



Rijksinstituut voor Volksgezondheid
en Milieu
*Ministerie van Volksgezondheid,
Welzijn en Sport*

Verkenning van de productveiligheid van geneesmiddelen in de praktijk

RIVM-briefrapport 2021-0229
I. Hegger et al.



Rijksinstituut voor Volksgezondheid
en Milieu
*Ministerie van Volksgezondheid,
Welzijn en Sport*

Verkenning van de productveiligheid van geneesmiddelen in de praktijk

RIVM-briefrapport 2021-0229
I. Hegger et al.

Colofon

© RIVM 2022

Delen uit deze publicatie mogen worden overgenomen op voorwaarde van bronvermelding: Rijksinstituut voor Volksgezondheid en Milieu (RIVM), de titel van de publicatie en het jaar van uitgave.

Het RIVM hecht veel waarde aan toegankelijkheid van zijn producten. Op dit moment is het echter nog niet mogelijk om dit document volledig toegankelijk aan te bieden. Als een onderdeel niet toegankelijk is, wordt dit vermeld. Zie ook www.rivm.nl/toegankelijkheid.

DOI 10.21945/RIVM-2021-0229

I. Hegger (auteur), RIVM
T. Leonardo Alves (auteur), RIVM
A. de Bruijn (auteur), RIVM
J. Hoebert (auteur), RIVM
E. van Vliet (auteur), RIVM

Contact:

Ingrid Hegger

Centrum voor Gezondheidsbescherming /Effecten Volksgezondheid

Ingrid.hegger@rivm.nl

Dit onderzoek werd verricht in opdracht van de Inspectie
Gezondheidszorg en Jeugd in het kader van programma 8

Dit is een uitgave van:

**Rijksinstituut voor Volksgezondheid
en Milieu**

Postbus 1 | 3720 BA Bilthoven

Nederland

www.rivm.nl

Publiekssamenvatting

Verkenning van de productveiligheid van geneesmiddelen in de praktijk

Ondanks voorzorgsmaatregelen komt het voor dat mensen per ongeluk een verkeerd medicijn innemen of een medicijn op een verkeerde manier innemen. Het RIVM heeft onderzocht wat de invloed van het ontwerp van medicijnen is op deze fouten. Met het ontwerp bedoelen we de naam, vorm en kleur van het medicijn, de verpakking, en het etiket. Ook de informatie in de bijsluiter hoort daarbij.

Het ontwerp van medicijnen kan erg op elkaar lijken wat het moeilijker maakt ze van elkaar te onderscheiden. Ook kan de informatie in de bijsluiter over het gebruik en de toedieningsvorm onduidelijk zijn. Volgens experts op het gebied van medicijnen heeft het ontwerp van medicijnen invloed op het ontstaan van fouten. Problemen zijn te voorkomen als de ontwikkelaars van medicijnen de gebruiker (zowel patiënten als personeel in de zorg) erbij betrekken. Dit gebeurt nu te weinig.

Maar een medicatiefout ligt bijna nooit alleen aan een productontwerp; het is vaak een combinatie van factoren. Zo is de context waarin een middel wordt ingenomen van invloed. Voorbeelden zijn spoedsituaties, werkdruk bij zorgpersoneel, wisselingen van personeel, of te weinig personeel. Verder kunnen de gebruikers niet de benodigde vaardigheden hebben, zoals mensen met dementie.

Ook is de kans op medicatiefouten groter bij medicijnen die met een hulpmiddel moeten worden ingenomen of toegediend. Denk aan een inhalator, spuit of infuuspomp. Het kan onduidelijk zijn hoe deze hulpmiddelen moeten worden gebruikt. Verder kunnen dezelfde hulpmiddelen van verschillende merken een andere gebruiksaanwijzing hebben. Een standaard manier om bijvoorbeeld de dosering van infuuspompen in te stellen, kan verkeerd gebruik voorkomen.

Het is belangrijk om bij meldingen van fouten of bijwerkingen van medicijnen, het ontwerp van medicijnen als oorzaak aan te kunnen geven. Daarnaast is het belangrijk om medicatiefouten regelmatig te volgen. Hiermee wordt kennis opgebouwd over de relatie tussen ontwerp en problemen in de praktijk.

Het RIVM heeft voor de verkenning gekeken naar wat bekend is in de wetenschappelijke literatuur en gesproken met experts in de zorg, zoals apothekers en verpleegkundigen. Daarnaast zijn meldingen in databases van de Inspectie voor de Gezondheidszorg en Jeugd (IGJ) en bijwerkingencentrum Lareb gebruikt.

Kernwoorden: medicatie-incident, medicatiefout, medicijn, geneesmiddel, producteigenschappen, patiëntveiligheid, productontwerp, risico, hulpmiddel

Synopsis

Exploring medicines' product safety in practice

Despite existing precautions, people can accidentally take the wrong medicine or use it inappropriately. RIVM has researched how the design of medicines can influence their use and lead to problems. By design, we mean the name, shape and colour of the medicine, its packaging and its labelling. This also includes the patient information leaflet contained in the package.

The design of medicinal products can look very similar, which makes it more difficult to distinguish them from each other. In addition, the information from the patient information leaflet about how to use and administer the medicine may be unclear. According to experts in the field of pharmacy and medication, a medicine's design may result in errors occurring. Problems can be prevented when producers involve users (both patients and healthcare professionals) when developing a new medicinal product. At present, that only happens on rare occasions.

However, a medication error is never solely due to the product's design; it is often a combination of factors. For instance, the context in which a medicine is used is also key. Examples are emergency situations, high workloads in care homes, and staff handovers or shortages. Moreover, users may lack the necessary skills to use the product adequately, such as people with dementia.

The risk for errors is higher for those medicines that are either taken or administered with a device – for example, an inhaler, a syringe or an infusion pump. The use of these devices might not be straightforward. Also, the same devices from different brands can have different instructions for use. Introducing standards, such as on how to set the dosage on an infusion pump, could help prevent mistakes in use.

When reporting medication errors or adverse drug reactions, it is important to be able to identify and report the product characteristics that might have caused the medication error. In addition, it is important to regularly monitor medication errors. In doing so, knowledge is gained about the relationship between the design of medicines and problems in practice.

During this study, RIVM conducted a literature study and interviewed experts in healthcare, such as pharmacists and nursing staff. In addition, reports from the databases of the Health and Youth Care Inspectorate (IGJ) and the Netherlands Pharmacovigilance Centre Lareb were also used.

Keywords: medication incident, medication error, medicine, medicinal product, drug, product characteristics, patient safety, product design, risk, device

Inhoudsopgave

Samenvatting — 9

1 Inleiding — 11

- 1.1 Achtergrond en vraagstelling — 11

2 Methode — 13

- 2.1 Literatuuronderzoek — 13
 - 2.1.1 Embase literatuuronderzoek — 13
 - 2.1.2 Prescrire literatuuronderzoek — 13
- 2.2 Meldingen uit de IGJ-database — 13
 - 2.2.1 Selectie van de meldingen: zoektermen — 13
 - 2.2.2 Beoordeling van de meldingen — 14
 - 2.2.3 Beschrijving en codering van de meldingen — 14
- 2.3 Lareb-meldingen — 17
 - 2.3.1 Selectie van de meldingen: uitdraai van de data — 17
 - 2.3.2 Analyse geïnccludeerde Lareb-meldingen — 18
- 2.4 Expert opinies — 18
 - 2.4.1 Experts — 18

3 Bevindingen — 19

- 3.1 Literatuuronderzoek — 19
 - 3.1.1 Internationale literatuur (Embase) — 19
 - 3.1.2 Prescrire literatuuronderzoek — 20
- 3.2 WPM-meldingen — 21
- 3.3 Lareb-meldingen — 23
- 3.4 Expert opinies — 24

4 Discussie en conclusie — 29

Bijlage 1 Gebruikte afkortingen — 33

Bijlage 2 Zoektermen literatuur in Embase — 34

Bijlage 3 Zoektermen WPM — 35

Bijlage 4 Interviews met deskundigen medicatieveiligheid — 37

- Bijlage 4.1 *Geïnterviewde* deskundigen — 37
- Bijlage 4.2 Interview script — 37

Bijlage 5 Bevindingen Embase literatuuronderzoek — 40

- Bijlage 5.1 Samenvatting van het Embase literatuuronderzoek — 40
- Bijlage 5.2 Details bevindingen Embase literatuuronderzoek — 41
- Bijlage 5.3 Referenties Embase literatuuronderzoek — 49

Bijlage 6 Bevindingen Prescrire — 52

- Bijlage 6.1 Samenvatting van het Prescrire literatuuronderzoek — 52
- Bijlage 6.2 Referenties Prescrire literatuuronderzoek — 55

Bijlage 7 Top 10 producten in geïnccludeerde Lareb-meldingen — 60

Samenvatting

Het gebruik van geneesmiddelen kan in de praktijk problemen opleveren voor patiënten, maar hoe vaak een probleem zich precies voordoet is niet bekend. Inzicht in de factoren die problemen bij geneesmiddelgebruik veroorzaken kan gebruikt worden bij het voorkomen van medicatiefouten. Het Rijksinstituut voor Volksgezondheid en Milieu (RIVM) heeft, in opdracht van de Inspectie Gezondheidszorg en Jeugd (IGJ), een verkenning uitgevoerd naar de invloed van producteigenschappen van geneesmiddelen bij het ontstaan van medicatiefouten.

Voor deze verkenning werden in een eerste stap gegevens verkregen uit drie bronnen: internationale literatuur, de IGJ-database waarin meldingen over incidenten in de zorg zijn opgenomen (Work Proces Manager (WPM) database) en de database van het Bijwerkingencentrum Lareb.

Uit de literatuur kwam naar voren dat de naam van het geneesmiddel, de verpakking, inclusief etiket en bijsluiter, het gebruik en de toedieningsvorm een rol kunnen spelen bij medicatiefouten.

De selectie van relevante incidentmeldingen die bij IGJ binnenkwamen in de periode 2015-2020 laat zien dat bij het ontstaan van een incident de context waarin een geneesmiddel wordt gebruikt, van invloed is. Het moment van toedienen aan de patiënt of het gebruik door de patiënt en het moment van daadwerkelijk pakken, etiketteren of afleveren van het geneesmiddel door de zorgverlener kunnen risicovol zijn.

Bij de analyse van de gegevens van Lareb, over de periode 2016-2020, waren er voor een aantal geneesmiddelen signalen over problemen in het gebruik door een producteigenschap.

In een tweede stap werden de bevindingen uit de analyse van deze drie bronnen voorgelegd aan 13 deskundigen van verschillende organisaties op het terrein van medicatieveiligheid. De deskundigen herkenden de bevindingen uit de literatuur en de IGJ-meldingen en gaven aan dat bepaalde soorten medicatiefouten zeer afhankelijk zijn van de context en dat niet alleen de producteigenschappen van het geneesmiddel problemen kunnen veroorzaken. De meldingen uit de Lareb databank werden minder herkend.

Deze verkenning leverde vier kernbevindingen op:

1. Vele producteigenschappen van geneesmiddelen kunnen een specifiek risico geven op problemen in het gebruik of op medicatiefouten, maar een producteigenschap van een geneesmiddel is vrijwel nooit de enige oorzaak van een medicatie-incident. Wanneer een medicatie-incident optreedt waarbij een producteigenschap van het geneesmiddel (mogelijk) een rol heeft gespeeld, is dit meestal in combinatie met omgevingsfactoren: de zorgsetting en de personen, die het geneesmiddel hanteren, zoals de zorgprofessional of de patiënt.

2. Gemelde medicatie-incidenten hebben in veel gevallen betrekking op geneesmiddelen die worden toegediend met behulp van een (medisch) hulpmiddel, zoals auto-injectoren, inhalatoren en implantaten. Bijzondere aandacht verdient het gebruik van infuuspompen in de thuiszorg en verpleegzorg: het gebruik van de infuuspomp speelde in een groot aantal incidentmeldingen een rol. Meer uniformiteit in het ontwerp van hulpmiddelen en daarmee meer uniformiteit in de wijze van gebruik kan medicatie-incidenten tegengaan.
3. Medicatiefouten ontstaan ook wanneer het uiterlijk van geneesmiddelen te weinig onderscheidend is. Het gaat daarbij zowel om de naam en verpakking als ook de vorm en kleur van de toedieningsvorm (tablet, capsule, flacon, ampul). Hierbij wordt opgemerkt dat 'branding' van geneesmiddelen een risico op verwisseling van geneesmiddelen kan opleveren. Branding heeft namelijk vooral de herkenbaarheid van de producent of productlijn tot doel door middel van vergelijkbare verpakkingen, bedrijfslogo's en kleurstelling. Het onderscheid tussen verschillende geneesmiddelen is daardoor minder duidelijk.
4. Het ontwerp van geneesmiddelen lijkt nog te weinig afgestemd op de eindgebruikers van het geneesmiddel. Ook kan de informatie in de bijsluiter over het gebruik en de toedieningsvorm onduidelijk zijn. Het betrekken van de gebruikers in het ontwikkelingsproces kan problemen bij het gebruik in de praktijk voorkomen.

Periodieke monitoring van trends in medicatie-incidenten (in plaats van alleen een analyse per incident) kan bijdragen aan meer kennis over de relatie tussen ontwerp van geneesmiddelen en problemen in de praktijk. Het kan ook helder maken op welke punten in het medicatieproces het beste ingegrepen kan worden om medicatiefouten te voorkomen.

De relatie tussen producteigenschappen van geneesmiddelen en medicatiefouten is echter lastig te onderzoeken, omdat bij de registratie van medicatie-incidenten de gegevens over het exacte geneesmiddel en de oorzaak van het incident vaak ontbreken. Om medicatiefouten waarbij de producteigenschappen van een geneesmiddel een rol hebben gespeeld beter te kunnen selecteren en te analyseren, is het nuttig als het ontwerp van medicijnen als mogelijke oorzaak van een medicatiefout aan kan worden gegeven bij meldingen van fouten of bijwerkingen van medicijnen. We bevelen daarom aan om de databases voor medicatie-incidenten hierop te evalueren en zo nodig aan te passen.

Kernwoorden: medicatie-incident, medicatiefout, medicijn, geneesmiddel, producteigenschappen, patiëntveiligheid, productontwerp, risico, hulpmiddel.

1 Inleiding

1.1 Achtergrond en vraagstelling

Het gebruik van geneesmiddelen levert in de praktijk geregeld problemen op voor patiënten¹²³⁴. De fabrikanten en toezichhoudende instanties besteden veel aandacht aan de veiligheid en gebruiksvriendelijkheid van het product 'geneesmiddel'. Ook in de zorg worden maatregelen genomen om geneesmiddelen goed te gebruiken en medicatiefouten te voorkomen. Ondanks alle inspanningen komen medicatiefouten nog steeds voor. Een medicatiefout is elke fout in het proces van voorschrijven, ter hand stellen/afleveren, opslag/beheer, gereedmaken, toedienen/registreren en evalueren, ongeacht of er schade is opgetreden.

Het RIVM heeft, in opdracht van de Inspectie Gezondheidszorg en Jeugd (IGJ), een verkenning uitgevoerd naar de risico's op het ontstaan van medicatiefouten op basis van (een combinatie van) specifieke producteigenschappen (uitgezonderd de farmacologische eigenschappen van het geneesmiddel, die de effecten in het lichaam bepalen). Het doel was de volgende vragen te beantwoorden:

- 1) *Welke problemen* in het gebruik van geneesmiddelen, veroorzaakt door producteigenschappen zijn bekend (vermeldingen in literatuur of meldingen uit databases) en welke (combinaties van) producteigenschappen lagen aan de problemen ten grondslag?
- 2) *Welke producteigenschappen* van geneesmiddelen (of combinaties van producteigenschappen) kunnen het risico op verkeerd of ongewenst gebruik van geneesmiddelen vergroten en daardoor een risico voor de gebruiker opleveren?

De bevindingen uit de verkenning zijn in dit rapport vastgelegd.

¹ Damen NL, Baines R, Wagner C, Langelaan M. Medication-related adverse events during hospitalization: a retrospective patient record review study in The Netherlands. *Pharmacoepidemiol Drug Saf.* 2017;26:32-9.

² Van den Bemt PM, Egberts TC, de Jong-van den Berg LT, Brouwers JR. Drug-related problems in hospitalised patients. *Drug Saf.* 2000;22:321-33

³ Notenboom K, Beers E, van Riet-Nales DA, Egberts TC, Leufkens HG, Jansen PA, Bouvy ML. Practical problems with medication use that older people experience: a qualitative study. *J Am Geriatr Soc.* 2014 Dec;62(12):2339-44. doi: 10.1111/jgs.13126. PMID: 25516030; PMCID: PMC4293156.

⁴ Karapinar-Çarkit F, van den Bemt PMLA, Sadik M, van Soest B, Knol W, van Hunsel F, van Riet-Nales DA. Opportunities for changes in the drug product design to enhance medication safety in older people: Evaluation of a national public portal for medication incidents. *Br J Clin Pharmacol.* 2020 Oct;86(10):1946-1957. doi: 10.1111/bcp.14392. Epub 2020 Jun 24. PMID: 32473057; PMCID: PMC7495303.

2 Methode

Voor deze verkenning werden gegevens verkregen uit drie bronnen: internationale wetenschappelijke literatuur, de IGJ-database waarin meldingen over incidenten in de zorg zijn opgenomen (Work Proces Manager ofwel WPM; zie Bijlage 1 voor afkortingen) en de database van het Bijwerkingencentrum Lareb waarin meldingen over bijwerkingen van geneesmiddelen zijn opgenomen. Deze drie stappen zijn hieronder verder omschreven.

2.1 Literatuuronderzoek

2.1.1 *Embase literatuuronderzoek*

We hebben voor de periode 2010 – 2020 een literatuurzoekopdracht uitgevoerd in Embase (databank voor biomedische wetenschappelijke literatuur) met de zoektermen zoals vermeld in Bijlage 2. Hieruit kwamen 146 artikelen naar voren. Hieruit zijn de artikelen geselecteerd die gingen over producteigenschappen van geneesmiddelen. De 36 artikelen die geselecteerd werden, zijn vervolgens geanalyseerd.

2.1.2 *Prescrire literatuuronderzoek*

Prescrire, een onafhankelijk geneesmiddelbulletin dat wordt uitgegeven door de Franse non-profitorganisatie L'Association Mieux Prescrire (AMP), besteedt veel aandacht aan medicatiefouten. AMP probeert door waarschuwingen af te geven en oplossingen aan te dragen, alle betrokkenen in het medicatiegebruik (zorgverleners, maar zeker ook fabrikanten en geneesmiddelenautoriteiten) te stimuleren om verbeteringen in het ontwerp en/of gebruik van geneesmiddelen aan te brengen.

We hebben een zoekopdracht voor de periode 2010 - 2020 uitgevoerd in de Engelstalige database van Prescrire. Hiervoor hebben we zoektermen gebruikt uit de Embase literatuur search en termen die uit de literatuurstudie naar voren zijn gekomen: *crushing tablets, children dosing, errors in dosage in administration, design, medication error, packaging, labelling, nomenclature, look alike, sound alike, drug confusion* en *medication error*. De verkregen resultaten hebben we beoordeeld op relevantie. We hebben 107 artikelen geselecteerd die gingen over producteigenschappen van geneesmiddelen. Indien relevant bevonden werd het artikel geanalyseerd. De verkregen artikelen zijn ingedeeld op onderwerp, met een onderverdeling naar de boodschap en waarschuwingen uit de artikelen (zie 3.1.2 en Bijlage 6 voor de bevindingen).

2.2 Meldingen uit de IGJ-database

2.2.1 *Selectie van de meldingen: zoektermen*

Ter ondersteuning van het toezichtproces registreert IGJ alle meldingen van incidenten in de zorg die bij IGJ binnenkomen in de database WPM. De codering van deze meldingen voorziet niet in een code waarmee specifiek kan worden aangegeven dat het gebruik van een bepaald geneesmiddel een rol speelde in het ontstaan van het incident. Voor dit onderzoek moesten de relevante meldingen daarom op basis van

zoektermen in de beschrijving van de incidenten (narratief) worden geselecteerd uit WPM. IGJ heeft meldingen waarbij mogelijk strafrechtelijke aspecten aan de orde zijn uitgesloten voor dit onderzoek.

Om de relevante meldingen uit de WPM-database te selecteren heeft het RIVM bij IGJ zoektermen met betrekking tot geneesmiddel (Bijlage 3, blok 1) en met betrekking tot een (mogelijk) medicatieprobleem (Bijlage 3, blok 2) aangeleverd. Tevens werden uitsluitingstermen voor strafrechtelijke aspecten aangeleverd (Bijlage 3, blok 3). Vanwege het grote aantal meldingen werd voor deze search in WPM een kortere periode dan voor de literatuursearch aangehouden, namelijk de periode januari 2015 t/m april 2021. De WPM-meldingen waarin een term uit blok 1 gecombineerd met een term uit blok 2 voorkwam, met uitsluiting van meldingen waarin een term uit blok 3 voorkwam werden geselecteerd (zie Bijlage 3 *Zoektermen WPM*). De search leverde 2531 meldingen op. Deze hoeveelheid meldingen was voldoende om verzadiging in gegevens te verkrijgen (dat wil zeggen dat geen nieuwe of additionele informatie werd verkregen ten opzichte van de eerder verkregen gegevens).

2.2.2 *Beoordeling van de meldingen*

Voor iedere melding die door de search naar voren kwam, werd het narratief beoordeeld op mogelijke relevantie voor het onderzoek door een onderzoeker van het projectteam.

Als inclusiecriteria werd geformuleerd: het narratief van de melding had betrekking op een probleem met de medicatieveiligheid dat ontstond bij het hanteren, toedienen of gebruiken van het geneesmiddel én met een producteigenschap van het geneesmiddel als mogelijke oorzaak. Meldingen over een probleem met de medicatieveiligheid dat onafhankelijk van een producteigenschap van het geneesmiddel optrad, werden niet geïncludeerd. Hierbij valt te denken aan meldingen van fouten in de overdracht van informatie tussen tweede en eerste lijn in de zorg.

De geselecteerde meldingen werden vervolgens nogmaals beoordeeld door een andere onderzoeker van het projectteam waarbij een definitieve beslissing over inclusie van de melding werd genomen. Er werden 306 meldingen geïncludeerd. Deze meldingen werden geanonimiseerd voor nadere beoordeling. De overige meldingen werden door het RIVM vernietigd. Het brondocument met alle meldingen uit de search is door IGJ opgeslagen voor eventuele wetenschappelijke verificatie.

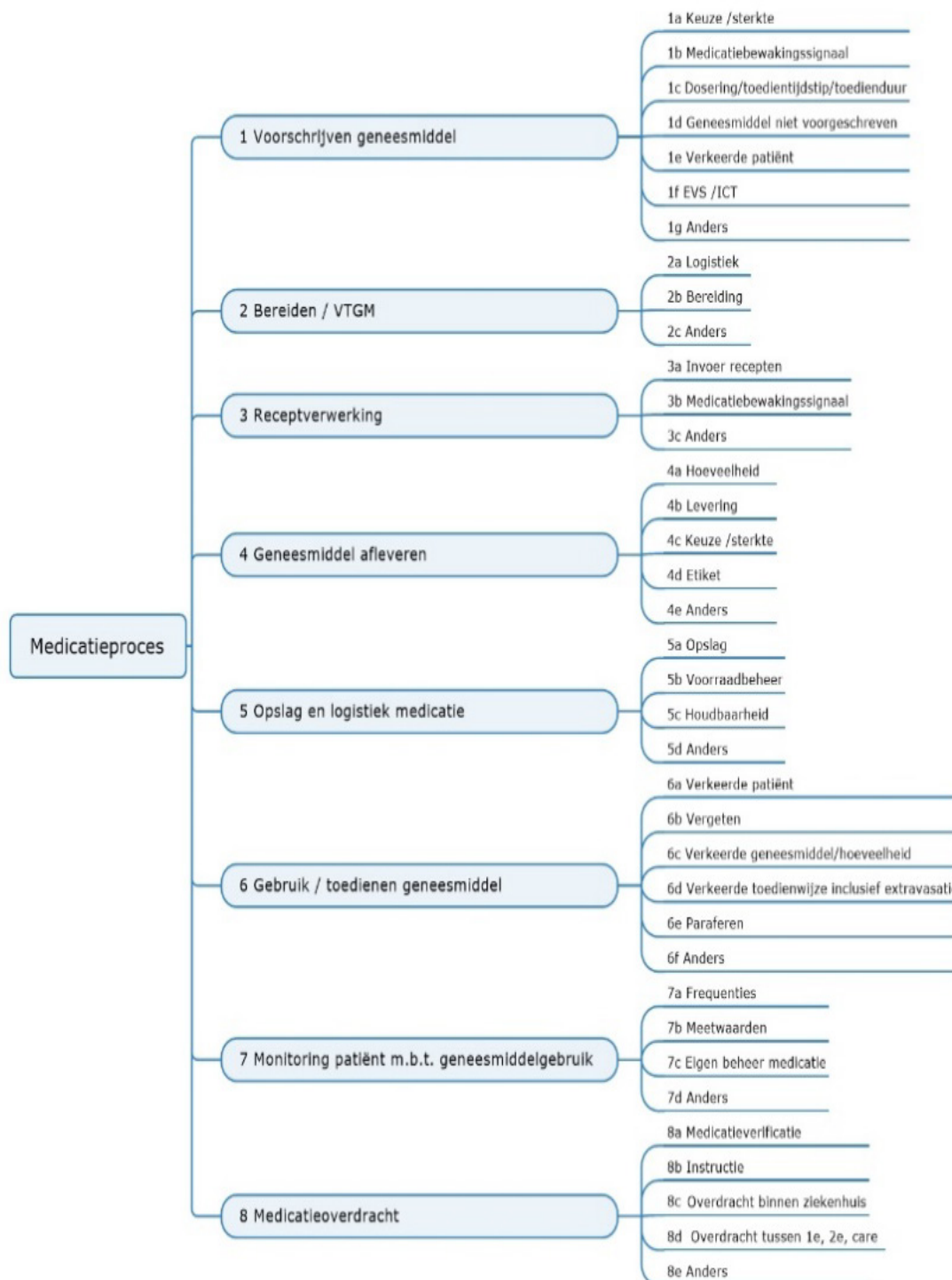
2.2.3 *Beschrijving en codering van de meldingen*

Aan iedere geselecteerde WPM-melding werd het volgende toegevoegd:

- Een term die het opgetreden incident beschreef;
- Een term die de oorzaak van het incident beschreef;
- Een code aan de hand van het model voor het medicatieproces dat is ontwikkeld door de afdeling Voorkomen van Medicatie Incidenten (VMI) van het Instituut voor Verantwoord Medicijngebruik (IVM). In dit model is het proces van het voorschrijven van het geneesmiddel tot en met eventuele

medicatieoverdracht tussen verschillende werkomgevingen in de zorg in acht stappen ingedeeld (zie figuur 1).

De beschreven, gecodeerde meldingen werden geanalyseerd om een beeld te krijgen van de meest voorkomende problemen.



Figuur 1 Medicatieproces (Bron: IVM)

2.3 Lareb-meldingen

2.3.1 *Selectie van de meldingen: uitdraai van de data*

In de database van Bijwerkingencentrum Lareb zijn meldingen opgenomen van gebruikers, zorgprofessionals en bedrijven over bijwerkingen van geneesmiddelen. De Lareb-meldingen zijn gekoppeld aan een bepaald geneesmiddel. Een bijwerking wordt in veel gevallen veroorzaakt door de eigenschappen van de werkzame stof, maar kan in sommige gevallen ook samenhangen met de producteigenschappen en het ontwerp van het geneesmiddel. Voor dit onderzoek heeft Lareb een dataset van meldingen uit de database aangeleverd.

Meldingen over bijwerkingen van geneesmiddelen komen bij Lareb op twee manieren binnen:

- rechtstreeks van melders (gebruikers van geneesmiddelen en zorgprofessionals) via Lareb.nl;
- via de EudraVigilance database, en daarmee van de registratiehouder van het geneesmiddel waarover een melding wordt gedaan (Marketing Authorisation Holder; MAH).

De rechtstreekse meldingen worden door Lareb gecodeerd volgens de Medical Dictionary for Regulatory Activities (MedDRA) systematiek. Dit betekent dat aan de meldingen zogenoemde Preferred Terms (PTs) en Lowest Level Terms (LLTs) zijn toegekend. De PTs en LLTs geven in één term een omschrijving van het gemelde probleem weer. De PTs geven de probleemcategorie aan, de LLTs geven het probleem op een specifiek detailniveau weer.

De MAH-meldingen zijn al gecodeerd volgens MedDRA als ze in de Lareb-database komen en Lareb wijzigt deze codering niet. Het kan hierdoor voorkomen dat een probleem in een directe melding aan Lareb anders gecodeerd wordt dan in een MAH-melding.

Uit de Lareb-database werden voor dit onderzoek de meldingen uit 2016 tot en met 2020 geselecteerd op basis van een Standardized Medical Query (SMQ). Meldingen werden geïncludeerd indien ze gecodeerd waren als 'medication errors' met System Organ Class name (SOC-name) '*Product issues*'. Deze codering wijst op een mogelijke relatie van de gemelde bijwerking met de producteigenschappen van het geneesmiddel. Deze eerste selectie leverde 6078 meldingen op.

De volgende meldingen uit de eerste selectie werden geëxcludeerd:

- alle dubbele meldingen;
- alle meldingen zonder naam van het betreffende geneesmiddel;
- alle meldingen direct gerelateerd aan een hulpmiddel, ie. prothese, implantaat, etc.;
- alle meldingen gerelateerd aan aanbod, beschikbaarheid, en distributieproblemen;
- alle meldingen gerelateerd aan kwaliteitsproblemen, zoals contaminatie;
- alle meldingen gerelateerd aan criminele activiteiten (vervalsing, etc.).

Deze tweede selectie leverde 4296 geïncludeerde meldingen op.

2.3.2 *Analyse geïnccludeerde Lareb-meldingen*

De geïnccludeerde Lareb-meldingen werden in Excel geanalyseerd en geordend per frequentie van gemelde problemen en per meest gemelde bijbehorende producten. Vervolgens werden de bevindingen beschreven (zie onderdeel 3.3 en Bijlage 7).

Uit de Lareb-meldingen kunnen met behulp van systematische analyse problemen door de producteigenschappen van geneesmiddelen gevonden worden, maar het is wel van belang de registratie-historie van de producten hierbij te betrekken. Om een beter zicht op de problemen te krijgen, zijn we daarom ook nagegaan of de meldingen voor elk geneesmiddel uit de Top 10 beperkt waren tot een specifieke periode, bijvoorbeeld als gevolg van tijdelijke productieproblemen, of zich hebben voorgedaan over een langer tijdsinterval (zie Bijlage 7). Hiermee konden we bekende problemen, die reeds opgelost zijn door de fabrikant, detecteren, maar ook hardnekkige problemen, nieuwe problemen of een verschuiving van een algemeen probleem door een producteigenschap naar een ander, nieuw geneesmiddel.

2.4 **Expert opinies**

2.4.1 *Experts*

De bevindingen uit het literatuuronderzoek, de WPM-meldingen en de Lareb-meldingen werden voorgelegd aan 13 deskundigen van verschillende organisaties op het terrein van medicatieveiligheid. De deskundigen vertegenwoordigden een breed terrein: ziekenhuisfarmacie, openbare farmacie, thuiszorg, verpleegzorg, geneesmiddelenregistratie en registratie van medicatie-incidenten in de zorg (zie Bijlage 4.1).

De interviews werden afgenomen volgens een script (zie Bijlage 4.2). Van het interview werd een geluidsopname gemaakt ter ondersteuning van de verslaglegging. Het verslag van ieder interview werd ter verificatie voorgelegd aan de geïnterviewde, waarna de geluidsopname werd vernietigd. De verslagen van de interviews werden in samenhang bekeken en de bevindingen uit de interviews werden samengevat.

3 Bevindingen

3.1 Literatuuronderzoek

Hieronder volgt een samenvatting van de bevindingen uit het literatuuronderzoek.

3.1.1 *Internationale literatuur (Embase)*

De bevindingen uit het onderzoek van de internationale literatuur zijn opgenomen in Bijlage 5 *Bevindingen Embase literatuuronderzoek*. Bijlage 5.1 bevat een samenvatting en Bijlage 5.2 de details uit de artikelen die uit de database Embase werden geselecteerd. Tevens zijn de referenties van het literatuuronderzoek in Embase genummerd in Bijlage 5.3 opgenomen.

Omdat veel onderzoek naar risico's van geneesmiddelen plaatsvindt in een ziekenhuissetting, kwamen in de internationale literatuur vooral risico's van producteigenschappen in de ziekenhuissetting naar voren. Hierbij werden ook maatregelen genoemd, die genomen kunnen worden om medicatiefouten te voorkomen. Deze zijn samengevat in Bijlage 5.1 en Bijlage 5.2 onder *Oplossingen*.

Medicatiefouten als gevolg van eigenschappen van het geneesmiddel kunnen optreden bij het:

- voorschrijven door de bevoegde zorgverlener (arts, verloskundige, tandarts);
- selecteren/ter hand stellen ('dispensing') van het geneesmiddel aan de gebruiker (zorgverlener of patiënt);
- gebruik door/toedienen van het geneesmiddel aan de patiënt.

De volgende drie eigenschappen van het geneesmiddel kunnen een rol spelen bij medicatie-incidenten.

Naam van het geneesmiddel

(Zie ook Bijlage 5.1 en Bijlage 5.2 onder *Naam/LASA*)

Wanneer de naam van het geneesmiddel wat betreft spelling/uitspraak/klank weinig verschilt van een of meerdere andere geneesmiddelen ('look alike/sound alike'; LASA) werkt dit verwisseling van geneesmiddelen in de hand. De geïncludeerde literatuur bevat 27 publicaties waarin LASA problematiek wordt beschreven. Details van 12 artikelen zijn opgenomen in Bijlage 5.2. Een goed ontwerp van de naam en aandacht voor mogelijke verwisselingen is daarom belangrijk.

Verpakking/etiket/bijsluiter van het geneesmiddel

(Zie ook Bijlage 5.1 en Bijlage 5.2 onder *Verpakking/etiket/bijsluiter*)

Wanneer de verpakking sterk lijkt op verpakkingen van andere geneesmiddelen van dezelfde fabrikant en/of verschillende sterkten is er een risico op verwisseling. (29)

Bij ampullen kan de ruimte op het etiket te beperkt zijn om de benodigde informatie duidelijk leesbaar te plaatsen. Ook kan het gebruik van gelijk gekleurde caps/etiketten op verschillende geneesmiddelen

verwisseling van ampullen in de hand werken. De verpakking van injecteerbare geneesmiddelen is daarmee onderdeel van het probleem. (13; 28; 19)

Ontwerpfouten in het etiket kunnen tot medicatie-incidenten leiden, zoals laag contrast met de achtergrond, gebruik van onduidelijke etiketten op een flacon, slechte leesbaarheid en zichtbaarheid, onoverzichtelijke etikettering of onduidelijke aanduiding van de sterkte. (11)

Een bijsluiter die onjuiste informatie bevat, bijvoorbeeld bij een verouderde versie van de bijsluiter, kan problemen in het gebruik veroorzaken. (17)

Dosering en formulering van het geneesmiddel

(zie ook Bijlage 5.1 en Bijlage 5.2 onder *Gebruik/toediening*)

Wanneer de dosering per patiënt individueel moet worden uitgerekend op basis van lichaamsgewicht (met name bij kinderen), levert dit een risico op een verkeerde dosering op. Dit geldt vooral bij geneesmiddelen waarbij vervolgens op basis van de berekening de juiste hoeveelheid van het geneesmiddel uit een ampul moet worden opgenomen in de injectiespuit. (21)

Wanneer bij een geneesmiddel een doseeradvies voor kinderen ontbreekt, zullen verzorgers zelf op zoek gaan naar de dosering, wat een risico op verkeerde dosering geeft. (3).

Het afmeten van vloeibare geneesmiddelen door de gebruiker vormt een risico op een verkeerde dosering. Een spuitje van geschikte maat en schaal bij het geneesmiddel geeft minder risico dan een algemene maatvoering, zoals theelepel of eetlepel. (20)

Tabletten met vertraagde afgifte vormen een risico wanneer de patiënt problemen met de inname van de tablet heeft. Dergelijke tabletten mogen namelijk niet vergruisd worden, maar dit gebeurt in de praktijk toch geregeld. (33)

In de literatuur kwamen ook maatregelen naar voren, die genomen kunnen worden om medicatiefouten te voorkomen. Deze zijn samengevat in Bijlage 5.1 onder *Oplossingen*. De referenties zijn opgenomen in Bijlage 5.3. *Referenties Embase literatuuronderzoek*.

3.1.2 Prescrire literatuuronderzoek

De bevindingen uit het onderzoek van Prescrire 2010-2020 zijn samengevat in Bijlage 6.1 *Samenvatting van het Prescrire literatuuronderzoek (Prescrire)*. Voor ieder onderwerp worden in de tweede kolom de gesignaleerde problemen en bijbehorende boodschappen vermeld. In Bijlage 6.2 zijn ook de referenties van de gebruikte artikelen uit Prescrire opgenomen.

In Prescrire komen problemen, die samenhangen met producteigenschappen, duidelijk naar voren. Het gaat vooral om de volgende vier producteigenschappen.

De verpakking van het geneesmiddel

Bij de verpakking van een geneesmiddel zijn aspecten als kind-veiligheid, duidelijk onderscheid met andere geneesmiddelen en duidelijke informatie op de verpakking van belang. In Prescrire wordt gepleit voor het afschaffen van verpakkingen met losse tabletten of capsules (zogenoemde 'bulk bottles') en voor het vermelden van de generieke naam (International Nonproprietary Name (INN)) van het geneesmiddel op iedere eenheid van een blister-verpakking.

Naamgeving van het geneesmiddel

Om verwisseling te voorkomen is het gebruik van de generieke naam van het geneesmiddel van belang op zowel recept als verpakking. Het toepassen van een paraplu-merk waaronder verschillende geneesmiddelen vallen en waarbij de naam en verpakking van de verschillende geneesmiddelen sterk op elkaar lijken kan tot verwisselingen leiden.

Aanduiding van de dosering

Problemen kunnen ontstaan wanneer de dosering van het geneesmiddel op verschillende manieren kan worden aangegeven (mg versus ml; internationale eenheden versus mg). In dergelijke gevallen is een tweede onafhankelijke controle van de dosering van belang, zoals bij het gereed maken van injecties en het instellen van infuuspompen.

Het bij het geneesmiddel behorende hulpmiddel

De hulpmiddelen voor het toedienen van geneesmiddelen, zoals doseerpipetten en spuitjes voor het toedienen van orale oplossingen, moeten adequaat en nauwkeurig zijn. Geneesmiddelen, die geïnjecteerd worden, zoals vaccins, zouden volgens Prescrire zo veel mogelijk gereed voor gebruik moeten zijn.

3.2 WPM-meldingen

Het overgrote deel van de WPM-meldingen bij IGJ, die uit de search kwamen, had geen betrekking op een incident waarbij het gebruik van een geneesmiddel een rol speelde. Deze meldingen gingen over het zorgproces en/of zorghandelingen waarbij geen geneesmiddelen betrokken waren of het betrof incidenten met medische hulpmiddelen. Deze meldingen werden geëxcludeerd (n=2.225; 88%).

Het aantal WPM-meldingen, waarbij het gebruik van een geneesmiddel (mogelijk) een rol speelde, was 12% van het aantal meldingen uit de search (n=306). Deze meldingen zijn geïncludeerd, gecodeerd en geanalyseerd. Wanneer we het in het vervolg over de meldingen hebben gaat het altijd om 'geïncludeerde meldingen'.

Voor de meeste meldingen over een probleem met betrekking tot de medicatieveiligheid ontbrak een expliciete link met de producteigenschappen van een geneesmiddel. Bij het grootste deel van de WPM-meldingen betrof het beschreven incident een overdosering van een geneesmiddel, waarvan ruim een derde overdosering van morfine.

De meeste meldingen betroffen het moment van toedienen aan de patiënt of het gebruik door de patiënt (onderdeel 6 van het

medicatieproces) en het moment van daadwerkelijk pakken, etiketteren of afleveren van het geneesmiddel (onderdeel 4 van het medicatieproces). In meer dan de helft van de meldingen betrof de melding een incident met een vloeibaar geneesmiddel, dat in de meeste gevallen parenteraal (per injectie of per infuus) werd toegediend. Daarbij ging het om fouten in de keuze van het geneesmiddel (verkeerde spuit/ flacon/ampul) en in de dosering. Dit speelde met name bij infuuspompen. Hierbij kon de doseersnelheid te hoog zijn ingesteld, of werd een fout gemaakt in het omrekenen van de concentratie van het geneesmiddel (mg/ml) naar volume dat geïnjecteerd moet worden of naar volume per tijdseenheid dat per infuus toegediend moet worden. Ook waren er incidenten waarbij een vloeibaar geneesmiddel via de verkeerde route werd toegediend; bijvoorbeeld epiduraal (via een ruggenprik) in plaats van veneus (in de ader van bijvoorbeeld een arm).

In ongeveer een derde van de meldingen was de oorzaak van het incident gelegen in een vorm van LASA (Look Alike, Sound Alike). Daarbij zat de fout bij de helft van de LASA-meldingen in de concentratie van het geneesmiddel. Dit speelde bij geneesmiddelen beschikbaar in een concentratiereeks, (bijvoorbeeld van 0,1 mg/ml, 1 mg/ml, 10 mg/ml) en bij tabletten die in een reeks van sterkten worden geleverd, bijvoorbeeld 0,5 mg en 5 mg of 0,25 mg en 25 mg per tablet. Een komma in de sterkte-aanduiding kan verkeerd worden geplaatst of verkeerd worden gelezen. De fout die hierbij wordt gemaakt leidt tot een tienvoudige overdosering. Er waren ook meldingen van verwisseling bij het gebruik van voorgevulde injectiespuiten en ampullen waardoor bijvoorbeeld bij de voorbereiding van een operatie geneesmiddelen in de verkeerde volgorde werden geïnjecteerd. Fouten als gevolg van LASA in de brede betekenis van deze term treden op in het hele medicatieproces van voorschrijven tot gebruik.

In de zorg wordt veel gebruik gemaakt van medicatierollen. Een medicatierol is een strip van plastic zakjes waarbij elk zakje alle geneesmiddelen bevat die de patiënt op een bepaald tijdstip van de dag dient in te nemen. Ook het gebruik van een medicatierol is geen garantie voor foutloos geneesmiddelgebruik. In de meldingen werden meerdere incidenten beschreven waarbij een verkeerde medicatierol bij de patiënt is afgeleverd, verkeerde geneesmiddelen in de rol waren opgenomen, er geneesmiddelen in de zakjes ontbraken of een zorgverlener een zakje van een medicatierol van een bepaalde patiënt afscheurde en vervolgens aan de verkeerde patiënt gaf.

Bij een derde van de meldingen werd de oorzaak van het incident omschreven als een 'doseerfout' of een 'infuusfout' zonder dat er een specifieke producteigenschap van een bepaald geneesmiddel aan ten grondslag lag. In 1 op de 10 meldingen was er sprake van verwisseling van medicatie waardoor per saldo een verkeerd geneesmiddel werd toegediend. In deze gevallen was er geen sprake van producteigenschappen die het incident in de hand zouden hebben gewerkt. Ook waren er incidenten waarbij medicatie abusievelijk aan de verkeerde patiënt was gegeven.

3.3 Lareb-meldingen

De geïnccludeerde Lareb meldingen gingen over specifieke (geregistreerde) geneesmiddelen en waren gekoppeld aan een specifiek registratienummer, met merknaam, dosering en fabrikant.

Zoals in 2.3.1 uitgelegd, waren de Lareb-meldingen alle gecodeerd volgens de MedDRA systematiek. De PTs en LLTs geven in één term een omschrijving van het gemelde probleem weer. De PTs geven de probleemcategorie aan, de LLTs geven het probleem op een specifiek detailniveau weer.

De door ons geïnccludeerde meldingen vielen in 84 verschillende categorieën. De meeste meldingen vielen onder PT *Product complaint*, hetgeen weinig specifiek is, gevolgd door *Device issue*, *Device dislocation*, *Product quality issue*, *Device occlusion*, *Device expulsion*, *Breakage* en *Needle issues* (zie Tabel 1).

Tabel 1 Meest voorkomende Preferred Terms toegekend aan de geïnccludeerde Lareb meldingen

Preferred Term (PT)	Aantal meldingen	Percentage meldingen (%)
<i>Product complaint</i>	628	15
<i>Device issue</i>	544	13
<i>Device dislocation</i>	375	9
<i>Product quality issue</i>	372	9
<i>Device occlusion</i>	208	5
<i>Device expulsion</i>	202	5
<i>Breakage</i>	176	4
<i>Needle issues</i>	124	3

De algemene PT *Product quality issue* bevat meldingen die gerelateerd zijn aan een probleem met betrekking tot de karakteristieke kenmerken van het product, zoals afwijkende kleur, smaak, geur, broosheid van tabletten, problemen bij inname of toedienen en ook problemen met naalden en pennen. Vergelijkbare problemen kunnen echter ook onder een andere PT gecodeerd zijn. Het selecteren van meldingen van problemen die gerelateerd zijn aan een producteigenschap is hierdoor lastig eenduidig uit te voeren.

In Bijlage 7 staan de tien producten waarover de meeste meldingen waren, alle producten waren in Nederland geregistreerde geneesmiddelen. De Bijlage vermeldt het gemelde probleem en geeft een beknopte duiding van het signaal zoals dat uit een bespreking met Lareb naar voren is gekomen. De meldingen voor sommige producten uit de top 10 waren beperkt tot een specifieke periode maar andere problemen die naar voren kwamen waren meer gespreid over tijd en gerelateerd aan de aard van het product (zie Bijlage 7). Bij de duiding betreft Lareb dan ook de registratie-historie van het geneesmiddel: de fabrikant analyseert ook de meldingen over het eigen product, wat tot een aanpassing van het product of de productinformatie kan leiden en daarmee ook tot een aanpassing van de registratie van het product. De gemelde problemen kunnen daardoor na enige tijd afnemen.

Uit de Lareb-meldingen kwamen gebruiksproblemen naar voren samenhangend met het ontwerp van het geneesmiddel dat een risico op een ongewenst effect voor de patiënt opleverde. Zo waren de meeste geïncludeerde meldingen gerelateerd aan een wijze van toedienen van het geneesmiddel, waarbij een medisch hulpmiddel wordt gebruikt: de pomp, de inhalator, de cassette of de naald.

Intra-uteriene medische hulpmiddelen (IUDs; ook wel 'spiraaltjes') worden in de baarmoeder geplaatst om zwangerschap te voorkomen. Spiraaltjes kunnen problemen veroorzaken door dislocatie (op een verkeerde plaats in het lichaam terecht komen) of expulsie (uitdrijving uit de baarmoeder). Een groot deel van de geïncludeerde Lareb-meldingen betrof IUDs, die in het spiraaltje ook hormonen als werkzame stof bevatten en daarom als geneesmiddel geregistreerd zijn. De gemelde problemen hangen samen met het ontwerp van het bijbehorende spiraal (medisch hulpmiddel) en de plaatsing van het spiraal. IUDs zonder geneesmiddel leveren vergelijkbare problemen op blijkt uit meldingen bij het Meldpunt en Expertisecentrum Bijwerkingen Implantaten (MEBI)⁵. Wanneer een nieuw IUD een groter marktaandeel verwerft ten koste van een bestaand geregistreerd IUD, verschuiven dergelijke problemen, die samenhangen met de toedieningsvorm en niet met de werkzame stof, mee naar het nieuwe geneesmiddel.

De signalen die voortkomen uit de Lareb-meldingen waren dus divers van aard. Er kwamen twee nieuwe signalen naar voren die nader onderzoek behoeven, zoals de meldingen over gel voor gebruik in de darm en een infusiepoeder.

De monitoring van bijwerkingen door Lareb is enerzijds gebaseerd op zelfrapportage door patiënten en zorgprofessionals en anderzijds op rapportages door de MAH via het EMA. Hierdoor ontstaat een selectiebias: over producten die vaker worden gebruikt, kunnen meer meldingen worden verwacht. De ontvangen meldingen blijven altijd het topje van de ijsberg en geven slechts een klein deel van de bijwerkingen weer die daadwerkelijk optreden⁶. De selectiebias betreft ook de patiënten die bijwerkingen melden: verwacht kan worden dat zij hoger opgeleid zijn met een hogere sociaal-economische status.

3.4 Expert opinies

Uit de interviews met experts blijkt dat het voorkomen van bepaalde soorten medicatiefouten zeer afhankelijk is van de context. De experts geven aan dat producteigenschappen van geneesmiddelen weliswaar een prominente rol kunnen spelen bij medicatiefouten, maar dat een medicatiefout toch vaak ontstaat door een combinatie van factoren, zoals het type patiënt, de bewaarmethode van een geneesmiddel, de toedieningswijze, de werkomgeving (spoedeisende zorg; hoge

⁵ Jaarrapportage 2021 MEBI

⁶ van Hunsel F, van der Welle C, Passier A, van Puijenbroek E, van Grootheest K. Motives for reporting adverse drug reactions by patient-reporters in the Netherlands. Eur J Clin Pharmacol. 2010 Nov;66(11):1143-50. doi: 10.1007/s00228-010-0865-7. Epub 2010 Jul 24. PMID: 20658130; PMCID: PMC2957580.

werkdruk) en het menselijk handelen. Er werd hierbij ook gerefereerd naar het risicomanagement gatenkaasmodel⁷.

Het gatenkaasmodel gaat er vanuit uit dat een veiligheidssysteem vier verdedigingslagen tegen ongelukken kent: allereerst het correct handelen van het individu, het aanwezig zijn van de juiste randvoorwaarden om veilig te kunnen handelen, voldoende toezicht op het handelen en het systeem en de inrichting van de organisatie. Iedere laag kent zwakke plekken zoals een gatenkaas in iedere laag een gat vertoont, maar dat hoeft niet gelijk tot problemen te leiden. Het gaat mis als de gaten van de lagen achter elkaar in een lijn komen te liggen en de zwakke plekken met elkaar een tunnel vormen waardoor een fout niet tijdig voorkomen wordt. De experts noemen als 'gaten' in het medicatiesysteem onvoldoende opleiding van medewerkers, geen standaardisatie van apparatuur en werkprotocollen, hoge werkdruk, personeelstekorten en het inzetten van medewerkers op verschillende locaties.

Volgens de ervaring van de experts ontstaan de meeste fouten door foutief menselijk handelen. Hierbij kan gedacht worden aan verwisselingen, te snel handelen, niet goed lezen, niet aftekenen, niet goed registreren, rekenfouten, geen dubbele controle bij verstrekken, incorrecte overdracht binnen een ziekenhuis of tussen een ziekenhuis en de eerste lijn. Het zijn niet alleen de producteigenschappen die een probleem veroorzaken maar de combinatie met een zorgverlener die het product niet kent of in combinatie met een patiënt die lage gezondheidsvaardigheden heeft.

Perspectief vanuit thuis- en verpleegzorgexperts

Daarbij geven de experts vanuit de thuis- en verpleegzorg aan dat verpleegkundigen en verzorgenden met regelmaat worden gestoord bij het verstrekken van medicijnen, dat zij vaak plotseling worden geconfronteerd met nieuwe geneesmiddelen en ook dat de hulpmiddelen voor toediening soms te ingewikkeld zijn. Ook LASA is een bekend probleem, zowel LASA in de namen van geneesmiddelen als het uiterlijk van bijvoorbeeld tabletten, insulinepennen en verpakkingen.

De problemen met de juiste instelling van infuuspompen in de thuiszorg en verpleegzorg, die uit de WPM-meldingen naar voren kwamen, werden door de experts herkend. Er is weinig uniformiteit in de bediening van infuuspompen en er ontstaan fouten in dosisberekeningen doordat mg/ml verwarring oplevert. De veiligere smart-infuuspompen met ingebouwde geneesmiddelen-databank zijn duurder dan de reguliere infuuspompen.

Perspectief vanuit experts uit ziekenhuisapotheken

Ziekenhuisapothekers zien in de praktijk fouten in etikettering, in levering vanuit fabrikanten, door beperkte inkoopmogelijkheden en problemen door het preferentiebeleid. Verschillende experts wezen erop dat het preferentiebeleid van zorgverzekeraars veel wisseling van

⁷ Het gatenkaasmodel (ook soms Zwitsersekaasmodel genoemd) is een model dat tracht te verklaren hoe in een organisatie ongelukken kunnen ontstaan. Het model is in 1990 bedacht door de Engelse psycholoog James T. Reason van de Universiteit van Manchester en wordt vaak toegepast bij risicoanalyse en risicobeheer. Het model wordt ook wel aangeduid als het cumulatief-effectmodel.

geneesmiddelen veroorzaakt. Dit is behalve voor de patiënten ook voor de apothekers en zorgverleners nadelig omdat zij zich steeds moeten verdiepen in de bijzonderheden van weer een nieuw geneesmiddel. Dit geldt zeker als een nadeel wanneer het geneesmiddel wordt toegediend met behulp van een hulpmiddel, zoals een inhalator. Om een inhalator effectief te kunnen gebruiken, zijn specifieke handelingen nodig, die per inhalator kunnen verschillen en ook enige oefening vergen.

Binnen ziekenhuizen worden infuuszakken en spuiten steeds meer gereedgemaakt door de ziekenhuisapotheek in plaats van personeel op de verpleegafdeling om fouten door de verpleging te voorkomen. Het gebruik van Ready to Administer (RTA) en Ready to Use (RTU) preparaten wordt beperkt door de regelgeving volgens de experts. Geneesmiddelen mogen door een ziekenhuisapotheek alleen doorgeleverd worden aan andere apotheken als er geen gelijkwaardige alternatieven geregistreerd zijn. De reguliere ampullen zijn geregistreerd op de markt en worden door IGJ gelijkwaardig aan de RTA/RTU preparaten beschouwd, wat betekent dat de RTA/RTU preparaten niet mogen worden doorgeleverd aan andere apotheken. De experts geven echter aan dat zij de RTA/RTU preparaten een stuk veiliger vinden.

Gebruiksgemak van (nieuwe) medicatie

Elke schakel in de keten heeft zijn eigen specifieke problemen. Een rode draad is de gebruiksvriendelijkheid van (nieuwe) medicatie. Vrijwel alle deelnemers gaven aan dat de eindgebruiker en de toediener onvoldoende worden betrokken bij het ontwikkelingsproces van medicatie. De producten zijn soms intuïtief niet logisch in gebruik of sluiten niet goed aan bij de lichamelijke en cognitieve vaardigheden van de patiënt.

Rol voor de registratieautoriteiten

Verschillende deskundigen gaven aan dat voor een prospectieve risicoschatting patiënten-panels zouden moeten worden ingezet. Er moet daarbij gekeken worden of een product intuïtief logisch toe te passen is. Vaak voldoen producten strikt gezien aan de wet- en regelgeving, maar zijn ze intuïtief niet logisch qua ontwerp en gebruik.

Volgens een aantal experts ligt hier een rol voor de registratieautoriteiten. Ontwerpkeuzes die het gebruik beïnvloeden zouden bij voorkeur bij de registratie van het geneesmiddel getoetst moeten worden. Achteraf, na registratie, is dit lastig te wijzigen, waardoor fouten blijven ontstaan. De registratieautoriteit kan echter niet in alle gevallen om studies met gebruikerspanels vragen. De experts betrokken bij de registratie van geneesmiddelen wijzen er op dat de registratieautoriteiten nieuwe geneesmiddelen moeten beoordelen binnen het kader van de geharmoniseerde Europese regelgeving en bijbehorende officiële richtsnoeren (Europese guidance). Voor het beoordelen van de consequenties van het ontwerp voor een specifieke doelgroep bestaat nog maar beperkte Europese guidance. De experts noemen de hoge werklast van het EMA, waarin dit type vraagstukken beperkte prioriteit heeft, en omdat de meningen binnen de lidstaten vaak nog uiteen lopen als het gaat om het gebruik in de dagelijkse praktijk, komt formele guidance slechts langzaam tot stand. De experts wijzen erop dat de producent ook een belangrijke verantwoordelijkheid

heeft om bij het ontwerp rekening te houden met de eindgebruiker. Het EMA heeft in 2020 daarom de *'Reflection paper on the pharmaceutical development of medicines for use in the older population'* gepubliceerd⁸. Een EMA reflection paper is minder bindend dan een Europees guidance document; het document is opgesteld ter aanmoediging van producenten om de oudere patiënt meer centraal te stellen tijdens de ontwikkeling van een geneesmiddel. De aanbevelingen kunnen echter niet als eis worden opgelegd. De experts merken ook op dat voor de producent ook kosten een belangrijke rol spelen en dat dit ten koste kan gaan van aandacht voor het ontwerp; veel generieke geneesmiddelen worden zo goedkoop mogelijk geproduceerd. Dit wordt binnen het geneesmiddelsysteem om legitieme redenen afgedwongen door de betalende partijen, zoals de zorgverzekeraars.

Bij registratie wordt beoordeeld of een nieuw geneesmiddel niet te veel lijkt op een ander geneesmiddel, zoals bij verschillende sterkten van hetzelfde geneesmiddel of vergelijkbare tabletten. Het EMA geeft aanbevelingen voor maatregelen om het risico op verwisseling van geneesmiddelen en mogelijke medicatiefouten te voorkomen^{9,10,11}. In de praktijk vindt toch verwisseling plaats van geneesmiddelen die sterk op elkaar lijken. In de interviews kwam de noodzaak om niet alleen het specifieke product dat voor registratie is aangeboden te bekijken maar de hele productlijn van de fabrikant ⁽⁶⁶⁾.

Het beeld dat de experts schetsen is dat in de zorgpraktijk voortdurend gewerkt wordt aan het verbeteren en aanscherpen van het vangnetsysteem om medicatiefouten te voorkomen. Partijen in de zorg, zoals zorgorganisaties, apothekers en ziekenhuisapothekers, anticiperen in zekere mate op de producteigenschappen bij de introductie van een nieuw geneesmiddel. Ze nemen indien nodig maatregelen om problemen voor te zijn, zoals het selecteren bij de inkoop, het opstellen van protocollen voor de gebruikers en het voor toediening gereed maken van medicatie door deskundigen. De experts noemden echter ook dat dit verder kan worden uitgebreid en geharmoniseerd binnen instellingen, regio's of zelfs op nationaal niveau. Goede registratie van medicatie-incidenten door producteigenschappen is van belang om de problemen bij de registratiehouder/fabrikant aan de orde te stellen en om voorzorgsmaatregelen in de zorgpraktijk te nemen.

Samenvattend zijn de experts het er over eens dat het het meest effectief zou zijn om producteigenschappen al tijdens de ontwikkeling van het geneesmiddel af te stemmen op de eindgebruiker om medicatiefouten te voorkomen. De producent heeft hierin een belangrijke verantwoordelijkheid en wordt daar in toenemende mate op aangesproken. De registratieautoriteiten kunnen op dit moment producteigenschappen in de fase van markttoelating al in beperkte mate

⁸ https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/reflection-paper-pharmaceutical-development-medicines-use-older-population-first-version_en.pdf

⁹ [https://www.ema.europa.eu/en/human-regulatory/research-development/scientific-guidelines/qa-quality/quality-medicines-questions-answers-part-2#acceptability-of-two-different-appearances-\(shape,-dimensions,-colour\)-for-a-single-strength-tablet-in-a-single-marketing-authorisation-section](https://www.ema.europa.eu/en/human-regulatory/research-development/scientific-guidelines/qa-quality/quality-medicines-questions-answers-part-2#acceptability-of-two-different-appearances-(shape,-dimensions,-colour)-for-a-single-strength-tablet-in-a-single-marketing-authorisation-section)

¹⁰ https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/position-paper-potential-medication-errors-context-benefit-risk-balance-risk-minimisation-measures_en.pdf

¹¹ https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/draft-reflection-paper-pharmaceutical-development-medicines-use-older-population-first-version_en.pdf

beïnvloeden. Deze rol zou volgens verschillende experts moeten groeien, maar hiervoor zijn wel Europese kaders nodig. Het vangnetsysteem in de zorg om medicatiefouten te voorkomen vergt continue aandacht en verbetering. Door binnen maar ook tussen zorginstellingen de werkwijze te harmoniseren, kunnen fouten door menselijk handelen beter voorkomen worden. Het gaat hierbij om standaardisatie van de protocollen en ingebouwde controlemomenten, maar ook van apparatuur, zoals infuuspompen.

4 Discussie en conclusie

Het doel van deze verkenning was de volgende vragen te beantwoorden:

- 1) Welke problemen in het gebruik van geneesmiddelen, veroorzaakt door producteigenschappen zijn bekend (vermeldingen in literatuur of meldingen uit databases) en welke (combinaties van) producteigenschappen lagen aan de problemen ten grondslag?
- 2) Welke producteigenschappen van geneesmiddelen (of combinaties van producteigenschappen) kunnen het risico op verkeerd of ongewenst gebruik van geneesmiddelen geven en daardoor een risico voor de gebruiker opleveren?

Om de vragen voor deze verkenning te beantwoorden hebben we een aantal bronnen geraadpleegd: de internationale literatuur, IGJ-meldingen, Lareb-meldingen en expert ervaringen. De bronnen gaven inzicht in de verschillende typen problemen in het gebruik van geneesmiddelen, die (mede) veroorzaakt worden door de producteigenschappen van het geneesmiddel.

Problemen door producteigenschappen

Toediening van een geneesmiddel met behulp van een hulpmiddel kan problemen bij het gebruik opleveren: dit is een risico dat speelt in zowel de thuissituatie (bijvoorbeeld inhalatoren) als in de zorgsituatie (bijvoorbeeld IUDs). Het verkeerd instellen van een infuuspomp komt in de Nederlandse situatie specifiek als risico voor de verpleegzorg en de thuiszorg naar voren, maar niet voor de ziekenhuiszorg.

In de ziekenhuiszorg en verpleegzorg komen problemen voor door verwisseling en verkeerd gereed maken voor toediening, zoals verwisseling door de naam (LASA) en de beschikbaarheid van verschillende sterkten of het uiterlijk (met name bij voorgevulde spuiten en ampullen). In de verpleegzorg geven medicatierol-zakjes ook een risico op verwisseling, zoals verstrekking aan de verkeerde patiënt.

In de thuissituatie veroorzaken gebruiksonvriendelijke verpakkingen een probleem. Enerzijds gaat het hier om kind-onveilige sluitingen en verpakkingen, waarbij met name gedacht moet worden aan flacons met losse tabletten en capsules. Anderzijds kunnen veilige verpakkingen een probleem opleveren voor specifieke patiëntgroepen, zoals blisters waaruit een tablet niet gemakkelijk uit te drukken is wanneer de patiënt weinig kracht in de handen heeft.

Risico's door producteigenschappen

In deze verkenning is naar voren gekomen dat producteigenschappen van geneesmiddelen in de praktijk een rol kunnen spelen bij problemen in het geneesmiddelgebruik en bij medicatiefouten. Gebruik van een hulpmiddel bij de toediening, toediening per infuus en gelijkenis met andere geneesmiddelen kunnen beschouwd worden als eigenschappen die in bepaalde omstandigheden een risico op problemen geven. Maar in

de verkenning bleek ook dat een producteigenschap van een geneesmiddel in de meeste gevallen niet de enige oorzaak van het ontstane probleem was. Of een producteigenschap van een geneesmiddel risicovol is moet in de context van het gebruik worden beoordeeld. Een probleem ontstaat wanneer een geneesmiddel met een bepaalde producteigenschap gebruikt wordt bij een specifieke patiëntgroep of wanneer het gebruik samenvalt met kwetsbare momenten in het zorgproces gecombineerd met omstandigheden als stress, werkdruk, capaciteitsproblemen of gebrek aan ervaring.

Deze verkenning laat zien dat een lijst van risicovolle producteigenschappen van geneesmiddelen niet voldoende is om te anticiperen op problemen in het gebruik van een geneesmiddel. Kennis over de producteigenschappen van een geneesmiddel zou hiervoor echter wel ingezet kunnen worden, maar dan is het ook nodig om de zorgsetting waarin het geneesmiddel wordt gebruikt in ogenschouw te nemen.

Aanbevelingen

Periodieke monitoring van trends in medicatie-incidenten (in plaats van alleen een analyse per incident) kan bijdragen aan meer kennis over de relatie tussen ontwerp van geneesmiddelen en problemen in de praktijk. De relatie tussen producteigenschappen van geneesmiddelen en medicatieproblemen in de praktijk is echter lastig te onderzoeken omdat bij de registratie van medicatie-incidenten de gegevens over het exacte geneesmiddel en de oorzaak van het incident vaak ontbreken. In het contactformulier van het Landelijk Meldpunt Zorg zouden bijvoorbeeld specifieke velden opgenomen kunnen worden om de exacte gegevens van het betrokken geneesmiddel in te vullen, zoals naam, toedieningsvorm, sterkte en dosering. Als voorbeeld kan het digitale meldingenformulier¹² van Lareb dienen. Voor de invuller is het invullen van de gegevens van het geneesmiddel waarschijnlijk lastig en het zou behulpzaam kunnen zijn wanneer er een suggestielijst verschijnt. We bevelen aan dat de inrichting van de databases voor medicatie-incidenten wordt geëvalueerd en zo nodig aangepast om medicatie-incidenten waarbij de producteigenschappen van een geneesmiddel een rol hebben gespeeld beter te selecteren en te analyseren.

We bevelen aan om te bevorderen dat al in de ontwikkelingsfase het ontwerp van een geneesmiddel beter wordt afgestemd op de gebruiker. In de interviews pleitten de experts er voor om patiënten en gebruikers in een vroeg stadium te betrekken bij het ontwerp van een geneesmiddel om (kind-) veiligheid en gebruiksvriendelijkheid voldoende aandacht te geven en problemen in de dagelijkse praktijk voor te zijn. Het afstemmen van het ontwerp van het geneesmiddel op specifieke eindgebruikers tijdens de ontwikkeling van het geneesmiddel gebeurt echter nog weinig en er bestaan hiervoor nog beperkt registratie-eisen.

¹² <https://meldformulier.lareb.nl/Forms/ReportForm>

Conclusie

Producteigenschappen van geneesmiddelen kunnen een rol spelen bij problemen in het geneesmiddelgebruik en bij medicatiefouten. Deze verkenning leverde vier kernbevindingen op:

1. Vele producteigenschappen van geneesmiddelen kunnen een specifiek risico op verkeerd gebruik van een geneesmiddel of op medicatiefouten geven. Maar tegelijk kwam naar voren dat een producteigenschap van een geneesmiddel vrijwel nooit de enige oorzaak is van een medicatie-incident. Wanneer een medicatie-incident optreedt waarbij een producteigenschap van het geneesmiddel (mogelijk) een rol heeft gespeeld, is dit altijd in combinatie met omgevingsfactoren: de zorgsetting en de personen die het geneesmiddel hanteren.
2. Gemelde medicatie-incidenten hebben in veel gevallen betrekking op geneesmiddelen die worden toegediend met behulp van een (medisch) hulpmiddel, zoals auto-injectoren, inhalatoren en implantaten. Bijzondere aandacht verdient het gebruik van infuuspompen in de thuiszorg en verpleegzorg: het gebruik van de infuuspomp speelde in een groot aantal incidentmeldingen een rol. Meer uniformiteit in het ontwerp van hulpmiddelen en daarmee meer uniformiteit in de wijze van gebruik kan medicatie-incidenten tegengaan.
3. Medicatiefouten ontstaan ook wanneer het uiterlijk van geneesmiddelen te weinig onderscheidend is. Het gaat daarbij zowel om de naam en verpakking als ook de vorm en kleur van de toedieningsvorm (tablet, capsule, flacon, ampul). Hierbij wordt opgemerkt dat 'branding' van geneesmiddelen een risico op verwisseling van geneesmiddelen kan opleveren. Branding heeft namelijk vooral de herkenbaarheid van de producent of productlijn tot doel door middel van vergelijkbare verpakkingen, bedrijfslogo's en kleurstelling. Het onderscheid tussen verschillende geneesmiddelen is daardoor minder duidelijk.
4. Het ontwerp van geneesmiddelen lijkt nog te weinig afgestemd op de eindgebruikers van het geneesmiddel. Het betrekken van de gebruikers in het ontwikkelingsproces kan problemen bij het gebruik in de praktijk voorkomen.

Bijlage 1 Gebruikte afkortingen

Actiz	Branchevereniging van zorgorganisaties
AMP	L'Association Mieux Prescrire, Frankrijk
BCG	Bacillus Calmette-Guérin, levende verzwakte virusstam van Mycobacterium bovis
CABG	Coronary arterial bypass grafting (bypass operatie om vernauwing kransslagader te behandelen))
CBG	College ter beoordeling van geneesmiddelen
EMA	European Medicines Agency
GIP	Geneesmiddelen en hulpmiddelen Informatie Project van Zorginstituut Nederland
IGJ	Inspectie Gezondheidszorg en Jeugd
INN	International Nonproprietary Name
ISMP	Institute for Safe Medication Practices
IUD	Intrauterine device; afleveringssysteem voor intra-uterien gebruik (plaatsing in baarmoeder)
IVM	Instituut Verantwoord Medicijngebruik
KNMP	Koninklijke Nederlandse Maatschappij ter bevordering der Pharmacie (apothekersorganisatie)
Lareb	Bijwerkingencentrum Lareb
LASA	Look Alike/Sound Alike
LUMC	Leids Universitair Medische Centrum, Leiden
MAH	Marketing Authorisation Holder; handelsvergunninghouder
MST	Medisch Spectrum Twente
NED	Normalised Edit Distance
NVZA	Nederlandse Vereniging van Ziekenhuisapothekers
OTC	Over-the-counter (zonder recept verkrijgbaar)
PRAC	Pharmacovigilance Risk Assessment Committee van EMA
RIVM	Rijksinstituut voor Volksgezondheid en Milieu
RTA	Ready to Administer; gereed voor toediening
RTU	Ready to Use; gereed voor gebruik
RUG	Rijksuniversiteit Groningen
SmPC	Summary of Product Characteristics
SMQ	Standardized Medical Query
SOC	System Organ Class
UU	Universiteit Utrecht
VMI	Afdeling Voorkomen Medicatie-Incidenten van IVM
V&VN	Beroepsvereniging Verzorgenden Verpleegkundigen
WPM	Work Proces Manager (IGJ-database ter ondersteuning van het toezichtsproces)

Bijlage 2 Zoektermen literatuur in Embase

#17 (#10 OR #12 OR #13 OR #14 OR #15) AND [2010-2020]/py
144

#16 #10 OR #12 OR #13 OR #14 OR #15 346

#15 ('look alike*':ti OR 'sound alike*':ti) AND ('drug*':ti OR
'pharmaceutical*':ti OR 147
'medication*':ti OR 'medicin*':ti OR 'packaging*':ti)

#14 (#1 OR #2) AND #3 AND #4 35

#13 ('confus*' NEAR/2 'brand names'):ti,ab 9

#12 #6 AND #11 61

#11 'error*':ti OR 'mistak*':ti 52,083

#10 #4 AND (#5 OR #6 OR #7 OR #8 OR #9) 160

#9 'drug nomenclature'/exp/mj OR 'product parameters'/exp/mj
2,104

#8 packaging*:ti 7,093

#7 color:ti OR colour*:ti 43,888

#6 'drug packaging'/exp/mj 3,120

#5 'drug design'/exp OR 'drug development'/exp/mj 79,791

#4 'medication error'/exp/mj 9,341

#3 'drug labeling'/exp/mj 3,763

#2 'drug safety'/exp OR 'risk'/exp 2,848,066

#1 'drug design'/exp OR 'drug development'/exp 98,188

Bijlage 3 Zoektermen WPM

In de volgende tabel zijn de zoektermen vermeld die gebruikt zijn voor de search in de WPM-database van IGJ.

Bij de search werden de meldingen in WPM over een periode van 2015 t/m 2020 geselecteerd waarin een term uit blok 1 gecombineerd met een term uit blok 2 voorkwam, met uitsluiting van meldingen waarin een term uit blok 3 voorkwam:

(Blok 1 AND Blok 2) NOT Blok 3

Blok 1: Geneesmiddel	Blok 2: Probleem	Blok 3: Strafrechtelijke gegevens
geneesmiddel	medicatiefout	proces verbaal
medicijn	verkeerd	aangifte
medicatie	fout	officier van justitie
vaccin	verwisseling	OvJ
farmacotherapie	per ongeluk	justitie
voorschrift	abusievelijk	openbaar ministerie
recept	vergissing	OM
toediening	verwarring	politie
prik	onterecht	rechercheur
spuit	overdosis	dood door schuld
injectie	onderdosis	doodslag
spuit	intoxicatie	moord
infuus	vergiftiging	mishandeling
infuuspomp	bijwerking	verwijtbaar
ampul	te laag	geweld
tablet	te hoog	disfunctioneren
pil	contra-indicatie	
capsule	incident	
zetspil	voorzorg	
crème	voorzorgsmaatregelen	
zalf	waarschuwen	
inhalator	overdosering	
pleister	onderdosering	
drank(je)	waarschuwing	
suspensie	voorzorgsmaatregel	
afleveren	afleverfout	
ter hand stellen	toedieningsfout	
uitreiken	rekenfout	
uitdelen	doseringsfout	
doseren	verwisseling	
injecteren	calamiteit	
toedienen	onveilig	
oplossen	gevaar	
innemen		
inbrengen		
opbrengen		
vergruizen		
delen		

Blok 1: Geneesmiddel	Blok 2: Probleem	Blok 3: Strafrechtelijke gegevens
bereiden		
sterkte		
dosis		

Bijlage 4 Interviews met deskundigen medicatieveiligheid

Bijlage 4.1 Geïnterviewde deskundigen

Expert	Afkomstig uit organisatie(s)
1	Actiz / Platform Medicatieveiligheid
2	Rijksuniversiteit Groningen / ziekenhuisapotheek UMCG;
3,4	NVZA / ziekenhuisapotheek MST/ ziekenhuisapotheek LUMC
5	Universiteit Utrecht / ziekenhuisapotheek OLVG Amsterdam
6	Instituut Verantwoord Medicijngebruik IVM
7, 8, 9	Apothekersorganisatie KNMP
10, 11, 12	CBG
12	Kwaliteitsverpleegkundige, op persoonlijke titel, werkzaam bij V&VN

Bijlage 4.2 Interview script

We nemen het interview op, maken verslag en leggen het voor goedkeuring voor aan geïnterviewde.

Introductie van het project

Voorstellen interviewers

Producteigenschappen van geneesmiddelen kunnen een specifiek risico bij gebruik vormen. Bij de beoordeling voor markttoelating wordt hier veel aandacht aan besteed en om de risico's te minimaliseren worden maatregelen getroffen die onderdeel zijn van de producteigenschappen. Daarnaast zijn er maatregelen getroffen in de zorgpraktijk om de risico's verder te minimaliseren. Toch zijn er veel plaatsen en momenten waarop het mis kan gaan.

Vraagstelling van het gehele project is:

Welke producteigenschappen van geneesmiddelen (of combinaties van producteigenschappen) kunnen het risico op verkeerd of ongewenst gebruik van geneesmiddelen geven en daardoor een risico voor de gebruiker opleveren?

Op verzoek van IGJ hebben we eerst een verkenning gedaan naar: Welke problemen in het gebruik door producteigenschappen zijn bekend (meldingen aan IGJ en Lareb, vermeldingen in literatuur) en welke (combinaties van) producteigenschappen lagen aan de problemen ten grondslag?

We willen graag de bevindingen aan u voorleggen en uw visie daar op horen.

Introductie geïnterviewde

Allereerst willen we u vragen of u zich kort kunt voortellen en in paar zinnen kunt omschrijven op welke manier u zich bezighoudt met medicatieveiligheid.

Korte inleiding over producteigenschap en context:

1. Wat bedoelen we met producteigenschappen?
Met een producteigenschap bedoelen we het ontwerp van het geneesmiddel met alles wat daarbij hoort, behalve de farmacologische eigenschappen, gewenste werking en bijwerkingen. Wat er wel bij hoort zijn naam, uiterlijk, kleur, geur, toedieningsvorm, verpakking, voorlichtingsmateriaal.
2. De context van een geneesmiddel
Wat duidelijk werd uit zowel literatuur als uit de meldingen van incidenten bij IGJ is dat medicatiefouten eigenlijk altijd door een samenloop van omstandigheden voorkomen en niet direct veroorzaakt worden door een producteigenschap. In de incidenten gemeld bij IGJ speelden zonder uitzondering de menselijke factor een grote rol.

Er zijn dus **verschillende vangnetten rond geneesmiddelen** om medicatiefouten te voorkomen. De patiënt en zorgverlener hebben cognitieve en fysieke vaardigheden om een fout te voorkomen, de zorgsetting kan er op ingericht zijn dat medicatiefouten worden voorkomen door protocollen, opleiding van personeel en bieden van faciliteiten, de IT systemen kunnen er op ingericht worden en de opslag van geneesmiddelen kan zo ingericht worden dat fouten worden voorkomen.

Start interviewvragen

We willen starten met een paar algemene vragen

- Heeft u zelf een idee over of ervaring met welke producteigenschappen van geneesmiddelen tot problemen in de praktijk leiden? U kunt denken aan: toedieningsvorm, toedieningsroute, verpakking, bijgeleverde voorlichtingsmateriaal, naamgeving.
- Zo ja, kunt u aangeven in welke context dat een probleem geeft?
- Bent u van mening dat producteigenschappen van geneesmiddelen een prominente rol spelen bij medicatiefouten en medicatieproblemen of zijn andere factoren belangrijker?

Uw reactie op bevindingen verkenning willen we nu per onderdeel vragen

Literatuur: hier komen vooral volgende probleem-veroorzakende producteigenschappen naar voren:

- Gelijkenis met ander geneesmiddel (verwisseling):, dat kan op verschillende manieren: naam (LASA), verpakking (ampullen, spuiten), zelfde uiterlijk (capsules of tabletten van dezelfde kleur), slecht leesbaar etiket, ontbreken generieke naam op verpakking
- Niet-eenduidige dosering (verkeerde dosering): berekening nodig, afmeten vloeibaar geneesmiddel, geen doseringsadvies voor kind
- Complexe toedieningsvorm (verkeerde toediening): vergruizen van tabletten voor vertraagde afgifte; hulpmiddel is complex, zoals infuuspomp, auto-injector, inhalator
- Herkent u deze bevindingen uit uw eigen werkomgeving?

- Kunt u aangeven of het vangnet op een bepaalde plek volgens u te zwak is?
- Heeft u een idee over wat een oplossing kan zijn?
- Bent u van mening dat het probleem voldoende onderkend wordt?

Meldingen bij IGJ: hier kwam naar voren dat in de NL praktijk optreden:

- Overdosering, met name morfine
- Verkeerd geneesmiddel ingenomen / toegediend door gelijkenis ander geneesmiddel maar ook verwisseling patiënt
- GNM voor Parenterale toediening meest in geding:
 - verkeerde spuit/flacon/ampul/vial (OK, anesthesie, SEH)
 - verkeerde dosering, met name door instelling infuuspomp en rekenfouten
 - verkeerde toedieningsroute
- Herkent u deze bevindingen uit uw eigen werkomgeving?
- Kunt u aangeven of het vangnet op een bepaalde plek volgens u te zwak is?
- Heeft u een idee over wat een oplossing kan zijn?
- Bent u van mening dat het probleem voldoende onderkend wordt?

Lareb-meldingen: klachten over specifieke producten komen naar voren:

- Vooral **problemen met bijbehorend (medisch) hulpmiddel en bij implantaten.**
- In **top 10**¹³
- Herkent u deze bevindingen uit uw eigen werkomgeving?
- Kunt u aangeven of het vangnet op een bepaalde plek volgens u te zwak is?
- Heeft u een idee over wat een oplossing kan zijn?
- Bent u van mening dat het probleem voldoende onderkend wordt?

Afsluitende vragen:

Kan er bij de introductie van nieuwe geneesmiddelen al geanticipeerd worden op eventuele problemen in de praktijk op basis van de producteigenschappen?

Wordt dat al gedaan in uw werkomgeving?

Zo ja, op welke niveau's moet er geanticipeerd worden en is dat in de praktijk haalbaar?

- Registratieautoriteiten
- Beroepsverenigingen
- Zorginstellingen
- Toezicht op de zorg

¹³ In de interviews zijn de producten genoemd.

Bijlage 5 Bevindingen Embase literatuuronderzoek

Bijlage 5.1 Samenvatting van het Embase literatuuronderzoek

Producteigenschappen die leiden tot problemen	Oplossingen
Naam/LASA	<ul style="list-style-type: none"> • Goed ontwerp van de naam of aanpassen van de naam (24; 10) • Een lijst opstellen met de LASA medicatie in de eigen organisatie en van daaruit maatregelen opstellen (7; 36) • Gebruik meerdere methoden om LASA-paren vast te stellen in hoog-risico-toepassingen zoals oncologie (15; 16) • Gebruik van TALL man lettering (8; 32). Hierbij worden hoofdletters gebruikt voor gedeeltes van de geneesmiddelnamen om verwisseling met een sterk lijkende geneesmiddelnamen te voorkomen. Een voorbeeld is DOBUTamine versus DOPamine. • Naam groot afdrucken (32) • LASA geneesmiddelen niet dicht bij elkaar in de opslag leggen en/of duidelijk aanduiden (32) • Waarschuwingen voor LASA aanbrengen in de opslag (9; 18) • Waarschuwingen in software voor het voorschrijven en ter hand stellen (9; 31; 36) • Gebruik van barcode scanners (9) • Vermijden van afkortingen van de medicatienaam (25; 26) • Gebruik de volledige medicatienaam (22) • Vermeld de indicatie op het recept ter voorkoming van verwisseling door LASA in de apotheek (36; 27; 1; 6)
Verpakking/etiket/bijsluiter	<ul style="list-style-type: none"> • Goed ontwerp van verpakking (11) • Vermijden van soortgelijke verpakking voor verschillende geneesmiddelen (35) • Verbeterde etiketten voor intraveneuze medicatie met gelijksoortige verpakking (7) • Verschillende sterkten van een geneesmiddel afnemen van verschillende fabrikanten om te voorkomen dat de verpakkingen op elkaar lijken en in de apotheek of op de afdeling verwisseld worden (25; 26; 34) • Gebruik van kleurcoderingen/symbolen (35; 29), echter geen zelfbedachte kleurcoderingen (2) • Etiketten met witte achtergrond op vials (kleine flacons), tekst op vials verticaal afdrucken,

Producteigenschappen die leiden tot problemen	Oplossingen
	kleurcoderingen om vergelijkbare middelen uit elkaar te houden (11) <ul style="list-style-type: none"> • Duidelijke waarschuwing tegen het vergruizen van tabletten met vertraagde afgifte of het openen van capsules. (33)
Gebruik/toediening	<ul style="list-style-type: none"> • Standaardisatie van dosering in ml i.p.v. lepel (3) • Verstrekking van een doseerhulpmiddel met het geneesmiddel (3) • Duidelijk doseervoorschrift voor alle leeftijdsgroepen(3) • Doseervoorschrift afgestemd op het taalniveau van de gebruiker (30) • Instructie voor personeel en patiënten (12; 18) • LASA geneesmiddelen niet bij elkaar in de opslag (12) • Altijd en heel zorgvuldig letten op wijze van opslaan en klaarleggen van gemakkelijk te verwisselen geneesmiddelen en van risicovolle geneesmiddelen op plaats van toediening (35) • Maatregelen die er voor zorgen dat patiënten de geneesmiddelen correct identificeren (31) • Gebruik van door de apotheek voorgevulde injectiespuiten i.p.v. ampullen (13; 35) • Injectiespuiten altijd of bijna altijd voorzien van etiket (35) • Optrekken van een geneesmiddel in spuit ter plekke alleen door de anesthesist die het middel gaat toedienen (35) • Voorschrijven altijd schriftelijk met gebruik van generieke naam en merknaam en met vermelding van de indicatie (1;36) • Het etiket van een ampul of injectiespuit moet zorgvuldig gelezen worden (35) • Voer een dubbel-check uit voor toediening (35) • Gemaakte fouten tijdens anesthesie moeten gerapporteerd en geëvalueerd worden (35) • Er moet een apotheker aangesteld zijn voor de OK-kamers (35)

Bijlage 5.2 Details bevindingen Embase literatuuronderzoek

Naam/LASA

Het Amerikaanse Institute for Safe Medication Practices (ISMP) heeft een lijst opgesteld met 968 medicatie-paren in de Amerikaanse markt, waarbij verwarring kan optreden omdat de namen van de geneesmiddelen qua spelling op elkaar lijken (Look Alike) of hetzelfde klinken (Sound Alike); LASA. (Cheng et al.(6))

Final scoring demonstrated that participants were able to identify pairs where the substitutions represented high risk of harm for receiving the delivered drug in error (eg, did not receive methylphenidate/received methadone), high risk of harm for not receiving the intended drug (eg, did not receive furosemide/received fosinopril), and pairs where the potential harm was high from not receiving the intended drug and from erroneously receiving the delivered drug (eg, did not receive albuterol/received labetalol). (Basco et al.(1))

Errors due to LASA drugs may cause patients' harm and death. It has been estimated that 1.4% of LASA drug errors result in adverse and harmful patient outcomes. Additionally, LASA errors may also result in substantial healthcare costs. Possible solution; Including the FDA-approved indication in the drug prescription may be used to differentiate LASA drug pairs and thus, prevent wrong drug medication errors. (Seoane-Vazquez et al.(27))

Nearly 60% of the ISMP confused drug pairs included had no overlap in indications, and another 21% of the drug pairs had just a partial overlap in indications. Associating indications with these drugs may help to differentiate these pairs and eliminate confusion between them. The remaining 20% of the drug pairs contained drugs with the same high-level indication (Cheng et al.(6))

Otero Lopez mentions several LASA-lists, namely from the FDA, ISMP, CAPCA/ISMP Canada, ISMP Spain, Council of Pharmacists database. The authors provide a list of LASA from overlap between lists. Creating a reference list at national level to enable TALL man lettering for medicines with similar names. Yet requires regular updates as well as further studies about the type of fonts or sections of names to be highlighted. (Otero López et al.(23))

The LASA-lists can be used to determine which medications require special safeguards to reduce the risk of errors. This may include strategies such as:

1. using both the brand and generic names on prescriptions and labels;
2. including the purpose of the medication on prescriptions and checking that a patient's active diagnosis matches the indication of a drug prior to dispensing or administering the drug;
3. configuring computer selection screens to prevent look-alike names from appearing consecutively; and
4. changing the appearance of look-alike product names to draw attention to their dissimilarities (TALL man lettering). (Basco et al.(1))

The frequency of near-miss drug dispensing errors correlated with greater similarity or lower NED (normalised edit distance) scores, and dispensing errors related to drug name confusion were significantly reduced by interventions. Several preventive strategies were introduced, including:

1. TALL man lettering, e.g. hydrALAZINE and hydroXYzine, vinCRISTine and vinBLASTine
2. enlargement of drug names and

3. highlighted look-alike drugs on shelf labels.

After dispensing by a pharmacist, the second pharmacist checked the prescription for its content and quantity in the drug package. A third pharmacist doublechecked the content before delivery to the patients. Before the intervention, look-alike alphabetical names were the main cause of dispensing the wrong medicine (134/202, 66.3%). The frequency of near-miss dispensing errors correlated significantly with drug-name similarity. After implementation of preventive strategies, dispensing errors due to drug-name confusion were reduced significantly (77/140, 55.0%, $p=0.004$). The incidence of dispensing the wrong drug was also reduced from 202/478 (42.3%) in 2013 to 140/376 (37.2%) in 2014. The efficacy of TALL man lettering for reducing errors remains however inconclusive, as a recent study shows that implementation of TALL man lettering did not reduce errors. (Tseng et al.(32))

Cassius demonstrated that twenty-five percent of medication errors have been attributed to orthographic, i.e., "look-alike" and phonetic i.e., "sound-alike" (LASA) similarity between drug names, which led to severe Cutaneous Adverse Drug Reaction (CADR) / non-severe CADR. (Cassius et al.(5))

Basco mentions the potential of electronic health records in the prevention of LASA mistakes because of improvements in legibility and improved transmission of prescriptions. But computerized systems can introduce new ways to produce LASA errors, particularly when medication selection is done using an alphabetized menu; termed a menu selection error. In deciding which LASA errors to prioritize, it is preferable that frequently occurring but low potential harm substitutions should not be placed into an alert system, as they would provide too many alerts. (Basco et al.(1))

Generally LASA drugs are correlated to dispensing errors, but more disciplines are involved in research solutions, such as orthography, packaging, regulatory affairs and clinical management, because they could influence human factors and limit errors. Frequent verbal orders, crowded storage spaces, and the need for rapid administration of medications could contribute to errors. Opioids, lipid based products, and newer insulin mixtures are the drug classes in which medication names are commonly confused. Improvement measures and process changes were introduced, including moving and reorganizing storage shelf bins. Therefore, enhancing labeling for intravenous medications with similar packaging, tracking and responding to automated dispensing cabinet-filling errors, and revising processes for selecting and maintaining the list of look-alike, sound-alike medications. This makes it possible to include the "real time" review of new medications added to the formulary and changes in packaging resulting from contract changes or drug shortages. (Ciociano and Bagnasco (7))

Trastuzumab emtansine represents the first example of an antibody-active drug conjugate for which the monoclonal antibody portion – trastuzumab – was previously marketed as a separate compound. The two INNs are both in use concurrently within health facilities. Differences in dose and treatment schedule (conjugate used at $\pm 50\%$ of the

antibody dose) make the correct use of these products critical. More specifically it is highlighted that other monoclonal antibodies which may be available in the future both with and without conjugates, such as indusatumab / indusatumab vedotin and vorsetuzumab / vorsetuzumab mafodotin are prone to confusion. Antibody-drug conjugates have also been developed in which the same antibody is conjugated with different cytotoxic agents (e.g. cantuzumab mertansine and cantuzumab ravtansine). The number of look-alike and sound-alike INNs for monoclonal antibodies will naturally increase, with a corresponding greater risk of name confusion. Regulators and healthcare providers have proposed strategies to address the possibility of confusion. These include the addition of a prefix (ado-trastuzumab emtansine) as well as specific prescribing, dispensing, labelling, and systems and storage requirements. Pepper et al. also provide specific information on actions taken in the US (addition of prefix), in Canada (regarding storage), etc. (Pepper et al.(24))

Emmerton describes that errors during dispensing can arise from:

- mis-selection of products that have similar-looking or similar sounding names or similar-looking packaging,
- particular environmental conditions, such as interruptions,
- the positioning of products on shelves and of drug names in selection lists.

Technological solutions with some support, and yet recognized limitations include physical alerts about the confusable products on shelves, automated alerts in dispensing software, font variations (specifically Tall Man lettering), barcode scanners integrated into dispensing, and facilitated reporting systems. (Emmerton and Rizk(9))

Tranchard described the subdivision of LASA aspects on a patient's level. Of the 768 patients interviewed, most report identifying their medications by name (brand name: 50%; generic: 21%), while a smaller number cite physical appearance (box: 16%, tablet: 7% and blister packaging: 3%). In practice the factors considered most likely to cause confusion by patients relate to drug appearance (look-alike tablets: 28%, look-alike boxes: 20% and look-alike blister packaging: 13%). In contrast, look-alike and sound-alike names (generic and brand names combined) were cited in 31% of cases. The study highlights the critical role of medication name in identifying drugs among patients. However, confusion of look-alike tablets or pills figures prominently among fears surrounding medication errors. Despite several notifications of pharmacovigilance, this issue appears to be underestimated within the body of medical literature. Proper identification of medicines by patients is essential to improving medication safety and therapeutic compliance. (Tranchard et al.(31))

Look alike drug names can be identified using the Levenshtein distance and bigram similarity algorithms. There are more potential LASA generic drug name pairs in the oncology formulary than published in literature. It would seem reasonable to use more than one type of LASA drug name pair risk detection method. A consistent implementation of LASA risk reduction strategies on a proactively defined list of LASA pairs is a viable option in oncology practice. (Kovacic and Chambers (15;16))

Verpakking/ etiket/bijsluiter

Shao focusses on the packaging aspects. Among LASA medication errors, 33% can be attributed to packaging confusions. Shao presents a case of taking the wrong drug due to a dispensing error by pharmacists involving medication packaging confusion. The error became apparent when the patient showed side effects uncommon to the intended drug. To avoid reoccurrence of dispensing errors between these three drugs, they marked different color lines on these medication packages to easily distinguish them. (Shao et al.(29))

Her and Toh developed an algorithm to systematically link each medication on the ISMP List to 7 product attributes (formulation, route of administration, strength, therapeutic class, package unit size [eg, milliliters, grams], package unit [eg, ampule, bottle, blister package, cartridge, syringe], and manufacturer identification number). Medications sharing the same manufacturer were most likely to be associated with LASA confusion; medications with similar packaging and labeling might contribute up to one third of all medication errors. (Her and Toh (14))

Confusion between two drugs related to a similarity of the packaging, lack of information, lack of labelling, user mistakes or lack of unit dose packaging. The packaging of injectable drugs are most often implicated. (Hanoun-Garrigos et al.(13))

Medication errors are due to: low background contrast, use of clear labels (on vials), low readability, visibility; cluttered labeling, unclear strength designations; look-alike names. Suggested solutions are new labels with white label background, color differentiation between similar products and strength designations, vertical text orientation on the vial for complete reading, and Tall man lettering. Carton labeling was also improved by addition of essential information on the main package faces. (Garnica and Aristizabal(11))

A prospective method was used by Gillard to identify pairs of drugs (vials and ampoules) that have (high) risk for confusion. Packaging and labeling of medications could contribute to up to 33% of medication errors. Risk factors of confusion are engraving and same manufacturer. Methods to identify risk of confusion prospectively should be implemented to propose preventive measures in order to reduce medication errors. Strategies for improvement may include overlabelling, stockage in different places, educational strategies. (Gillard et al.(12))

An elderly male patient was operated for coronary arterial bypass grafting (CABG). During recovery in cardiac ICU he showed mild metabolic acidosis due to hypothermia. An injection was given intravenously slowly. A few seconds after injection, the patient developed bradycardia followed by cardiac standstill. Research thereafter showed that the staff attending the patient had transfused 50 ml, i.e. 100 mEq of potassium chloride (KCl) instead of 50 ml, i.e. 50 mEq of sodium bicarbonate. This happened because of the similar color of the labels of sodium bicarbonate and KCl. Both the ampoules were from the same pharmaceutical company and both of them were of 10 ml

and with red label. Apart from that, both the medications were kept on the same rack side by side. Use of different size ampoules (e.g. 25 ml ampoule of 7.5% sodium bicarbonate and 10 ml ampoule of potassium chloride 2 mEq/ml) kept at different places could have prevented such look-alike medication error. (Shah and Shah (28))

A similar case is described by Mishra (Mishra et al.(19))

Yadav describes a case of syringe swap due to similar looking solutions (colour) and packaging (vials). The following measures are suggested:

- 1) Label on any drug ampoule or syringe should be carefully read before a drug is drawn up or injected.
- 2) Syringes should be labeled, always or almost always.
- 3) Arrangement of drugs, position of ampoules and syringes, separation of similar or dangerous drugs should be followed carefully and constantly at workstation.
- 4) There should be double-checking of the drugs before administration.
- 5) Errors in intravenous drug administration during anesthesia should be reported and reviewed.
- 6) Pharmacist should be appointed for operation theatres.
- 7) Similar packaging and presentation of drugs should be avoided where possible.
- 8) Drugs should be presented in prefilled syringes whenever possible.
- 9) Drugs should be drawn up and labeled only by the anesthetist who will administer them.
- 10) Color coding by class of drug according to agreed standard should be used.

(Yadav et al.(35))

The purpose of the pilot study by Cardarelli was to evaluate and refine an adjuvant system of color-specific symbols that are added to medication bottles and to assess whether this system would increase the ability of patients 65 years of age or older in matching their medication to the indication for which it was prescribed.

"Participants appreciated the addition of a visual aid on existing medication labels because it would not be necessary to learn a completely new system of labeling, and generally found the colors and symbols used in the proposed labeling system easy to understand and relevant. Concerns were raised about space constraints on medication bottles, having too much information on the bottle, and having to remember what the colors meant. The proposed medication symbol label system provides a promising adjunct to national efforts in addressing the issue of medication misuse in the home through the improvement of medication labeling. Further research is necessary to determine the effectiveness of the labeling system in real-world settings." (Cardarelli et al.(4))

Current package information of almost all different brands of parenteral polymyxin B products is substantially out of date without solid pharmacological data. Two different and confusing conventions have been used around the world to label the contents of parenteral products of colistinmethanesulfonate: international unit (IU, mainly in Europe) and cotistin base activity (CBA, largely in America and Asia). Package

leaflet does not provide accurate (updated) pharmacological information to the clinician. Updating the package information of different products is required globally based on the recent pharmacological studies and coordination between major regulatory authorities (e.g. EMA and FDA) is crucial. (Li, Coulthard, and Nation (17))

Gebruik/toedienen

The need to conduct weight-based dosing calculations is often difficult for caregivers. The use of kitchen spoons or cups for measurement is associated with more errors than the use of a dosing syringe. Dosing instructions in milliliters rather than teaspoons or tablespoons is preferred, is associated with fewer errors, and decreases the risk of using nonstandard dosing devices.

Key recommendations included standardization of measurement units, formatting of numeric information, and the provision of dosing devices with products. Better communication of dosing information for caregivers of children <2 years of age being an important target. Brass described a study that shows that the instructions for use of acetaminophen does not give a clear dosage for children under the age of two years other than "ask a doctor". As a result parents may search for information from less reliable sources. (Brass et al.(3))

More errors were seen with cups than syringes. More errors were made with the use of teaspoon-only labels than teaspoon-and-ml or ml-only labels. (Moore and Iqbal (20))

The study's objective was to compare novel, prefilled medication syringes labeled with color-coded volumes corresponding to the weight-based dosing of the Broselow Tape to conventional methods of drug administration. "Pediatric resuscitations are high-stress, high-stakes situations prone to medical errors. With limited information, clinicians must make rapid decisions. Multiple medications are often ordered and need to be delivered quickly and accurately. The color-coded Broselow Pediatric Emergency Tape was developed to standardize drug dosing according to a length-based estimate of a child's weight. It is one of the most reliable and commonly used tools for pediatric resuscitations. Unfortunately, this approach does not eliminate dosing errors because clinicians must still calculate the volumes of medications from ampoules to deliver the correct patient dose. (Moreira et al.(21))

Most patient medication materials require advanced reading skills (i.e., equivalent to post-graduate school education), while the average American adult has reading skills ranging between the 6th and 8th grade level. It is not uncommon for patient education materials to be plagued by not only exceedingly high literacy demands, but also poorly designed layout features as well (e.g., small font, lack of white space). Participants given "plain language" instructions had a significantly better understanding of how to prepare for and self-administer medication with a pen and were consistently more accurate in demonstrating how to self-inject. (30; Smith and Wallace)

Tailoring medication to patients' needs: Crushing tablets because of swallowing problems. Crushing formulations which have special coatings or regulated release systems may result in subtherapeutic (crushing

coatings) or toxic (crushing regulated-release systems) blood concentrations of the medicines causing adverse events.

Erroneously crushed medication: enteric-coated formulations (eg, omeprazole), medication with regulated release systems (eg, Persantin; dipyridamol) and toxic substances (eg, finasteride).

Warning symbols combined with education reduced erroneous crushing of medication, a well-known and common problem in nursing homes. (33; Van Welie et al.)

Oplossingen

Ostini published an overview of measures including measures for industry and governments.

- The highest accuracy in identifying confusable names is obtained by using a combination of orthographic and phonetic approaches.
- The full names of drugs be used wherever possible (e.g. prednisolone sodium phosphate rather than prednisolone to reduce the risk of confusion with prednisone). (22; Ostini et al.)

Michelet-Huot analysed 24 LASA drug incidents. This represented 6.4% of the total medication errors reported. No incident was lethal, but 9 errors (32.1%) were classified as potentially lethal. Specific training for the pharmacy staff, placing warning stickers 'confusion' on storage bin and good drug storage practices in the care units are recommended. (Michelet-Huot et al.)

Boeke geeft een pleidooi tegen het gebruik van zelfbedachte kleurcoderingen voor ampullen. De kans is aanzienlijk dat dergelijke kleurcoderingen juist voor verwisseling van medicatie gaan zorgen. (Boeke et al.)

Feufel describes a general heuristic for older drug users (i.e., patients and caregivers aged 65 years and older) and with respect to three specific challenges (use-cases) of medication management: (A) knowing what drug product to take/administer, (B) knowing how and when to take/administer it, and (C) actually taking/administering it. The presented heuristics can be applied prospectively to include existing knowledge about user-centric design at every step during drug discovery, pharmaceutical drug development, and pre-clinical and clinical trials. After a product has been released to the market, the heuristics may guide a retrospective analysis of medication errors and barriers to product usage as a basis for iteratively optimizing both the drug product and its portfolio over their life cycle. (Feufel et al.)

Possible solutions to prevent LASA medication errors:

- 1) requirement to include an indication on every prescription to increase likelihood that a reviewing pharmacist would be alerted to a potential LASA error.
- 2) healthcare systems could use our methods to retrospectively identify LASA pairs associated with a high number of actual errors. Then,
- 3) using those high-risk pairs, healthcare systems with electronic medical records could develop automated systems to prospectively alert providers of a potential LASA error. This

approach would decrease the number of alerts generated. (36; Zacher et al.)

Drugs from the same firm and that had the same volume had a higher risk. Same firm is the most important contributing factor to high risk. Pharmaceutical firms should also address the issue when developing packaging for drugs. (34; Van Wetter et al.)

One major contributing factor is confusion created by look-alike, sound-alike drug names. TALL man lettering may be effective at reducing drug errors. (8; DeHenau et al.) However, research suggests that TALL man letters do not make names less confusable in memory but do make similar names easier to distinguish – if participants are aware that this is the purpose of the uppercase letters. Other research suggests that TALL man letters can reduce the number of errors made in selecting a target medicine when faced with an array of medication packs. (Ostini et al.)

Bijlage 5.3 Referenties Embase literatuuronderzoek

Nummer	Referentie
1	Basco, W. T., S. S. Garner, M. Ebeling, K. D. Freeland, T. C. Hulsey, and K. Simpson. 2016. 'Evaluating the Potential Severity of Look-Alike, Sound-Alike Drug Substitution Errors in Children', <i>Academic Pediatrics</i> , 16: 183-91.
2	Boeke, A. W., R. Lange, R. Posthuma, O. S. N. M. Smeets, and S. Samavati. 2011. 'The labelling directive does offer relief: Correct the additional errors with invented color code', <i>Pharmaceutisch Weekblad</i> , 146: 22-23.
3	Brass, E. P., K. M. Reynolds, R. I. Burnham, and J. L. Green. 2018. 'Medication Errors With Pediatric Liquid Acetaminophen After Standardization of Concentration and Packaging Improvements', <i>Academic Pediatrics</i> , 18: 563-68.
4	Cardarelli, R., C. Mann, K. G. Fulda, E. Balyakina, A. Espinoza, and S. Lurie. 2011. 'Improving accuracy of medication identification in an older population using a medication bottle color symbol label system', <i>BMC family practice</i> , 12: 142.
5	Cassius, C., C. Davis, P. Bravard, D. Carre-Gislard, P. Modiano, S. Oro, and O. Chosidow. 2018. "'Look-alike" and "sound-alike" medicines: A potential cause for cutaneous adverse reactions to drugs', <i>Clinical and Translational Allergy</i> , 8.
6	Cheng, C. M., A. Salazar, M. G. Amato, B. L. Lambert, L. A. Volk, and G. D. Schiff. 2018. 'Using drug knowledgebase information to distinguish between look-alike-sound-alike drugs', <i>Journal of the American Medical Informatics Association</i> , 25: 872-84.
7	Ciociano, N., and L. Bagnasco. 2014. 'Look alike/sound alike drugs: A literature review on causes and solutions', <i>International Journal of Clinical Pharmacy</i> , 36: 233-42.
8	DeHenau, C., M. W. Becker, N. M. Bello, S. Liu, and L. Bix. 2016. 'Tallman lettering as a strategy for differentiation in look-alike, sound-alike drug names: The role of familiarity in differentiating drug doppelgangers', <i>Applied Ergonomics</i> , 52: 77-84.
9	Emmerton, L. M., and M. F. S. Rizk. 2012. 'Look-alike and sound-alike medicines: Risks and 'solutions'', <i>International Journal of Clinical Pharmacy</i> , 34: 4-8.

Nummer	Referentie
10	Feufel, M. A., G. Rauwolf, F. C. Meier, F. Karapinar-Çarkit, and M. Heibges. 2019. 'Heuristics for designing user-centric drug products: Lessons learned from Human Factors and Ergonomics', <i>British Journal of Clinical Pharmacology</i> .
11	Garnica, S., and A. Aristizabal. 2017. 'Making safer medicines: Improving labeling and packaging to prevent medication errors', <i>Drug Safety</i> , 40: 1018.
12	Gillard, N., K. Vanderbist, D. Wouters, and B. Sneyers. 2014. 'Detection of look-alike intravenous drugs-formulary considerations', <i>European Journal of Hospital Pharmacy</i> , 21: A210.
13	Hanoun-Garrigos, C., D. Durand, A. Arnoux, and A. Castot. 2011. 'Medication errors or potential errors related to drug's packaging', <i>Fundamental and Clinical Pharmacology</i> , 25: 84.
14	Her, Q. L., and S. Toh. 2019. 'Sound-Alike Look-Alike Confusion and Matching Medication Product Attributes: Simulated Case-Control Studies', <i>Annals of Pharmacotherapy</i> , 53: 973-80.
15	Kovacic, L., and C. Chambers. 2010. 'Look-alike, sound-alike drugs in oncology', <i>Journal of Oncology Pharmacy Practice</i> , 16: 6.
16	Kovacic, L., and C. Chambers. 2011. 'Look-alike, sound-alike drugs in oncology', <i>Journal of Oncology Pharmacy Practice</i> , 17: 104-18.
17	Li, J., K. Coulthard, and R. L. Nation. 2019. "Labelling Conventions and Product Package Insert of Parenteral Polymyxins: Factors Causing Potential Medication Errors and Impeding Optimal Clinical Use." In <i>Advances in Experimental Medicine and Biology</i> , 133-41.
18	Michelet-Huot, E., J. B. Bacouillard, P. Quillet, M. Bonnet, C. Mongaret, and D. Hettler. 2017. 'Look-alike and sound-alike drug incidents in a hospital: A retrospective analysis', <i>European Journal of Hospital Pharmacy</i> , 24: A274.
19	Mishra, S. K., B. R. Ravindra, J. S. Mathew, and S. Krishnappa. 2010. 'Drug look alike! - A threat to patient safety', <i>Journal of Anaesthesiology Clinical Pharmacology</i> , 26: 420-21.
20	Moore, Y., and A. Iqbal. 2017. 'Oral syringes with millilitre measurements are safer than dosing cups for administration of medication for children', <i>Archives of Disease in Childhood: Education and Practice Edition</i> , 102: 274.
21	Moreira, M. E., C. Hernandez, A. D. Stevens, S. Jones, M. Sande, J. R. Blumen, E. Hopkins, K. Bakes, and J. S. Haukoos. 2015. 'Color-coded prefilled medication syringes decrease time to delivery and dosing error in simulated emergency department pediatric resuscitations', <i>Annals of Emergency Medicine</i> , 66: 97-106.e3.
22	Ostini, R., E. E. Roughead, C. M. J. Kirkpatrick, G. R. Monteith, and S. E. Tett. 2012. 'Quality Use of Medicines - Medication safety issues in naming; Look-alike, sound-alike medicine names', <i>International Journal of Pharmacy Practice</i> , 20: 349-57.
23	Otero López, M. J., R. Martín Muñoz, M. Sánchez Barba, R. Abad Sazatornil, A. Andreu Crespo, M. Arteta Jiménez, T. Bermejo Vicedo, and G. Cajaraville Ordoñana. 2011. 'Development of a list of look-alike drug names with recommended TALL man letters', <i>Farmacia Hospitalaria</i> , 35: 225-35.

Nummer	Referentie
24	Pepper, S., S. Malan, G. Mignot, and R. B. Mattavelli. 2016. 'Look-alike sound-alike drug name confusion:Trastuzumab emtansine', WHO Drug Information, 30: 29-34.
25	Picksak, G. 2018. 'Medication errors: Look-alike mix-up erroneously leads to a quality defect report in the Drug Commission of German Pharmacists (AMK)', Krankenhauspharmazie, 39: 106-07.
26	Picksak, G. . 2017. 'Medication errors: Is cyclo the same as ciclo? Sound-alike leads to wrong substance application', Krankenhauspharmazie, 38: 482-83.
27	Seoane-Vazquez, E., R. Rodriguez-Monguio, S. Alqahtani, and G. Schiff. 2017. 'Exploring the potential for using drug indications to prevent look-alike and sound-alike drug errors', Expert Opinion on Drug Safety, 16: 1103-09.
28	Shah, H. D., and M. Shah. 2011. 'A case of look-alike medication errors', Indian Journal of Pharmacology, 43: 482-83.
29	Shao, S. C., E. C. C. Lai, K. L. Owang, H. Y. Chen, and Y. Y. Chan. 2018. 'Look-Alike Medication Packages and Patient Safety', Journal of patient safety, 14: e47-e48.
30	Smith, M. Y., and L. S. Wallace. 2013. 'Reducing drug self-injection errors: A randomized trial comparing a "standard" versus "plain language" version of Patient Instructions for Use', Research in Social and Administrative Pharmacy, 9: 621-25.
31	Tranchard, F., J. Gauthier, C. Hein, J. Lacombe, K. Brett, H. Villars, B. Sallerin, J. L. Montastruc, and F. Despas. 2019. 'Drug identification by the patient: Perception of patients, physicians and pharmacists', Therapie, 74: 591-98.
32	Tseng, H. Y., C. F. Wen, Y. L. Lee, K. C. Jeng, and P. L. Chen. 2018. 'Dispensing errors from look-alike drug trade names', European Journal of Hospital Pharmacy, 25: 96-99.
33	Van Welie, S., L. Wijma, T. Beerden, J. Van Doormaal, and K. Taxis. 2016. 'Effect of warning symbols in combination with education on the frequency of erroneously crushing medication in nursing homes: An uncontrolled before and after study', BMJ Open, 6.
34	Van Wetter, C., H. Boulfalfal, F. Anckaert, and O. Tassin. 2016. 'Look-alike injectable drugs: Detection and first assessment', European Journal of Hospital Pharmacy, 23: A233.
35	Yadav, G., S. K. Gupta, A. K. Bharti, S. Khuba, G. Jain, and D. K. Singh. 2013. 'Syringe swap and similar looking drug containers: A matter of serious concern', Anaesthesia, Pain and Intensive Care, 17: 205-07.
36	Zacher, J. M., F. E. Cunningham, X. Zhao, M. L. Burk, V. R. Moore, C. B. Good, P. A. Glassman, and S. L. Aspinall. 2018. 'Detection of potential look-alike/sound-alike medication errors using Veterans Affairs administrative databases', American Journal of Health-System Pharmacy, 75: 1460-66.

Bijlage 6 Bevindingen Prescrire

Bijlage 6.1 Samenvatting van het Prescrire literatuuronderzoek

Onderwerp	Aandachtspunten en oplossingen
Verpakking	<ul style="list-style-type: none"> • De beoordeling van de baten-risico balans van een geneesmiddel moet ook de verpakking van het geneesmiddel omvatten (1) • Verpakken van losse tabletten of capsules in een flesje of potje ('bulk bottles') moet worden afgeschaft, vooral bij sterkwerkende geneesmiddelen (48, 59, 80) • Als bulk bottles toch worden gebruikt, moet er een kinderveilige schroefdop op (81, 83, 86) • Orodispergeerbare tabletten, die wat smaak en geur lijken op snoepjes, zijn verleidelijk voor kinderen en kunnen leiden tot overdosering als de verpakking kind-onveilig is (72) • Blisters moeten worden geseald met een kinderveilig folie (90) • Gebruik geperforeerde unit-dose blisters met de generieke naam (International Nonproprietary Name; INN) en dosis per eenheid (98) • Gesloten systeem is veiliger, bijvoorbeeld bij een blaasspoeling voor immunotherapie bij kanker (75)
Paraplu-merken (Verschillende producten van dezelfde fabrikant met vergelijkbare verpakking en logo)	<ul style="list-style-type: none"> • Stop met paraplu-merken (42, 64, 98) • Gelijkenis tussen verschillende doseringssterkten moet vermeden worden (107)
INN (International Nonproprietary Name = generieke geneesmiddelen naam)	<ul style="list-style-type: none"> • De INN moet goed leesbaar op de verpakking staan (106); • Schrijf geneesmiddelen voor op generieke naam (INN) (12, 101) • Er is meer aandacht en bekendheid nodig voor de INN (98) • INN zou op iedere eenheid van een blister moeten staan (18); Belang van de INN (57) • Gebruik de INN in plaats van merknaam van een geneesmiddel (67)
Verschillende vormen van de actieve stof	<ul style="list-style-type: none"> • Pas op als er zowel liposomale als niet-liposomale vormen van een actieve stof bestaan (46) • Er zijn drie verschillende formuleringen voor injectie voor een antibioticum beschikbaar in Frankrijk (52): noteer daarom op het recept en in de gerelateerde medische dossiers zowel de INN als de formulering én de merknaam.
Hulpmiddelen voor doseren/toedienen	<ul style="list-style-type: none"> • Problemen bij doseren en toedienen ontstaan door gebruik van een hulpmiddel voor doseren/toedienen van een ander geneesmiddel,

Onderwerp	Aandachtspunten en oplossingen
	<p>ontbrekende hulpmiddelen en meerdere hulpmiddelen voor doseren/toedienen (11)</p> <ul style="list-style-type: none"> • Onvoldoende nauwkeurig spuitje voor toediening aan pasgeborene, bijvoorbeeld bij een antiviraal middel (104) • Pas zo veel mogelijk gereed-voor-gebruik vaccins toe (85) • Pas zo veel mogelijk gereed-voor-gebruik preparaten toe (98) • Ontwerp veiligere hulpmiddelen voor doseren/toedienen (4, 64) • Vermijd twee hulpmiddelen voor doseren/toedienen in één verpakking (14) • Identieke INNs met verschillende merknamen: gebruik van doseerpipet van het ene product voor het doseren van een ander product voor een kind geeft problemen (17); • Van een orale oplossing wordt geregeld een overdosis gegeven (58) • Voor gebruik door kinderen onder 12 jaar moeten orale multidosis geneesmiddelen, die zonder recept verkrijgbaar zijn (Over-the-Counter; OTC) voor indicaties als pijn, hoest, allergie of bepaalde gastro-intestinale klachten, alleen geleverd worden met een nauwkeurig doseringshulpmiddel (78)
<p>Dosis, sterkte, aanbrengen/toedienen, frequentie, /kg, formulering, metabole bijzonderheden</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Dubbele controle berekening dosering is van belang (94, 49); gebruik standaardeenheid om sterkte aan te geven, bijvoorbeeld insuline (44, 53, 79, 94) • Zorg altijd voor een werkelijk onafhankelijke, dubbele controle van infuuspompen (96) • Duidelijk en juist doseringsschema op de verpakking (105) • Gebruik verpakking van hoge kwaliteit (99) • Fixed dose combinaties: noem de dosering direct achter de INN van een actieve stof (98) • Vermijd het gebruik van multidoses flacons (8) • Pas op met fentanylpleisters bij kinderen: gevaar van verkeerd gebruik en doorslikken van de pleister (56) • Wees alert op dosering in mg en concentratie in mg/ml (70; 94) • Wees alert op overdosis door toediening via pleisters (71) • Dosis op injectiepen is weergegeven in microgram en niet in internationale eenheden (74) • Zorg voor juiste kalibratie van automatische doseringsapparaat voor radiofarmaceutica (37)
<p>Bijsluiters</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Geef volledige informatie over bijwerkingen in de bijsluiter (107; 4)

Onderwerp	Aandachtspunten en oplossingen
	<ul style="list-style-type: none"> • Geef duidelijke en juiste informatie in de bijsluiter (6, 64) en op de verpakking (64) • Niet van elkaar te scheiden doos/blisterverpakking/bijsluiter: een interessant nieuw concept (68) • Er moet meer informatie over hulpstoffen worden gegeven (76)
Opslag	Zorg voor koelkasten voor vaccins (85)
Vermalen van tabletten of openen van capsules	Gebruik een andere toedieningsvorm of een andere werkzame stof bij slikproblemen (10)
Verkrijgbaar zonder recept (Over-the-counter; OTC)	Pas op voor corrosieve wrattenbehandelingen die zonder recept verkrijgbaar zijn (50)
Auto-injectors	Meer kennis nodig over goed gebruik bij patiënten en zorgverleners (7) Leid zorgverleners en zorgprofessionals op in juist hanteren en juist gebruik (51)
Voorschrijven	Vermeld op het recept: commerciële merknaam, generieke naam (INN) en formulering (52) Vermeld indicatie op het recept
Looks alike Sounds alike (LASA)	Artikel over LASA (57) Voorbeelden van LASA (41, 45, 62)
Voorkomen van herhaling van medicatiefouten in zorgsetting	Zonder angst onderzoek van fouten (92, 97, 4, 47) Betrek ouders bij de behandeling van hun kind en luister goed naar de ouders van het behandelde kind (97, 102) Duidelijke uitleg aan de patiënt (91) Schrijf voor op generieke naam (INN) (101) Evalueer procedures (85) Verbeter de professionele zorgpraktijk (85) Rapporteer alle verpakkingsproblemen aan de autoriteiten (4)
Autoriteiten kunnen een rol spelen in het voorkomen van medicatiefouten	Autoriteiten zouden geen nonchalante houding moeten aannemen (98, 65): in 2019 nog steeds geneesmiddelen met gevaarlijke verpakking op de markt (3) en toenemend gebruik van bulk bottles voor nieuwe geneesmiddelen (5) Ga na of de voorgestelde doseringseenheden geen risico vormen voor medicatiefouten of verwisseling met geneesmiddelen die al op de markt zijn (73) Eis herziening van de verpakkingen van bestaande oude geneesmiddelen (100) Neem maatregelen om kinderen te beschermen, bijvoorbeeld nicotine en lopinavir en ritonavir orale oplossing (4, 66, 69, 100). Verbeter de verpakking van geneesmiddelen om kinderen te beschermen (77): wees alert op een aantrekkelijk uiterlijk of aantrekkelijke smaak voor kinderen (66, 72) Houd rekening met de verpakking bij het bepalen van de baten-risico balans van het geneesmiddel (1, 4)

Onderwerp	Aandachtspunten en oplossingen
	<p>Neem de problemen door de verpakking serieus (5)</p> <p>Bevorder het naleven van richtlijnen over het veilig verpakken van geneesmiddelen (5)</p> <p>Verbied paraplu-merken (5, 19, 42)</p> <p>Zorg voor veiligheidsmaatregelen, bijvoorbeeld methotrexaat (48, 59)</p> <p>Begin met een systematische beoordeling van hulpstoffen en geef informatie aan patiënten en zorgprofessionals. (76)</p> <p>Neem maatregelen om de risico's van teratogene eigenschappen te miniseren, bijvoorbeeld valproaat (82)</p>

Bijlage 6.2 Referenties Prescrire literatuuronderzoek

No	File name	Issue
1	2011_drug_packaging_review__too_many_dangers_and_too_many_patients_overlooked	May 2012/VOLUME 21 N° 127
2	2018_drug_packaging_review__proposals_to_reduce_the_dangers_of_poor-quality_packaging	July/August 2019 • Volume 28 N° 206
3	2019_drug_packaging_review__slow_progress_and_dangers	July/August 2020 • Volume 29 N° 217
4	drug_packaging_in_2013__small_change	MAY 2014/VOLUME 23 N° 149
5	drug_packaging_in_2015__risky_industry_choices_and_lax_regulation	June 2016/Volume 25 N° 172
6	2010_drug_packaging_review__identifying_problems_to_prevent_errors	JUNE 2010/VOLUME 20 N° 117
7	accidental_injection_with_adrenaline_autoinjectors	October 2012/Volume 21 N° 131
8	BCG_Vaccine_SSI__numerous_errors	March 2016 vol 25 #169
9	being_pragmatic	May 2015/Volume 24 N° 160
10	crushing_tablets_or_opening_capsules__many_uncertainties_some_established_dangers	September 2014 vol 23 #152
11	French_drug_agency's_recommendations_on_dosing_devices_a_step_forward	September 2017 • Volume 26 N° 185
12	INN-based_prescribing__a_good_practice_not_widely_adopted_in_France	April 2011; 31 (330):306
13	iron_tablet_aspiration__bronchial_necrosis	October 2018 Volume 38 #420 p748
14	Kaneuron__an_oral_form_of_phenobarbital_with_dangerous_packaging	April 2015 Volume 24 #159
15	longacting_injectable_olanzapine__post-injection_syndrome	November 2016 Vol 36 #397 p831
16	oral_dosage_forms	September 2014 vol 23 #152
17	paediatric_drug_administration__frequent_errors	February 2010 vol 19 #105
18	the_Prescrire_Awards_for_2017	March 2018 • Volume 27 N° 191
19	the_Prescrire_Awards_for_2017	March 2018 • Volume 27 N° 191

No	File name	Issue
20	the_Prescrire_Awards_for_2017	March 2018 • Volume 27 N° 191
21	the_Prescrire_Awards_for_2017	March 2018 • Volume 27 N° 191
22	the_Prescrire_Awards_for_2018	March 2019 • Tome 28 N° 202
23	the_Prescrire_Awards_for_2018	March 2019 • Tome 28 N° 202
24	the_Prescrire_Awards_for_2018	March 2019 • Tome 28 N° 202
25	the_Prescrire_Awards_for_2018	March 2019 • Tome 28 N° 202
26	the_Prescrire_Awards_for_2019	March 2020 • Tome 29 N° 213
27	the_Prescrire_Awards_for_2019	March 2020 • Tome 29 N° 213
28	the_Prescrire_Awards_for_2019	March 2020 • Tome 29 N° 213
29	the_Prescrire_Awards_for_2019	March 2020 • Tome 29 N° 213
30	the_Prescrire_Awards_for_2019	March 2020 • Tome 29 N° 213
31	2020_Prescrire_Packaging_Awards	March 2021 • Volume 30 N° 224
32	2020_Prescrire_Packaging_Awards	March 2021 • Volume 30 N° 224
33	2020_Prescrire_Packaging_Awards	March 2021 • Volume 30 N° 224
34	2020_Prescrire_Packaging_Awards	March 2021 • Volume 30 N° 224
35	2020_Prescrire_Packaging_Awards	March 2021 • Volume 30 N° 224
36	think_about_drug_packaging	DECEMBER 2012/VOLUME 21 N° 133
37	adverse_effects_of_radiopharmaceuticals_in_France	April 2020 vol 29 #214
38	ambulatory_care_in_France_too_many_adverse_events	FEBRUARY 2012/VOLUME 21 N° 124
39	bortezomib_3_deaths_following_intrathecal_injection	September 2012 vol 21 #130
40	drug_packaging_in_Europe_what_factors_drive_progress	July/August 2018 • Volume 27 N° 195
41	drug_shortages_report_the_sometimes-serious_adverse_events_they_cause	September 2020 • Volume 29 N° 218
42	France's_supreme_administrative_jurisdiction_confirms_the_importance_of_abolishing_umbrella_brands	June 2020 • Volume 29 N° 216
43	healthcare-related_errors_describe_them_in_detail_to_understand_them_better	December 2018 • Volume 27 N° 199
44	high-strength_insulins_think_and_act_in_units_of_insulin_to_prevent_errors	March 2019 • Volume 28 N° 202
45	lamotrigine_preventing_severe_cutaneous_adverse_reactions	December 2019 • Volume 28 N° 210
46	liposomal_forms_of_drugs_now_specified_in_the_brand_name_but_no_improvement_to_the INN	November 2020 Volume 40 N° 445
47	locating_the_error_in_the_healthcare_process	December 2018 • Volume 27 N° 199
48	weekly_methotrexate_welcome_measures_to_prevent_fatal_errors	June 2020 • Volume 29 N° 216
49	death_of_a_child_from_a_colchicine_overdose	November 2017 • Volume 26 N° 187
50	acidbased_wart_treatments_burns_and_sequelae	May 2018 • Volume 27 N° 193
51	adrenaline_autoinjectors_lacerations	October 2016/Volume 25 N° 175

No	File name	Issue
52	amphotericin_B_confusion_between_pharmaceutical_formulations	April 2018 • Volume 27 N° 192
53	insulin_lispro_double_concentration_(200_units_ml). Risk_of_confusion	February 2016/Volume 25 N° 168
54	drug-induced_iatrogenesis_medication_safety_in_a_nursing_home_for_the_elderly	October 2015/Volume 24 N° 164
55	electronic_prescribing_errors_due_to_multiple_causes	July 2016/Volume 25 N° 173
56	fentanyl_patches_deaths_in_children	JANUARY 2014/VOLUME 23 N° 145
57	how_INNs_are_created.Making_drug_names_safer_by_contributing_to_INN_selection	June 2015/Volume 24 N° 161
58	Kepra_oral_solutions_of_levetiracetam_cases_of_overdose	January 2017/Volume 26 N° 178
59	oral_weekly_methotrexate_in_blister_packs	January 2018 Volume 38 N° 411
60	tramadol_fatal_overdoses_in_children	February 2017 • Volume 26 N° 179
61	corticosteroid_injections_serious_infections_and_necrosis	JANUARY 2013/VOLUME 22 N° 134
62	describing_errors_excerpts_from_4_case_reports	FEBRUARY 2012/VOLUME 21 N° 124
63	doing_one's_job	February 2021 Volume 41 N° 448
64	drug_packaging.A_key_factor_to_be_taken_into_account_when_choosing_a_treatment	OCTOBER 2011/VOLUME 20 N° 120
65	editors'opinion_regulatory_agencies_and_companies_must_take_packaging_more_seriously	JUNE 2010/VOLUME 20 N° 117
66	nicotine_replacement_products_poisoning_in_children	MAY 2014/VOLUME 23 N° 149
67	fixed-dose_glucose-lowering_drug_combinations_preventable_lactic_acidosis	FEBRUARY 2012/VOLUME 21 N° 124
68	inseparable_box_blister_pack_leaflet_an_interesting_new_concept	JUNE 2010/VOLUME 20 N° 117
69	lopinavir+_ritonavir_oral_solution_dangerous_form_for_newborns	OCTOBER 2011/VOLUME 20 N° 120
70	ritonavir_oral_solution.Still_graduated_in_ml_in_the_EU	OCTOBER 2012/VOLUME 21 N° 131
71	rivastigmine_patches_fatal_overdoses	MAY 2011/VOLUME 20 N° 116
72	orodispersible_paracetamol_the_packaging_makes_all_the_difference	NOVEMBER 2012/VOLUME 21 N° 132
73	measurement_units_matter	DECEMBER 2011/VOLUME 20 N° 122
74	follitropin_delta_-Rekovellev_dosage_in_micrograms	November 2019 • Volume 28 N° 209
75	Bacillus_Calmette-Guerin_and_bladder_cancer.Helpful_packaging	FEBRUARY 2014/VOLUME 23 N° 146

No	File name	Issue
76	dangerous_excipients__too_little_information	October 2017 • Volume 26 N° 186
77	drug_packaging_improvements_needed_to_protect_children (1)	MAY 2012/VOLUME 21 N° 127
78	FDA_inaccurate_dosing_devices	JUNE 2010/VOLUME 20 N° 117
79	warning_dangers_of_insulin_at_200_units_per_ml	APRIL 2014/VOLUME 23 N° 148
80	no_to_bulk_bottles_of_loose_tablets_or_capsules!	January 2018 Volume 38 N° 411
81	topical_minoxidil_accidental_poisoning_in_children	APRIL 2015/VOLUME 24 N° 159
82	valproic_acid_and_its_derivatives_pregnancy_prevention_measures_stepped_up_in_the_EU	December 2018 • Volume 27 N° 199
83	weekly_oral_methotrexate_therapy__raise_awareness_of_fatal_dosing_errors	2013; 22 (138): 126
84	weekly_oral_methotrexate_therapy__raise_awareness_of_fatal_dosing_errors	2013; 22 (138): 126
85	vaccination-related_errors__analysing_errors_in_order_to_prevent_them	2017; 26 (185): 207-208
86	The_Prescribe_Awards_2014	2015; 24(158): 74-77
87	singledose_packaging__common_errors	2012; 21 (132): 269
88	Rotarix_oral_vaccine__still_being_mistakenly_administered_by_intramuscular_injection	2020, 29(213): 69-70
89	nasal_fentanyl_fatal_confusion_with_a_spray_for_the_common_cold	2020, 29 (218): 215
90	mercaptapurine__massive_ingestion_and_poisoning_in_a_child	2016, 25 (174): 214
91	medication_errors_made_by_patients	2013; 22 (136): 73
92	intravenous_administration__frequent_errors	2013; 22 (135): 46
93	insulin_use__preventable_errors__	2014; 23 (145): 15-17
94	injectable_paracetamol_in_children__yet_more_cases_of_10-fold_overdose	2013; 22 (135): 44-45
95	Infanrix_Hexa__errors_in_reconstituting_the_vaccine	2018; 27 (192): 97
96	fluorouracil__dosing_errors_with_infusion_pumps	2014; 23 (153): 242
97	families_of_hospitalised_children_report_errors_accurately	2012; 21 (133): 298
98	drug_packaging_in_2017__quality_is_improving_but_many_dangers_remain	2018; 27 (195):191-195
99	drug_packaging_in_2016__marketing_takes_precedence_over_public_health	2017; 26 (183) 161-165
100	drug_packaging_in_2014._Authorities_should_direct_more_efforts_towards_medication_safety	2015;24 (160): 136-138
101	continued_confusion_between_the_drug_Lytos__and_the_dietary_supplement_Lithos__	2020; 29(215) 131

No	File name	Issue
102	care_of_children_in_hospital__unnoticed_errors_are_detected_by_the_parents	2018; 27 (191) 69-70
103	2013_PrescrireAwards	2014; 23 (147) 80-83
104	2013_PrescrireAwards	2014; 23 (147) 80-83
105	2012_Prescrire_Awards	2013; 22 (136) 79-82
106	2012_Prescrire_Awards	2013; 22 (136) 79-82
107	2012_drug_packaging_review__many_dangerous_reportable_flaws (1)	2013; 22 (138) 136-137

Bijlage 7 Top 10 producten in geïncludeerde Lareb-meldingen¹⁴

Product / Doseringsvorm	Gemelde problemen	Beknopte duiding
Product A / Gel, gebruik in darm	Problemen met het toedieningssysteem, o.a. buried bumper syndroom, breuk, verstopping, dislocatie, lekkage.	Complexe toedieningsroute voor een kwetsbare patiëntengroep. Toediening vergt training van de toediener. Er is dan ook risk minimalization material voor dit product.
Product B / implantaat in applicator	Uitstoting, migratie of breuk van het implantaat	Het gesignaleerde probleem is bekend; Lareb heeft hierover reeds in 2002 een overzicht over uitgebracht. Ook in 2016 is een bericht uitgebracht.
Product C / afleveringssysteem voor intra-uterien gebruik (IUD)	Dislocatie of uitstoting van het IUD.	In deze verkenning bleken de meldingen vooral gerelateerd aan dislocatie of uitstoting van het IUD. Problemen met betrekking tot IUDs, namelijk over breuk en uteriene perforatie, zijn al eerder door Lareb gesignaleerd.
Product D / vloeistof voor injectie in wegwerpspuit	Slecht functioneren van het toedieningssysteem, met name problemen met de naald.	De problemen met de naald (PT Needle issues) zijn meldingen van de MAH. Over dit product waren relatief veel meldingen gezien de beperkte omvang van het gebruik in Nederland.
Product E / afleveringssysteem voor intra-uterien gebruik (IUD)	Dislocatie en uitstoting van het IUD.	Product E is een relatief nieuw product (IUD)vergelijkbaar met product C. In deze verkenning bleken de meldingen vooral gerelateerd aan dislocatie of uitstoting van het IUD. Lareb heeft inmiddels de problemen door dislocatie en ectopische zwangerschap aangekaart bij het CBG.
Product F / infusiepoeder flacon 0,5 mg	Toedieningssysteem functioneert niet goed: lekkage, breuk, verstopping.	Lareb heeft nog geen analyse gedaan voor de problemen met het infusiepoeder.
Product G /aerosol + inhalator	Slecht functioneren inhalator	De gesignaleerde problemen met de inhalator waren reeds bekend bij Lareb en betroffen specifiek het product. Lareb heeft er een signaal en updates over gemaakt.
Product H / flacon 0,5 ml	Lekkage van de bijbehorende naald voor intramusculaire toediening	Vaccin voor kinderen; er is een reeks meldingen van de MAH geweest over lekkage van de naald waardoor kinderen een te lage dosis vaccin ontvingen.
Product I / cartridge infuuspomp injectievloeistof	Cartridge beschadigd en lekkage	Het gesignaleerde probleem was reeds bekend bij Lareb. Lareb heeft hierover een signalement afgegeven aan IGJ in 2016. De meldingen zijn echter van latere datum.

¹⁴ In dit rapport zijn de productnamen geanonimiseerd weergegeven. De signalen die voortkomen uit onze analyse zijn gedeeld met Lareb en IGJ.

Product / Doseringsvorm	Gemelde problemen	Beknopte duiding
Product J / aerosol	Slecht functioneren inhalator	Het gesignaleerde probleem is vrij recent door Lareb geanalyseerd en met het CBG besproken.
Product K / vaginale ring	Breuk en uitstoting	Het gesignaleerde probleem was reeds jaren bekend bij Lareb.

Een nadere analyse van de meldingen over de onderzochte tijdsperiode 2016-2020 leverde de volgende informatie op:

- Het aantal meldingen over Product A vormt een opmerkelijke uitschieter met 330-530 meldingen per jaar.
- Het aantal meldingen over Product B vertoonde fluctuaties gedurende de onderzochte periode, maar het aantal bleef hoog.
- De meldingen over Product C namen licht af, terwijl de meldingen over Product E toenamen.
- De meldingen over Product D vonden plaats in de laatste drie jaar.
- De meldingen over Product H namen sterk af gedurende de onderzochte periode. Hetzelfde geldt voor de meldingen over Product F en Product G: over deze producten waren nog nauwelijks meldingen in 2019 en 2020.
- De meldingen over Product I namen geleidelijk toen in de periode 2016 t/m 2020.

RIVM

De zorg voor morgen begint vandaag