

Herkenning van geneesmiddelgerelateerde schade bij oudere ziekenhuispatiënten

J.E. Klopowska^{a*}, P.C. Wierenga^{ab}, S.M. Smorenburg^c, C.C.M. Stuijt^a, L. Arisz^d, P.F.M. Kuks^a, M.G.W. Dijkgraaf^e, L. Lie-A-Huen^a en S.E. de Rooij^c

^a Ziekenhuisapotheek, Academisch Medisch Centrum, Amsterdam.

^b Ziekenhuisapotheek, Deventer Ziekenhuis, Deventer.

^c Divisie Inwendige Specialismen, vakgroep Geriatrie/Ouderengeneeskunde, Academisch Medisch Centrum, Amsterdam.

^d Divisie Inwendige Specialismen, Academisch Medisch Centrum, Amsterdam.

^e Clinical Research Unit, Academisch Medisch Centrum, Amsterdam.

* Correspondentie: j.e.klopowska@amc.nl.

KERNPUNTEN

- De eigen artsen van oudere ziekenhuispatiënten misten 20% van alle ADE's en 30% van ADE's door medicatiefouten.
- ADE's met een sterk causaal verband en ADE's met ernstige schade, evenals ADE's die zich manifesteerden als nieuwe klachten of als een bekende bijwerking, werden vaak herkend.
- ADE's die zich manifesteerden als verergering van bestaande klachten of als klachten die tevens (verwachte) uitingen waren van ziekten, werden dikwijls gemist.

Inleiding

Oudere patiënten hebben een sterk verhoogd risico op geneesmiddelgerelateerde schade, oftewel *adverse drug events* (ADE's) [1]. Dit verhoogde risico wordt mede veroorzaakt door multimorbiditeit, polyfarmacie, afgenomen orgaanfuncties en vaak voorkomende cognitieve stoornissen [2]. Bovendien wordt bij deze groep patiënten tijdige diagnostiek vaak belemmerd door atypische ziektepresentatie, zoals een val of delier [3]. Het niet herkennen van ADE's tijdens het ziekenhuisverblijf kan leiden tot ongeschikte farmacotherapie, waardoor nog meer schade door medicatie kan ontstaan [4].

Het primaire doel van dit onderzoek was een gedetailleerd inzicht te krijgen in de herkenning van ADE's bij oudere ziekenhuispatiënten. Het betrof zowel ADE's die reeds aanwezig waren bij opname als nieuwe ADE's die ontstonden tijdens het ziekenhuisverblijf.

Methoden

De studie is uitgevoerd op de Afdelingen Interne Geneeskunde van het AMC in Amsterdam, van het Westfriesgasthuis in Hoorn en van het Spaarne Ziekenhuis in Hoofddorp. Voor dit onderzoek is gebruikgemaakt van de nulmeting van de WINGS-studie (*Ward-oriented Pharmacy in Newly admitted Geriatrics Seniors*) [5]. In de periode april-november 2007 zijn 250 ziekenhuispatiënten vanaf 65 jaar geïnccludeerd die bij opname minimaal 5 geneesmiddelen

ABSTRACT

Recognition of adverse drug events in elderly hospitalized patients

OBJECTIVE

To assess medical teams' ability to recognize adverse drug events (ADEs) in elderly inpatients.

Design

Prospective cohort study.

METHODS

From April till November 2007, 250 patients aged 65 years or older, consecutively admitted to Internal Medicine wards of three hospitals in the Netherlands, were included in the study. An independent expert panel, consisting of a pharmacist and an internist, identified ADEs present upon admission or occurring during hospitalization by a structured retrospective patient chart review. For all ADEs identified, the experts assessed causality, severity, preventability, and recognition by medical teams.

RESULTS

The medical teams did not recognize 20% of 151 ADEs present upon admission, and 20% of 118 ADEs occurring during hospital stay. Unrecognized ADEs were more often 'possible' ADEs ($P = 0.014$; $df = 1$), ADEs caused by medication errors ($P < 0.001$; $df = 1$) and ADEs not manifesting as new symptoms ($P < 0.001$; $df = 1$). When only severe, life-threatening or fatal ADEs were taken into account, the total percentage of unrecognized ADEs decreased from 20% to 8%. The recognition of ADEs also varied with event type.

CONCLUSION

The recognition of ADEs was substantial for ADEs with evident causality or with clinically apparent or severe consequences. ADEs resembling underlying pathologies or with lower severity went unrecognized much more often. Tools to improve recognition of ADEs by medical teams should, therefore, focus on those ADEs more challenging to detect.

Klopowska JE, Wierenga PC, Smorenburg SM, Stuijt CCM, Arisz L, Kuks PFM, Dijkgraaf MGW, Lie-A-Huen L, de Rooij SE. Herkenning van geneesmiddelgerelateerde schade bij oudere ziekenhuispatiënten. PW Wetenschappelijk Platform. 2013;7:a1305.

Resultaten zijn tevens gepubliceerd in: Klopowska JE, Wierenga PC, Smorenburg SM, Stuijt CC, Arisz L, Kuks PF, Dijkgraaf MG, Lie-A-Huen L, de Rooij SE; on behalf of the WINGS study group. Recognition of adverse drug events in older hospitalized medical patients. Eur J Clin Pharmacol. 2013 jan;69(1):75-85.

gebruikten en minstens 24 uur in het ziekenhuis verbleven. Exclusiecriteria waren overplaatsing uit een ander ziekenhuis of uit niet-internistische afdelingen binnen hetzelfde ziekenhuis, of

TABEL 1

Karakteristieken van gevonden geneesmiddelgerelateerde schade (ADE's) en herkenning door de behandelaren

Karakteristiek	Niet-herkende ADE's (%) n = 54	Herkende ADE's (%) n = 215	P; aantal vrijheidsgraden (df)
Moment van ontstaan			0,924; df = 1
• aanwezig bij opname	30 (56)	121 (56)	
• ontstaan tijdens ziekenhuisverblijf	24 (44)	94 (44)	
Ernst			0,171; df = 1
• mild tot matig	33 (61)	109 (49)	
• ernstig, levensbedreigend, fataal	21 (39)	106 (51)	
Causaliteit			0,014; df = 1
• bijna zeker of waarschijnlijk	41 (76)	191 (89)	
• mogelijk	13 (24)	24 (11)	
Vermijdbaarheid			< 0,001; df = 1
• niet vermijdbaar	13 (24)	121 (56)	
• vermijdbaar	41 (76)	94 (44)	
Type klacht			0,086; df = 1
• klinisch symptoom	27 (50)	135 (63)	
• afwijking labwaarde	27 (50)	80 (37)	
Type manifestatie			< 0,001; df = 1
• nieuwe klacht	9 (17)	174 (81)	
• verergering van bestaande klachten/vertraagd herstel/geen klinische verbetering	45 (83)	41 (19)	

een geplande opname voor chemotherapie, bestraling of stamcel-
dan wel niertransplantatie.

De primaire uitkomstmaat van de studie was een ADE. Deze werd
gedefinieerd als onbedoelde schade als gevolg van bijwerkingen
van geneesmiddelen (niet-vermijdbare ADE's) of van medicatie-
fouten (vermijdbare ADE's) [6].

Alle gegevens over het ziekenhuisverblijf van de participanten
(onder andere medische en verpleegkundige dossiers, thuis- en
ziekenhuismedicatie, laboratoriumuitslagen) werden op een
gestructureerde en systematische wijze retrospectief verzameld en
voorgelegd aan een expertpanel: een senior-internist (LA) en een
clinical pharmacist gespecialiseerd in geriatrie (CS) [5]. Deze des-
kundigen beoordeelden op een gestructureerde wijze alle ADE's op
causaliteit [7], ernst [8] en vermijdbaarheid (wel of geen medicatie-
fout op basis van geldende landelijke en/of lokale richtlijnen).
Alleen ADE's waarover beide experts consensus bereikt hadden op
alle onderdelen van de beoordeling, werden geïncludeerd in de
studie. Het expertpanel beoordeelde een ADE als 'herkend' indien
in de onderzochte bronnen gedocumenteerd was dat de arts een
herleidbaar verband had gelegd tussen schade en het betrokken
geneesmiddel, en/of gerichte gedocumenteerde acties uitgevoerd
had, bijvoorbeeld het stoppen van het betrokken geneesmiddel
met als doel schade te beperken of te elimineren.

Statistische variaties tussen de patiënten uit de verschillende
ziekenhuizen werden, afhankelijk van het type variabele, onder-
zocht met *one-way analysis of variance* (ANOVA), de Kruskal-Wallis-
toets of de chikwadraattoets. De verdeling van causaliteit, ernst,
type schade en type gebeurtenis bij niet-herkende en herkende

ADE's werd vergeleken met de chikwadraattoets of Fisher's exact-
toets.

Resultaten

De drie groepen geïncludeerde ziekenhuispatiënten (n = 250)
waren nagenoeg vergelijkbaar (behalve verblijfsduur: P = 0,025). De
gemiddelde leeftijd was 76,9 jaar, het gemiddelde aantal genees-
middelen bij opname 7,3 en tijdens verblijf 11,0, en bij 85% betrof
het een acute opname.

In totaal heeft het expertpanel 269 ADE's geconstateerd bij 164
ziekenhuispatiënten (tabel 1). Van de 151 bij opname aanwezige
ADE's was 20% niet herkend door de artsen tijdens het zieken-
huisverblijf. Van de 118 ADE's die ontstaan waren tijdens het
ziekenhuisverblijf, werd ook 20% niet herkend. Wanneer alleen
ADE's met ernstige, levensbedreigende of fatale gevolgen werden
meegerekend, daalde het totale aandeel niet-herkende ADE's van
20% naar 8%. Wanneer alleen ADE's met bijna zekere of waar-
schijnlijke causaliteit werden gerekend, daalde het totale aandeel
niet-herkende ADE's van 20% naar 15%. Van de 269 ADE's werd
50% door het expertpanel beoordeeld als vermijdbaar; 30% van
deze ADE's werd niet herkend door de artsen.

In vergelijking met de herkende ADE's hadden de niet-herkende
ADE's vaker een 'mogelijke' causaliteit [P = 0,014; vrijheidsgraden
(df) = 1], werden ze vaker veroorzaakt door medicatiefouten
(P < 0,001; df = 1) en manifesteerden ze zich minder vaak als nieu-
we klachten (P < 0,001; df = 1). In tabel 2 zijn de frequentste ADE's
(87% van het totaal) weergegeven inclusief hun ernst, causaliteit,
herkenning, en frequentst gerelateerde geneesmiddel(groep)en.

TABEL 2

Frequentste type klachten gerelateerd aan de gevonden geneesmiddelgerelateerde schade (ADE's) met hun ernst, causaliteit en herkenning door klinische behandelaren

Type klacht [vaakst gerelateerde geneesmiddel(groep)]	Aantal ADE's (% niet herkend)	Aantal ernstige, levensbedreigende en fatale ADE's (% niet herkend)	Aantal bijna zekere en waarschijnlijke ADE's (% niet herkend)
Elektrolytstoornissen (diuretica, RAAS-remmers)	43 (19)	11 (27)	34 (18)
Bloedingen (cumarinen, trombocytenaggregatiere-mmers)	23 (0)	13 (0)	19 (0)
Centraal zenuwstelsel * (opiaten, benzodiazepinen, bètablokkers)	21 (24)	14 (21)	14 (7)
Hypotensie/bradycardie (bètablokkers, diuretica, digoxine)	18 (28)	8 (13)	17 (29)
Vertraagd of uitblijvend herstel van een infectie † (antibiotica)	18 (11)	15 (13)	16 (6)
Verhoogde creatininespiegel/nierinsufficiëntie (antibiotica, NSAID's, RAAS-remmers, diuretica)	17 (47)	6 (33)	15 (53)
Obstipatie/ileus (omissie van laxantia bij opiaten)	16 (6)	6 (0)	16 (6)
Hyper- and hypoglykemie (antidiabetica, corticosteroiden)	15 (7)	10 (0)	14 (7)
Verhoogde levertransaminasewaarden/leverinsufficiëntie (antidiabetica, antibiotica, statines)	15 (53)	7 (86)	10 (60)
Anemie ‡ (omissie van ijzersuppletie)	15 (40)	4 (25)	13 (38)
Verhoogde <i>international normalized ratio</i> (INR) (cumarinen)	14 (0)	9 (0)	14 (0)
Huidreacties (intraveneuze antibiotica)	10 (0)	0 (0)	10 (0)
Misselijkheid en braken (antibiotica)	9 (44)	3 (33)	7 (29)

* Met name delirium (7 ADE's), extrapiramidale symptomen (4 ADE's), vallen (4 ADE's) en sufheid/slaperigheid (3 ADE's).

† De primaire oorzaken van vertraagd of uitblijvend herstel van infecties waren: ongeschikte keuze van empirische antibioticatherapie, te korte behandeling met antibiotica of ongeschikte toedieningroute (oraal in plaats van intraveneus).

‡ Primair ging het om patiënten met chronische cardiovasculaire ziekte die opgenomen waren met een bloeding en bij wie de daardoor ontstane anemie onvoldoende werd gecorrigeerd.

De hoogste percentages niet-herkende ADE's werden gevonden in de categorieën verhoogde creatininespiegel/nierinsufficiëntie (47%) en verhoogde levertransaminaseactiviteit/leverinsufficiëntie (53%). In deze categorieën resulteerde 76% van de ADE's in verhoogde labwaarden zonder klinische symptomen.

Beschouwing

Deze studie laat zien dat 20% van ADE's bij oudere ziekenhuispatiënten niet herkend werd door hun artsen. De mate van herkenning bleek beïnvloed te worden door verscheidene ADE-karakteristieken. Zo werden ADE's die zich manifesteerden als verergering van bestaande klachten, als een vertraagd herstel of als het uitblijven van klinische verbetering, minder vaak door de artsen herkend dan ADE's die zich manifesteerden als nieuwe klachten ($P < 0,001$). Nieuwe klachten trekken waarschijnlijk meer aandacht van de behandelaren. In een studie van Hohl [9] bleken spoedeisende-hulpartsen (SEH-artsen) het meest vaardig in het herkennen van ADE's die resulteerden in klachten waardoor oudere patiënten

werden opgenomen. Verergering van bestaande klachten wordt mogelijk vaker geassocieerd met progressie van de onderliggende ziekte en minder met een geneesmiddelgerelateerd effect. Ook causaliteit tussen een geneesmiddel en een klacht speelt een belangrijke rol als het gaat om herkenning. ADE's met een 'sterke' causaliteit ('bijna zeker' en 'waarschijnlijk') werden vaker herkend dan ADE's met een 'mogelijke' causaliteit ($P = 0,014$). Bij 'mogelijke' causaliteit is het staken van de bestaande therapie vaak de enige manier om erachter te komen of de klachten medicatiegerelateerd zijn [10].

Het is opvallend dat ADE's die frequent niet herkend werden (>20%, tabel 2), zoals misselijkheid/braken, bewustzijnsverandering of verhoogde creatininespiegel/nierinsufficiëntie, klachten betreffen die vaak ook uitingen zijn van onderliggende ziekte(n) of ziekteprogressie. Deze typen klachten kunnen daardoor als minder geneesmiddelspecifiek beschouwd worden. Zoals eerder aangegeven, is het stellen van een tijdige, juiste diagnose bij oudere patiënten vaak een complexe taak, waarbij voldoende kennis van

geriatrische symptomatologie en farmacotherapie noodzakelijk is [2-4]. In de participerende ziekenhuizen werd de primaire zorg op de afdelingen geleverd door arts-assistenten met één à twee jaar klinische ervaring. Eerder onderzoek toonde aan dat geriatrische kennis en vaardigheden van startende arts-assistenten vaak onvoldoende zijn [11]. Bij verhoogde creatininespiegels/nierinsufficiëntie en verhoogde levertransaminaseactiviteit/leverinsufficiëntie was meestal (76%) alleen sprake van afwijkende labwaarden. In de eerder genoemde SEH-studie [9] werden zogenaamde *silent ADEs* (geneesmiddelgerelateerde verhoging of verlaging van labwaarden) onvoldoende herkend door de artsen. Een primaire focus op klinische symptomen/verschijnselen kan dus een mogelijke verklaring zijn voor een verminderde herkenning van *silent ADEs* ($P = 0,086$).

Hoewel de gevolgen van frequent niet-herkende ADE's minder ernstig waren dan die van ADE's die (bijna) allemaal herkend werden, is (tijdige) herkenning van alle ADE's belangrijk om (progressie van) vermijdbare schade te voorkomen [4]. De typen ADE's die frequent niet herkend werden, vertegenwoordigen namelijk 40% van alle ADE's in onze studie en vormen vaak ook de meerderheid van ADE's in andere studies [12-14]. Dit gegeven pleit voor het opnemen van medicatiegerelateerde schade als een standaard differentiaaldiagnose bij oudere ziekenhuispatiënten [2, 4]. Tot slot merken we op dat 50% van ADE's in dit onderzoek werd veroorzaakt door medicatiefouten (vermijdbaar). Bovendien werden vermijdbare ADE's vaker niet herkend dan de niet-vermijdbare ADE's ($P < 0,001$). Veel (chronische) medicatie die oudere ziekenhuispatiënten gebruiken, is vaak (eerder) voorgeschreven door andere artsen. Lichaamsfuncties zoals nierfunctie kunnen bij oudere patiënten (snel) veranderen, waardoor het bestaande beleid ongeschikt kan worden. Een routinematige medicatiebeoordeling kan helpen om problemen tijdig te signaleren [2]. Ten tijde van deze studie was een medicatiebeoordeling geen standaard praktijk in de participerende ziekenhuizen. Terughoudendheid bij artsen om medicamentiebeleid van hun collega's te wijzigen is een bekend fenomeen [10] en mogelijk een verklaring waarom fouten in (thuis)medicatie vaak gemist werden.

Onze studie kent enkele beperkingen. Ten eerste is het identificeren van ADE's door een expertpanel lastig reproduceerbaar door mogelijke verschillen in kennis en achtergrond van beoordelaars [15]. Om die reden hebben wij gekozen voor één expertpanel bestaande uit een ervaren internist en een *clinical pharmacist* [15], waarbij hun gezamenlijk oordeel doorslaggevend was. Ten tweede kan bij een dossieronderzoek registratiebias optreden waarbij ADE's ten onrechte als niet-herkend of als herkend beoordeeld zouden kunnen zijn [16].

Conclusies

Onze studie laat zien dat ADE's frequent voorkomen bij oudere ziekenhuispatiënten en dat herkenning van ADE's door behandelaars geoptimaliseerd kan worden, bijvoorbeeld door onderwijs, gebruik van screeninginstrumenten [17] of inzet van apothekers op de afdeling [18]. Onze resultaten met betrekking tot de karakteristieken van niet-herkende ADE's kunnen als hulpmiddel dienen bij het opzetten van dergelijke interventies.

Gebaseerd op het registratieonderzoek van J.E. Klopowska. De auteurs verrichtten dit onderzoek namens de WINGS onderzoeksgroep en het CAREFULL onderzoeksverband tussen AMC, UMCU, UMCG en LUMC. ZonMw subsidieerde het onderzoek.

LITERATUUR

- 1 Thomas EJ, Brennan TA. Incidence and types of preventable adverse events in elderly patients: population based review of medical records. *BMJ*. 2000 mrt 18;320(7237):741-4.
- 2 Steinman MA, Hanlon JT. Managing medications in clinically complex elders: "There's got to be a happy medium". *JAMA*. 2010 okt 13;304(14):1592-601.
- 3 Samaras N, Chevalley T, Samaras D, Gold G. Older patients in the emergency department: a review. *Ann Emerg Med*. 2010 sep;56(3):261-9.
- 4 Rochon PA, Gurwitz JH. Optimising drug treatment for elderly people: the prescribing cascade. *BMJ*. 1997 okt 25;315(7115):1096-9.
- 5 Klopowska JE, Wierenga PC, de Rooij SE, et al. The effect of an active on-ward participation of hospital pharmacists in Internal Medicine teams on preventable Adverse Drug Events in elderly inpatients: protocol of the WINGS study (Ward-oriented pharmacy in newly admitted geriatric seniors). *BMC Health Serv Res*. 2011 mei 25;11:124.
- 6 Committee of experts on management of safety and quality in health care (SP-SQS) expert group on safe medication practices. Glossary of terms related to patient and medication safety. Strasbourg: Raad van Europa; 2005.
- 7 Hohl CM, Robitaille C, Lord V, et al. Emergency physician recognition of adverse drug-related events in elder patients presenting to an emergency department. *Acad Emerg Med*. 2005 mrt;12(3):197-205.
- 8 The use of the WHO-UMC system for standardised case causality assessment. Uppsala: The Uppsala Monitoring Centre. <http://who-umc.org/Graphics/24734.pdf>. Geraadpleegd 2012 mrt 23.
- 9 Common terminology criteria for adverse events v3.0 (CTCAE). Bethesda: Cancer Therapy Evaluation Program; 2006. http://ctep.cancer.gov/protocoldevelopment/electronic_applications/docs/ctcae_v3.pdf. Geraadpleegd 2012 mrt 23.
- 10 Bain KT, Holmes HM, Beers MH, Maio V, Handler SM, Pauker SG. Discontinuing medications: a novel approach for revising the prescribing stage of the medication-use process. *J Am Geriatr Soc*. 2008 okt;56(10):1946-52.
- 11 Drickamer MA, Levy B, Irwin KS, Rohrbaugh RM. Perceived needs for geriatric education by medical students, internal medicine residents and faculty. *J Gen Intern Med*. 2006 dec;21(12):1230-4.
- 12 Egger T, Dormann H, Ahne G, et al. Identification of adverse drug reactions in geriatric inpatients using a computerised drug database. *Drugs Aging*. 2003;20(10):769-76.
- 13 Bowman L, Carlstedt BC, Hancock EF, Black CD. Adverse drug reaction (ADR) occurrence and evaluation in elderly inpatients. *Pharmacoepidemiol Drug Saf*. 1996 jan;5(1):9-18.
- 14 Passarelli MC, Jacob-Filho W, Figueras A. Adverse drug reactions in an elderly hospitalised population: inappropriate prescription is a leading cause. *Drugs Aging*. 2005;22(9):767-77.
- 15 van Doormaal JE, Mol PG, van den Bemt PM, et al. Reliability of the assessment of preventable adverse drug events in daily clinical practice. *Pharmacoepidemiol Drug Saf*. 2008 jul;17(7):645-54.
- 16 Luck J, Peabody JW, Dresselhaus TR, Lee M, Glassman P. How well does chart abstraction measure quality? A prospective comparison of standardized patients with the medical record. *Am J Med*. 2000 jun 1;108(8):642-9.
- 17 Gallagher PF, O'Connor MN, O'Mahony D. Prevention of potentially inappropriate prescribing for elderly patients: a randomized controlled trial using STOPP/START criteria. *Clin Pharmacol Ther*. 2011 jun;89(6):845-54.
- 18 Klopowska JE, Kuiper R, van Kan HJ, et al. On-ward participation of a hospital pharmacist in a Dutch intensive care unit reduces prescribing errors and related patient harm: an intervention study. *Crit Care*. 2010;14(5):R174.