokaliëmie kalium te suppleren.

AANPASSING VAN HET DOSERINGSREGIME

Bij het bepalen van een geneesmiddeldosering wordt uit praktisch oogpunt uitgegaan van standaarddoseringen die gebaseerd zijn op populatiegemiddelden. Het gebruik hiervan leidt niet altijd tot een voor de patiënt optimale uitkomst. Variatie in farmacokinetische parameters, als gevolg van bijvoorbeeld afwijkende nier- en/of leverfuncties, kan een aanzienlijke invloed op de effectieve geneesmiddelenconcentraties hebben en om aanpassing van de dosis vragen. Momenteel blijft het voorschrijven van geneesmiddelen in relatie tot de nier- en de leverfunctie beperkt tot enkele specifieke gevallen, terwijl dosisaanpassing in meer situaties wenselijk en zelfs noodzakelijk is. Met behulp van klinisch-chemische gegevens kunnen doses geïndividualiseerd worden gecontroleerd, zodat effectiviteit en veiligheid van de farmacotherapie beter gewaarborgd zijn.

Uit diverse onderzoeken in Amerikaanse ziekenhuizen werd geconcludeerd dat een groot deel van alle bijwerkingen voorkomen had kunnen worden door de dosering van het geneesmiddel aan te passen aan het gewicht en de nierfunctie van de patiënt. Deze

Met behulp van klinisch-chemisch gegevens kunnen doses geïndividualiseerd worden gecontroleerd zodat effectiviteit en veiligheid van farmacotherapie beter gewaarborgd zijn

aanpak resulteerde in efficiënter doseren, minder bijwerkingen en een reductie van de kosten [1, 13, 14]. In het Groot Ziekengasthuis in Den Bosch is in 1999 onderzoek verricht naar de vraag of het zinvol zou zijn het geneesmiddelenstelsel van de apotheek te koppelen aan het automatiseringssysteem van de afdeling klinische chemie, zodat in de toekomst bij doseringscontrole rekening kan worden gehouden met de nierfunctie. Er werd geconcludeerd dat de koppeling kan leiden tot een verbeterde bewaking van het geneesmiddelengebruik en tevens een klinische meerwaarde en financiële besparingen oplevert [15].

RELEVANTIEBEOORDELING BIJ INTERACTIES

De klinische relevantie van een interactie hangt af van de therapeutische breedte van het geneesmiddel en de homeostatische mechanismen van de patiënt die hem in staat stellen bepaalde effecten te compenseren. De acceptatiegraad van verschillende interacties verschilt en wordt bepaald door het doel van de therapie en de ernst van de te behandelen aandoening(en). Interacties zijn dus relatief, ze verschillen van persoon tot persoon en moeten daarom navenant worden beoordeeld.

Als er twee kaliumverhogende middelen (bijvoorbeeld een kaliumsparend diureticum en een ACE-remmer) naast elkaar worden gebruikt, zal het medicatiebewakingssysteem in de openbare →



Figuur 1
Computerscherm met een interactiesignaal betreffende een ACE-remmer in combinatie met een kaliumspaarder

apotheek of de ziekenhuisapotheek waarschuwen voor een verhoogde kans op hyperkaliëmie (figuur 1) [16]. Indien de twee geneesmiddelen desondanks gecombineerd gebruikt worden en de kaliumspiegels binnen de referentiewaarden blijven, is er geen reden voor medicatiewijziging. Klinisch-chemische gegevens helpen dus een interactiesignaal beter te interpreteren.

RELEVANTIEBEOORDELING BIJ CONTRA-INDICATIES

Een contra-indicatie is een aanwijzing om bepaalde geneesmiddelen niet te gebruiken vanwege zekere patiënt-gerelateerde eigenschappen. De huidige voorschriftsystemen gaan uit van een afgeleide contra-indicatie op basis van geneesmiddelengebruik (bijvoorbeeld diabetes bij insulinevoorschriften). Sommige contra-indicaties zijn echter te herleiden aan de hand van klinisch-chemische uitkomsten en de koppeling van laboratoriumwaarden aan het medicatiegebruik biedt daarnaast mogelijkheden om de relevantie van de contra-indicatie te beoordelen.

Thiazidediuretica kunnen bijvoorbeeld een hyperurikemie induceren of bij een bestaande hyperurikemie schommelingen in de uraatspiegel veroorzaken. Hierdoor kan een jichtaanval worden uitgelokt. Ze zijn daarom gecontraïndiceerd bij hyperurikemie. Het is niet altijd gewenst het thiazidediureticum te vervangen door een ander middel. Urinezuurspiegels kunnen in die gevallen uitsluitel geven over het al dan niet gecontraïndiceerd zijn van de thiazidediuretica. Wanneer de uraatspiegels, ondanks de medicatie, binnen de referentiewaarden blijven, is er geen reden de medicatie van de patiënt te wijzigen.

BEGELEIDING VAN FARMACOTHERAPIE

De besluitvorming omtrent geneesmiddelengebruik en de intensiteit daarvan vindt bijna altijd plaats aan de hand van een afgeleide diagnose op basis van een symptoombeschrijving. Voor een aantal farmacotherapieën zijn klinisch-chemische uitkomsten belangrijke symptomen en fungeren ze als gidsparameters voor de toepassing en de begeleiding van deze therapieën.

Bij patiënten met insuline-afhankelijke diabetes mellitus (type 1) is zelfcontrole van de glucosespiegels de enige manier om tot scherpe instelling van insuline te komen. Daarbij kan de patiënt op basis van zelf gemeten bloedglucosewaarden de insulinedosis en het tijdstip van toediening variëren. Bij het instellen van de dosis bij cholesterolverlagende therapie vaart men op de cholesterolspiegel in het bloed.

INTERPRETATIE VAN UITSLAGEN VAN EEN KLINISCH-CHEMISCHE PARAMETER

Geneesmiddelen kunnen de uitslagen van een klinisch-chemische bepaling beïnvloeden zonder dat de gezondheidsstatus van een patiënt daadwerkelijk verandert. Grote problemen zijn te verwachten indien de diagnose direct wordt verbonden aan de uitkomst van een laboratoriumtest.

Een voorbeeld van zo'n interactie is het bepalen van de schildklierstatus bij het gebruik van furosemide. Bij verdenking op een gestoorde schildklierfunctie worden de spiegels van het thyroïd-stimulerende hormoon (TSH) bepaald en bij twijfel over een (sub)klinische schildklierfunctiestoornis wordt aanvullend de plasmaconcentratie vrij thyroxine (FT_4) gemeten. In het serum is thyroxine (T_4) voor ongeveer 99,9% gebonden aan dragereiwitten. Slechts 0,1% van het T_4 is vrij in de circulatie. Het is juist het FT_4 dat een indicatie geeft van de schildklierfunctie. Wanneer er exogene stoffen in het plasma aanwezig zijn die de binding van het thyroïdhormoon aan de dragereiwitten remmen, of die zelf affiniteit hebben voor de bindingsplek, dan zullen deze de T_4 -spiegel niet beïnvloeden. Ze zullen daarentegen wel gevolgen hebben voor de FT_4 -spiegel. Het lisdiureticum furosemide is zo'n stof die FT_4 van de

Het lisdiureticum furosemide is zo'n stof die FT_4 van de bindingsplek van dragereiwitten kan verdringen waardoor de concentratie FT_4 stijgt

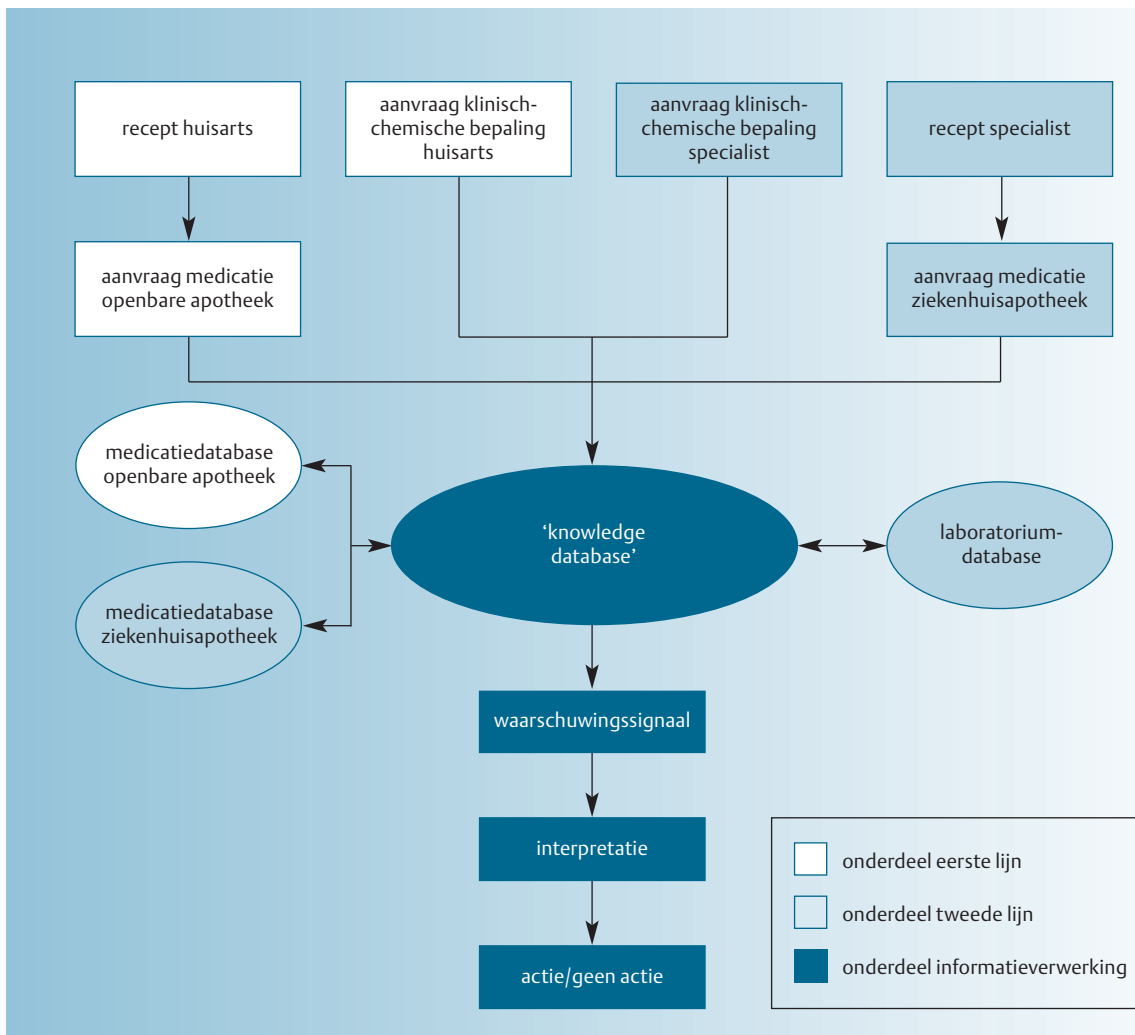
bindingsplek van dragereiwitten kan verdringen waardoor de concentratie FT_4 stijgt.

Het interpreteren van uitslagen in relatie tot geneesmiddelengebruik is niet gemakkelijk. Per analysemethode is kennis vereist over de invloed van het geneesmiddel op de uitkomst van de klinische parameter. Daarnaast moet er informatie beschikbaar zijn over het toedieningsmoment van het geneesmiddel om te kunnen beoordelen of er storende geneesmiddelconcentraties aanwezig zijn. Voor elk type storing moeten de risico's van een verkeerde diagnose afzonderlijk gewogen worden tegen de inspanningen en de kosten van integratie van deze gegevens in een systeem met koppelingen.

OPSPORING VAN ANALYTISCHE INTERFERENTIE

Analytische interferentie is de storing die een geneesmiddel of zijn metaboliet veroorzaakt in een analysemethode, met vals-positieve uitslagen als mogelijk gevolg. Er zijn zo'n 40.000 effecten van geneesmiddelen op laboratoriumresultaten beschreven in verscheidene catalogi [17, 18]. Analytische interferentie kan leiden tot foute interpretatie van klinisch-chemische uitslagen en zo resulteren in extra (overbodige) onderzoeken, gemiste diagnoses en hogere kosten. Uit twee onderzoeken die zijn uitgevoerd in het Turku University Central Hospital (Finland) werd geconcludeerd dat door patiënteninformatie uit verschillende databases via computers te koppelen, de kwaliteit van laboratoriuminformatie kan worden verbeterd en dat ieder geneesmiddel en elke klinisch-chemische bepaling eigenlijk getest zou moeten worden op de gevoeligheid voor dit type storingen [19, 20].

Een veel gebruikte methode ter bepaling van urine-eiwitten is de biureetreactie. Verschillende penicilline-



Figuur 2
 Schematische weergave van de computergestuurde koppeling van medicatie- en laboratoriumgegevens in een intra- en extramurale omgeving

antibiotica storen de biureetbepaling en geven vals-positieve eiwitreacties [21-24]. Het achteraf constateren van een analytische interferentie door penicillinen heeft praktisch gezien nauwelijks waarde. Het gaat erom dat de klinisch chemicus vooraf geïnformeerd wordt over de mogelijkheid van een storing. Er kan dan op rationele gronden een keuze worden gemaakt voor een bepaalde methode waarbij de storing niet optreedt. Door de opdracht voor een klinisch-chemische bepaling te koppelen aan het geneesmiddelengebruik kan in deze mogelijkheid worden voorzien.

Computergestuurde koppeling van medicatie- en laboratoriumgegevens in intra- en extramurale omgevingen

Ondanks de sterke relatie tussen de laboratorium- en de apotheekfunctie is de koppeling tussen beide functionaliteiten vaak niet optimaal of bestaat deze in het geheel niet. Er zijn maar weinig ziekenhuizen die hun medicatiegegevens koppelen aan laboratoriumgegevens. In de eerste lijn komt deze koppeling nagenoeg niet voor.

Hoe kan de koppeling praktisch gezien het beste gerealiseerd worden? Door het toenemende aantal geneesmiddelen, een toenemend aantal bekende bijwerkingen, een stijging van het aantal indicaties per

geneesmiddel, steeds meer combinaties van geneesmiddelen en een toenemend aantal bekende relaties tussen het gebruik van geneesmiddelen en klinisch-chemische parameters wordt het voor arts en apotheker steeds moeilijker het overzicht te bewaren. Medici zijn slechts in beperkte mate in staat deze kennis paraat te houden en deze kennis zal in die gevallen veelal beperkt zijn tot therapeutische effecten van geneesmiddelen. Het is daarnaast vanuit doelmatigheidsoverwegingen niet realistisch complicaties op te sporen via de 'traditional paper-based detection' waarbij alle databases voor elke patiënt handmatig geanalyseerd worden [25, 26].

Met behulp van een geautomatiseerde koppeling via een database met ingebouwde definities (een zogenaamde 'knowledge database') is het mogelijk de medicatiedatabases in eerste en tweede lijn te combineren met de laboratoriumdatabase en hierop beslistkundige modellen los te laten die automatische signalen afgeven op het ogenblik dat potentiële complicaties zich voordoen of verwacht worden. Zo'n systeem biedt mogelijkheden om de farmacotherapie af te stemmen op de specifieke eigenschappen van de patiënt en kan daarnaast tijd- en kostenbesparend werken [19, 27, 28]. Figuur 2 is een conceptuele weergave van een dergelijk systeem. De impuls voor →

informatieverwerking vormen momenten waarop de huisarts een elektronisch recept 'uitschrijft', de specialist een medicatieaanvraag indient of de

Welke persoon verantwoordelijk is voor de interpretatie van het waarschuwingssignaal, moet voor iedere toepassing afzonderlijk worden beoordeeld

huisarts of specialist een klinisch-chemische bepaling aanvraagt.

Na verwerking via de 'knowledge database' zal het systeem al dan niet een waarschuwingssignaal genereren. Welke persoon verantwoordelijk is voor de interpretatie van het waarschuwingssignaal moet voor iedere toepassing afzonderlijk worden beoordeeld. Dit kan de huisarts, de specialist, de openbare apotheker, de ziekenhuisapotheker of de klinisch chemicus zijn. Volgend op de interpretatie wordt eventueel actie ondernomen. De afhandeling wordt opgeslagen in de medicatiedatabase, de laboratorium-database of een eventueel specifiek voor dit doel ontworpen database zodat het systeem en de gebruikers

van zichzelf kunnen leren en bepaalde definities aangescherpt kunnen worden.

Conclusie

De interactie tussen geneesmiddelengegevens en klinische parameters kan op diverse manieren een belangrijke bijdrage leveren bij het optimaliseren van de farmacotherapie. De koppeling kan een belangrijk hulpmiddel zijn bij opsporing van iatrogene schade, preventie van iatrogene schade, aanpassing van het doseringsregime, relevantiebeoordeling bij interacties en contra-indicaties, begeleiding van farmacotherapie, interpretatie van uitslagen van klinisch-chemische parameters en opsporing van analytische interferentie door een geneesmiddel. Ondanks deze meerwaarde vindt praktijktoepassing tot op heden nog weinig aftrek. Hoewel de technologie voor computersystemen met een 'decision support'-functie reeds voorhanden is, drukken de ontwikkelings- en aanschafkosten van zo'n systeem aanzienlijk op de budgetten. Tevens is het debat omtrent de uitwisseling van patiëntgegevens in relatie tot bescherming van de privacy nog lang niet afgerond. Dat debat krijgt wellicht een andere wending na het opnemen van de openbare apotheker in de WGBO, waardoor de apotheker, ook in het burgerlijk recht, erkend wordt als volwaardig medebehandelaar ●

LITERATUUR

- Classen DC, Pestotnik SL, Evans RS, et al. Adverse drug events in hospitalized patients (excess length of stay, extra costs and attributable mortality). *JAMA* 1997;277(4):301-6.
- Einarson TR. Drug-related hospital admissions. *Ann Pharmacother* 1993;27(7-8):832-40.
- Azaz-Livshits T, Levy M, Sadan B, et al. Computerized surveillance of adverse drug reactions in hospital: pilot study. *Br J Clin Pharmacol* 1998;45(3):309-14.
- Raschke RA, Gollihare B, Wunderlich TA, et al. A computer alert system to prevent injury from adverse drug events (development and evaluation in a community teaching hospital). *JAMA* 2000;280(15):1317-20.
- Van den Bemt PM, Egberts TC, De Jong-van den Berg LT, et al. Drug-related problems in hospitalised patients. *Drug Saf* 2000;22(4):321-33.
- Bouvy ML, Egberts ACG, Leufkens HGM. Klinisch onderzoekers en farmaceutische industrie. Troglitazon en mibefradril in opspraak. *Ned Tijdschr Geneesk* 1999;143(34):1727-9.
- Omar MA, Wilson JP, Tamara SX. Rhabdomyolysis and HMG-CoA reductase inhibitors. *Ann Pharmacother* 2001;35(9):1096-107.
- Tegeer I, Levy M, Muth-Selbach U, et al. Retrospective analysis of the frequency and recognition of adverse drug reactions by means of automatically recorder laboratory signals. *Br J Clin Pharmacol* 1999;47(5):557-64.
- Levy M, Azaz-Livshits T, Sadan B, et al. Computerized surveillance of adverse drug reactions in hospital: implementation. *Eur J Clin Pharmacol* 1999;54(11):887-92.
- Egberts ACG, Leufkens HGM. Ongewenste, onbedoelde en suboptimale effecten van geneesmiddelen. In: Timmerman H, Van den Berg Jeths A, red. *Geneesmiddelen nu en in de toekomst (achtergrondstudie)*. Houten; Bohn Stafleu Van Loghum, 2001.
- Bagheri H, Michel F, Lapreyre-Mestre M, et al. Detection and incidence of drug-induced liver injuries in hospital: a prospective analysis from laboratory signals. *Br J Clin Pharmacol* 2000;50(5):479-84.
- Schiff GD, Aggarwal HC, Kumar S, et al. Prescribing potassium despite hyperkalemia: medication errors uncovered by linking laboratory and pharmacy systems. *Am J Med* 2000;109(6):494-7.
- Pestotnik SL, Classen DC, Evans RS, et al. Prospective surveillance of imipenem/cilastine use and associated seizures using a hospital information system. *Ann Pharmacother* 1993;27(4):497-501.
- Goldberg DE, Baardsgaard G, Johnson JT, et al. Computer-based program for indentifying medication orders requiring dosage modification based on renal function. *Am J Hosp Pharm* 1991;48(9):1965-9.
- Van Veen GJ, Toll PJMM. Dosisaanpassingen blijven vaak achterwege. *Pharm Weekbl* 2001;136(29):1048-54.
- Chiu TF, Bullard MJ, Chen JC, et al. Rapid life-threatening hyperkalemia after addition of amiloride HCl/hydrochlorothiazide to angiotensin-converting enzyme inhibitor therapy. *Ann Emerg Med* 1997;30(5):612-5.
- Tryding N, Tufvesson C, Sonntag O. *Drug effects in clinical chemistry*. 7e ed. Stockholm; AB Realtryck, 1996.
- Salway JG. *Drug-test interactions handbook*. 1e ed. Londen; Chapman and Hall Medical, 1990.
- Grönroos P, Irljala K, Heiskanen J, et al. Using computerized individual medication data to detect effects on clinical laboratory tests. *Scand J Clin Invest* 1995;55 suppl 222:31-6.
- Kailajärvi M, Takala T, Grönroos P, et al. Reminders of drug effects on laboratory test results. *Clin Chem* 2000;46(9):1395-400.
- Andrassy K, Ritz E, Koderisch J, et al. Pseudoproteiuria in patients taking penicillin. *Lancet* 1978;2(8081):154.
- Line D, Adler S, Fraley DS, et al. Massive pseudoproteinuria caused by nafcillin. *JAMA* 1976;235(12):1259-62.
- Felice-Johnson J, Nappi JM. Nafcillin interference with quantitative protein urinalysis. *Am J Hosp Pharm* 1981;38(9):1360-1.
- Eckfeldt JH, Kershaw MJ, Dahl II. Direct analysis for urinary protein with biuret reagent. *Clin Chem* 1984;30(6):443-6.
- Dexter PR, Perkins S, Overhage JM, et al. A computerized reminder system to increase the use of preventive care for hospitalized patients. *N Engl J Med* 2001;354(13):965-70.
- James BC. Making it easy to do it right. *N Engl J Med* 2001;345(13):991-3.
- Schiff GD, Rucker TD. Computerized prescribing (building the electronic infrastructure for better medication usage). *JAMA* 1998;279(13):1024-9.
- Bates DW, Cohen M, Leape LL, et al. Reducing the frequency of errors in medicine using information technology. *JAMA* 2001;8(4):398-9