

Frequentie en aard van interacties tussen geneesmiddelen bij intensivarepatiënten

Lieke L.M. van Harssel ^{a*}, Esther V. Uijtendaal ^b, Gerard W.K. Hugenholtz ^a, Emile M. Kuck ^a, Jeannette E.F. Zwart-van Rijkom ^{bc}, Olaf L. Cremer ^d en Toine C.G. Egberts ^{bc}

^a Afdeling Ziekenhuisfarmacie, Diaconessenhuis, Utrecht.

^b Afdeling Klinische Farmacie, Universitair Medisch Centrum Utrecht.

^c Afdeling Farmaco-epidemiologie en Klinische Farmacologie, Utrecht Institute for Pharmaceutical Sciences, Universiteit Utrecht.

^d Afdeling Intensive Care, Universitair Medisch Centrum Utrecht.

* Correspondentie: lvanharssel@gmail.com.

KERNPUNTEN

- Meer dan de helft van de patiënten ondervindt tijdens opname op de intensivare-unit (ICU) één of meer interacties.
- Bij het grootste deel is sprake van toegenomen risico op bijwerkingen en/of toxiciteit en de belangrijkste managementstrategie is monitoring.
- ICU-patiënten worden al uitgebreid gemonitord: geavanceerdere risicomanagementsystemen zijn nodig om schade als gevolg van interacties te voorkomen.

Inleiding

Interacties tussen geneesmiddelen zijn geassocieerd met een toename van zowel morbiditeit als mortaliteit van in het ziekenhuis opgenomen patiënten [1]. Ook patiënten die zijn opgenomen op een intensivare-unit (ICU), lopen risico op gezondheidsschade door een interactie. Zo lieten Moura e.a. onlangs zien dat patiënten met een of meer interacties aanzienlijk langer op een ICU verbleven dan patiënten zonder interacties (12 versus 5 dagen) [2]. Om schade ten gevolge van interacties op een ICU te voorkomen, is het nodig een passende managementstrategie te ontwikkelen. Hiervoor is het belangrijk inzicht te hebben in frequentie en aard van deze interacties. De gegevens hierover vanuit de extra- en intramurale setting [3, 4] kunnen niet zonder meer geëxtrapoleerd worden naar de IC-patiënt. Op een ICU worden andere en meer geneesmiddelen gebruikt dan op andere ziekenhuisafdelingen. Deze zijn bovendien vaak te classificeren als 'hoog risico': sterk werkzame geneesmiddelen die veelal parenteraal toegediend worden en een relatief grote kans meebrengen op onbedoelde effecten [5]. Bovendien is de IC-patiënt ernstig ziek, hij heeft vaker comorbiditeit en fluctuerende orgaanfuncties en is daardoor kwetsbaarder voor de gevolgen van een interactie. Tot slot is ook de setting op een ICU anders: de patiënt wordt continu gemonitord op zowel fysieke parameters (elektrocardiogram, bloeddruk) als laboratoriumwaarden. Daardoor is een snellere bijsturing mogelijk bij ongewenste effecten.

ABSTRACT

Frequency and nature of drug–drug interactions in intensive care patients

OBJECTIVE

To describe the frequency and the nature of drug–drug interactions (DDIs) in a general Intensive Care Unit (ICU) of a tertiary hospital.

DESIGN

Retrospective observational study.

METHODS

All patients admitted to the ICU for more than 24 hours between May 2009 and December 2010, who were prescribed at least one medication, were included. The frequency of DDIs was calculated as the number of patients with at least one DDI, the average number of DDIs per patient, and the number of admission days with one or more DDIs. Based on the national professional guideline, DDIs were classified into categories of potential clinical outcome and management advice.

RESULTS

In total 2,887 DDIs occurred in 1,659 patients, a mean of 1.7 DDIs per patient. During ICU admission, 900 (54.2%) patients experienced at least one DDI. During 27.1% of all ICU admission days one or more DDIs were noticed. The most frequently occurring potential clinical consequence was an increased risk of side effects or toxicity (90.3% of the DDIs). In 10.1% of the DDIs there was a risk of reduced efficacy. The most important advised management strategy was monitoring (80.7%), followed by avoiding the combination (39.6%).

CONCLUSION

More than 50% of the patients experience at least one potential relevant DDI during admission on the ICU. The majority of these DDIs can be managed by adequate monitoring. As ICU patients are intensively monitored anyway, advanced clinical decision support may be more useful than generating standard DDI alerts at the moment of prescribing.

van Harssel LLM, Uijtendaal EV, Hugenholtz GWK, Kuck EM, Zwart-van Rijkom JEF, Cremer OL, Egberts TCG. Frequentie en aard van interacties tussen geneesmiddelen bij intensivarepatiënten. PW Wetenschappelijk Platform. 2012;6:a1218.

Er is echter nog maar weinig bekend over interacties op een ICU. Smithburger e.a. hebben onlangs de frequentie van interacties op een cardiologische en cardiothoracale ICU gerapporteerd [6], maar gegevens over een algemene ICU ontbreken. In dit onderzoek worden daarom frequentie en aard beschreven van interacties op een algemene ICU.

TABEL 1

Frequentie van interacties bij de 1659 geïnccludeerde patiënten met in totaal 10.252 ICU-dagen

	Patiënten met ≥ 1 interactie % □ (n)	Interacties per patiënt (gemiddelde)	Dagen met ≥ 1 interactie % □ (n)
Totaal	54,2 (900)	1,7	27,1 (2778,3)
Geslacht			
• man	56,3 (557)	1,8	27,5 (1770,6)
• vrouw	51,6 (343)	1,6	26,6 (1005,0)
Leeftijdscategorie (jaren)			
• 18-39	41,7 (95)	1,2	17,9 (284,5)
• 40-59	50,5 (251)	1,6	24,7 (772,7)
• 60-79	58,7 (472)	1,9	29,5 (1398,6)
• ≥ 80	63,1 (82)	2,4	40,9 (323,7)
Opnameduur (dagen)			
• 1-2	38,9 (332)	0,6	9,6 (138,2)
• 3-4	57,8 (148)	1,5	21,9 (222,5)
• 5-6	68,5 (113)	2,4	29,3 (292,5)
• ≥ 7	79,7 (307)	4,2	31,2 (2125,5)
Voorspelde ziekenhuissterfte (risico) (5,8% ontbrekende gegevens)			
• 0-33%	50,5 (579)	1,3	24,0 (1395,3)
• 34-66%	65,1 (192)	3,0	31,7 (892,0)
• 67-100%	62,0 (75)	2,7	35,0 (330,0)
Geobserveerde ziekenhuissterfte (2,8% ontbrekende gegevens)			
• ja	57,1 (185)	2,5	32,4 (873,9)
• nee	53,9 (694)	1,6	25,4 (1798,8)
Kunstmatige beademing bij opname (4,1% ontbrekende gegevens)			
• ja	55,5 (744)	1,8	26,9 (2197,6)
• nee	50,6 (127)	1,9	28,6 (563,1)
Electieve opname op ICU (3,1% ontbrekende gegevens)			
• ja	54,9 (319)	1,3	25,1 (576,5)
• nee	54,2 (556)	2,0	27,8 (2187,3)
Primair opnamespecialisme			
• interne geneeskunde	50,7 (149)	2,2	30,8 (847,9)
• algemene chirurgie	42,9 (185)	1,5	22,6 (707,8)
• cardiologie en cardiothoracale chirurgie	69,5 (395)	2,0	32,8 (821,4)
• neurologie en neurochirurgie	46,7 (171)	1,3	21,6 (402,4)
Aantal comorbiditeiten			
• 0	49,8 (549)	1,5	24,2 (1565,6)
• 1	61,1 (254)	2,0	28,9 (761,2)
• ≥ 2	68,8 (97)	2,8	39,3 (451,9)
Aantal verschillende geneesmiddelen ◇			
• 1-12	25,6 (130)	0,3	8,2 (81,2)
• 13-20	50,6 (316)	0,9	15,2 (344,5)
• ≥ 21	86,3 (454)	4,1	33,6 (2352,9)

ICU: intensivecare-unit.

□ %: aantal patiënten of aantal dagen als deel van de gehele subgroep.

◇ Verschillende geneesmiddelen (actieve stof en toedieningsvorm) gedurende opname.

Methoden

Setting en onderzoekspopulatie

Dit dwarsdoorsnede-onderzoek werd uitgevoerd op de 36-beds ICU van het Universitair Medisch Centrum Utrecht (UMCU), een academisch ziekenhuis met 1042 bedden. Alle toedieningen van geneesmiddelen aan IC-patiënten worden geregistreerd in het *patient data management system* (PDMS) Metavision.

Alle volwassen patiënten (≥ 18 jaar) die tussen mei 2009 en december 2010 langer dan 24 uur opgenomen waren op de volwassenen-ICU en voor wie minimaal één geneesmiddel was voorgeschreven, kwamen in aanmerking voor inclusie. Als een patiënt tijdens de studieperiode meer dan eenmaal werd opgenomen, is alleen de eerste opnameperiode geïnccludeerd.

Interacties

Interacties werden geconstrueerd door de toedieningsgegevens uit het PDMS te combineren met een professionele standaard waarin interacties zijn gecategoriseerd naar klinische relevantie en naar kwaliteit van de beschikbare gegevens (G-Standaard) [7]. Uit de toedieningsgegevens werden medicatie-episodes berekend. Vervolgens werden uit deze medicatie-episodes interactie-episodes berekend: een interactie met een bepaalde tijdsduur. Elke interactie-episode vertegenwoordigt één interactie.

Uitkomstmaten en gegevensanalyse

De frequentie is uitgedrukt in het aantal patiënten met één of meer interacties, in het gemiddeld aantal interacties per patiënt en in het aantal opnamedagen met één of meer interacties. Elke frequentiemaat is gecategoriseerd naar patiëntkarakteristieken zoals leeftijd, opnameduur, voorspelde en geobserveerde ziekenhuissterfte. De voorspelde ziekenhuissterfte is berekend aan de hand van het APACHE-IV-model (*acute physiologic and chronic health evaluation*) [8].

De aard van de interacties werd in kaart gebracht door de interacties in te delen naar mogelijk klinisch effect en te adviseren risicomanagementstrategie. Hiertoe is de informatie in de G-Standaard per interactie 'vertaald' naar een mogelijk klinisch effect en een te adviseren risicomanagementstrategie, zoals ook is toegepast door Zwart e.a. [4]. De gegevens zijn geanalyseerd met behulp van de beschrijvende statistiek van SPSS versie 17.0.

Resultaten

In totaal zijn 1659 patiënten geïnccludeerd met gezamenlijk 10.252 ICU-opnamedagen en een mediane ligduur van 2,9 dagen. De geobserveerde ziekenhuissterfte was 20,1%. De meerderheid werd bij binnenkomst beademd (84,2%).

De frequentie van de interacties wordt weergegeven in tabel 1. Van alle geïnccludeerde patiënten ondervond 54,2% ten minste één interactie gedurende de ICU-opname. In totaal zijn 2887 interacties geteld, gemiddeld 1,7 per patiënt. Gedurende 27,1% van het totaal aantal ICU-dagen deden zich één of meer interacties voor. Zowel het aantal interacties per patiënt als het aantal opnamedagen met één of meer interacties nam toe met toenemende leeftijd, met toenemend aantal opnamedagen, met toenemend aantal comorbiditeiten en met toenemend aantal verschillende geneesmiddelen.

Het hoogste aantal patiënten met één of meer interacties en het hoogste aantal interacties per patiënt werd gevonden bij patiënten met een opnameduur van 7 of meer dagen en bij patiënten met 21 of meer verschillende geneesmiddelen.

De aard van de interacties, opgesplitst in mogelijk klinisch effect en te adviseren risicomanagementstrategie, is weergegeven in de tabellen 2 en 3. Bij 90,3% van de interacties op de ICU bestond er een verhoogd risico op bijwerkingen of toxiciteit, waarvan 20,9% werd veroorzaakt door het maskeren van hypoglykemie en 19,6% door elektrolytstoornissen. Bij 10,1% van de interacties was er risico op verminderde effectiviteit. Van alle geconstrueerde interacties werd 92,6% veroorzaakt door 20 verschillende soorten interacties. Deze top-20 is gemarkeerd in tabel 2.

De belangrijkste te adviseren risicomanagementstrategie bestond uit monitoring (80,7%), gevolgd door combinatie vermijden (39,6%) en dosis aanpassen of titreren (24,8%) (tabel 3).

Beschouwing

Van de geïnccludeerde patiënten ondervond 54,2% één of meer interacties, dit is twee keer zo veel als Zwart e.a. vonden in de algemene ziekenhuispopulatie [4]. Het hoogste percentage patiënten met één of meer interacties werd gezien bij gebruik van 21 of meer geneesmiddelen en een opnameduur van 7 of meer dagen. Bij deze groepen werd ook het grootste aantal interacties per patiënt gevonden. Dit lijkt logisch aangezien een langere opnameduur duidt op complexere patiënten bij wie meer geneesmiddelen worden toegediend: indien meer geneesmiddelen worden gebruikt, nemen ook het aandeel patiënten met één of meer interacties en het aantal interacties per patiënt toe. Oorzaak en gevolg kunnen hierbij ook omgedraaid worden: Moura e.a. beschrijven een langere opnameduur door het optreden van interacties, waarbij onder andere gecorrigeerd is voor het aantal voorgeschreven middelen [2].

Behalve de frequentie is op een ICU ook de aard van de interacties anders dan op niet-ICU-afdelingen [2]. Zo is het meest voorkomende mogelijk klinische effect het maskeren van hypoglykemie (20,9%), gevolgd door elektrolytstoornissen (19,6%) en hartritme-stoornissen (11,7%). Reden voor deze afwijkende aard van interacties is dat, ten opzichte van niet-ICU-afdelingen, andere geneesmiddelen worden gebruikt, die bovendien vaak geclassificeerd kunnen worden als 'hoog risico' [5]. Een voorbeeld hiervan is insuline, een 'hoogrisicogeneesmiddel' dat op ICU veel gebruikt wordt naar aanleiding van het onderzoek van Van den Berghe e.a. [9]. De meest voorkomende te adviseren risicomanagementstrategie is monitoring: voornamelijk controle van laboratoriumwaarden (51,5%), gevolgd door klinische controle op toxiciteit en effectiviteit (48,4%). Omdat de patiënten op een ICU al uitgebreid gemonitord worden, wordt het grootste deel van de adviezen van de G-Standaard al uitgevoerd. Hierdoor is de toegevoegde waarde van signalering op het moment van voorschrijven beperkt. Bovendien blijkt uit onderzoek dat een hoge frequentie van signalering bij voorschrijven leidt tot een hogere mate van negeren van de signalen [10]. Beslissingsondersteuning met behulp van klinische beslissingsregels die gebruikmaken van zowel voorschrijfggegevens als laboratoriumwaarden, lijkt een betere vorm van interactiebewaking op een ICU. Daarnaast is het belangrijk te weten welke interacties

TABEL 2

Aard van de interacties: mogelijk klinisch effect volgens de G-Standaard

Mogelijk klinisch effect	Aantal interacties n (%) [□]	
Toegenomen risico op bijwerkingen/toxiciteit	2607 (90,3)	
• maskeren hypoglykemie	604 (20,9)	
- bètablokkers selectief + insuline [◇]		459 (15,9)
- bètablokkers niet-selectief + insuline [◇]		143 (5,0)
• elektrolytstoornis	565 (19,6)	
- RAAS-remmers + kaliumzouten/kaliumsparende diuretica [◇]		280 (9,7)
- acetazolamide + diuretica (kaliumverliezend) [◇]		164 (5,7)
- kaliumzouten + kaliumsparende diuretica [◇]		120 (4,2)
• hartritmestoornissen (inclusief QT-verlenging)	338 (11,7)	
- QT-verlengers + QT-verlengers ('Arizona') [◇]		310 (10,7)
- calciumantagonisten + CYP3A4-remmers [◇]		22 (0,8)
• toegenomen effect benzodiazepinen	317 (11,0)	
- midazolam/alprazolam + CYP3A4-remmers [◇]		317 (11,0)
• bloedingsrisico (inclusief risico op gastro-intestinaal ulcer)	296 (10,3)	
- NSAID's (exclusief coxibs) + corticosteroïden [◇]		125 (4,3)
- cumarines + antibiotica [◇]		107 (3,7)
- cumarines + antitrombotische salicylaten [◇]		30 (1,0)
• hypotensie	253 (8,8)	
- RAAS-remmers + diuretica [◇]		245 (8,5)
• nefrotoxiciteit	70 (2,4)	
- tacrolimus + CYP3A4-remmers [◇]		34 (1,2)
- ciclosporine + CYP3A4-remmers [◇]		15 (0,5)
• myopathie	60 (2,1)	
- statines + CYP3A4-remmers [◇]		60 (2,1)
• overig	104 (3,6)	
- digoxine + amiodaron [◇]		18 (0,6)
Risico op verminderde effectiviteit	292 (10,1)	
• antihypertensiva	134 (4,6)	
- bètablokkers niet-selectief + bètamimetica [◇]		116 (4,0)
• immuunmodulantia	43 (1,5)	
- corticosteroïden + enzyminductoren [◇]		40 (1,4)
• benzodiazepinen/opioïden	42 (1,5)	
- midazolam/alprazolam + enzyminductoren [◇]		42 (1,5)
• antipsychotica (haloperidol)	26 (0,9)	
- haloperidol + enzyminductoren [◇]		26 (0,9)
• overig	47 (1,6)	

□ %: aandeel van het totaal aantal interacties (2887); één interactie kan tot meerdere uitkomsten leiden.
[◇] Behoort tot de top-20 van geconstrueerde interacties.

actief zijn bij de beoordeling van de veelal complexe en kwetsbare patiënten, maar ook wanneer een patiënt wordt overgeplaatst naar een niet-ICU-afdeling: daar is de monitoring en bijsturing minder intensief en kan een interactie alsnog tot problemen leiden.

Een beperking van dit onderzoek is dat bij het in kaart brengen van frequentie en aard gebruik is gemaakt van de G-Standaard, die

voornamelijk gericht is op extramurale farmacotherapie. Andere systemen kunnen andere signalen genereren [11]. Wel geeft de gebruikte standaard een beeld van de meest voorkomende managementstrategie die nodig is om de risico's als gevolg van interacties te minimaliseren.

Concluderend laat dit onderzoek zien dat meer dan de helft van de patiënten één of meer interacties heeft tijdens de ICU-opname. Bij

TABEL 3

Aard van de interacties: te adviseren risicomanagementstrategie volgens de G-Standaard

	Aantal interacties n (%) [□]	
Te adviseren risicomanagementstrategie		
Monitoring	2329 [△] (80,7)	
• controle van laboratoriumwaarden	1487 [△] (51,5)	
- glucose		602 (20,9)
- kalium		566 (19,6)
- geneesmiddelen (therapeutic drug monitoring)		143 (5,0)
- INR		134 (4,6)
- nierfunctie (serumcreatininegehalte)		36 (1,2)
- leverfunctie		5 (0,2)
- natrium		1 (0,0)
• klinische controle toxiciteit/effectiviteit	1396 [△] (48,4)	
• elektrocardiografie	310 [△] (10,7)	
• bloeddrukmonitoring	16 [△] (0,6)	
Combinatie vermijden	1143 (39,6)	
Dosis aanpassen/titreren	716 (24,8)	
Risicomodificerende strategie	558 (19,3)	
• medicatie zittend of liggend innemen	253 (8,8)	
• kalium of kaliumsparende diuretica toevoegen	166 (5,7)	
• maagprotectie toevoegen (protonpompremmer)	134 (4,6)	
• inname tijdstippen scheiden	5 (0,2)	
Overig	51 (1,8)	

[□] %: aandeel van het totaal aantal interacties (2887); één interactie kan tot meerdere uitkomsten leiden.

[△] Eén interactie kan leiden tot meerdere monitoringsstrategieën; de som is daardoor groter dan 2329.

het grootste deel is sprake van toegenomen risico op bijwerkingen en/of toxiciteit en de belangrijkste te adviseren risicomanagementstrategie is monitoring. Aangezien de patiënt op de ICU uitgebreid wordt gemonitord, is attenderen op een interactie op het moment van voorschrijven niet zinvol. Geavanceerdere risicomanagementsystemen zijn nodig om schade als gevolg van interacties op een ICU te voorkomen.

Gebaseerd op het registratieonderzoek van L.L.M. van Harssel.

LITERATUUR

- Köhler GI, Bode-Böger SM, Busse R, et al. Drug-drug interactions in medical patients: effects of in-hospital treatment and relation to multiple drug use. *Int J Clin Pharmacol Ther.* 2000;38(11):504-13.
- Moura C, Prado N, Acurcio F. Potential drug-drug interactions associated with prolonged stays in the intensive care unit: a retrospective cohort study. *Clin Drug Investig.* 2011;31(5):309-16.
- Buurma H, de Smet PA, Egberts AC. Clinical risk management in Dutch community pharmacies: the case of drug-drug interactions. *Drug Saf.* 2006;29(8):723-32.
- Zwart-van Rijkom JE, Uijtendaal EV, ten Berg MJ, et al. Frequency and nature of drug-drug interactions in a Dutch university hospital. *Br J Clin Pharmacol.* 2009;68(2):187-93.
- ISMP's list of high-alert medications. Horsham: Institute for Safe Medication Practices; 2008. www.ismp.org. Geraadpleegd 2012 januari 2.
- Smithburger PL, Kane-Gill SL, Seybert AL. Drug-drug interactions in cardiac and cardiothoracic intensive care units: an analysis of patients in an academic medical centre in the US. *Drug Saf.* 2010;33(10):879-88.
- van Roon EN, Flikweert S, le Comte M, et al. Clinical relevance of drug-drug interactions : a structured assessment procedure. *Drug Saf.* 2005;28(12):1131-9.
- The APACHE IV equations: benchmarks for mortality and resource use. Kansas City: Cerner; 2005. <https://apachefoundations.cernerworks.com/apachefoundations/resources/APACHE%20IV%20White%20Paper%20Version%201.0.pdf>. Geraadpleegd 2012 januari 2.
- van den Bergh G, Wilmer A, Hermans G, et al. Intensive insulin therapy in the medical ICU. *N Engl J Med.* 2006;354(5):449-61.
- van der Sijs H, Mulder A, van Gelder T, et al. Drug safety alert generation and overriding in a large Dutch university medical centre. *Pharmacoepidemiol Drug Saf.* 2009;18(10):941-7.
- Smithburger PL, Buckley MS, Bejian S, et al. A critical evaluation of clinical decision support for the detection of drug-drug interactions. *Expert Opin Drug Saf.* 2011;10(6):871-82.