

# Inventarisatie van medicatiegerelateerde problemen door nierinsufficiëntie in een algemeen ziekenhuis

V.A.M. Meijvis<sup>a</sup>, T. Gerbranda<sup>b</sup> en E.H.H. Wiltink<sup>c\*</sup>

<sup>a</sup> Student Farmaceutische Wetenschappen, Universiteit Utrecht.

<sup>b</sup> Ziekenhuisapotheker i.o., St. Antonius Ziekenhuis, Nieuwegein. Thans werkzaam als ziekenhuisapotheker in het VU medisch centrum, Amsterdam.

<sup>c</sup> Ziekenhuisapotheker, St. Antonius Ziekenhuis, Nieuwegein.

\* Correspondentie: e.wiltink@antoniusziekenhuis.nl.

## Kernpunten

- Artsen passen niet structureel doseringsaanpassingen toe bij patiënten met verminderde nierfunctie.
- Dagelijkse bewaking op nierfunctie door een ziekenhuisapotheker blijkt noodzakelijk.
- Interventies met betrekking tot doseringsaanpassing betreffen vooral antibiotica en ACE-remmers.
- Opvragen van gegevens over nierinsufficiëntie en screening van de medicatie kost per dag ongeveer een uur.

Met het vorderen van de leeftijd neemt de glomerulaire filtratiesnelheid (GFS) af, boven het 35ste levensjaar met ongeveer 1 ml/min per jaar. Hierdoor neemt de kans op nierinsufficiëntie toe. Het aantal Nederlanders met nierinsufficiëntie wordt geschat op 40.000, van wie ruim 13.000 nierfunctievervangende therapie ondergaan [1]. Verder is bekend dat ongeveer 40% van de mensen met nierinsufficiëntie te hoge doseringen aan medicijnen krijgen [2, 3]. Nierinsufficiëntie kan de eliminatie en de farmacokinetiek van geneesmiddelen dusdanig beïnvloeden dat doseringsaanpassingen noodzakelijk zijn. Uit eerdere studies is gebleken dat ruim 5% van de mensen die in een ziekenhuis worden opgenomen een verminderde nierfunctie heeft [3] en dat bij 4,4% van hen de ziekenhuisapotheker een interventie in hun medicatie moet uitvoeren [4].

De veelgebruikte indeling van de National Kidney Foundation onderscheidt de volgende vijf stadia van nierfunctie: eGFS  $\geq 90$  ml/min per  $1,73 \text{ m}^2$  (normale nierfunctie), 60-89 ml/min per  $1,73 \text{ m}^2$  (milde nierinsufficiëntie), 30-59 ml/min per  $1,73 \text{ m}^2$  (matige nierinsufficiëntie), 15-29 ml/min per  $1,73 \text{ m}^2$  (ernstige nierinsufficiëntie) en  $< 15$  ml/min per  $1,73 \text{ m}^2$  (nierfalen, waarbij dialyse of transplantatie nodig is) [5]. Aan de hand van deze indeling kunnen doseringsadviezen op maat worden gegeven. De KNMP heeft concrete doseringsadviezen opgesteld voor geneesmiddelen waarbij de nierfunctie van belang is voor de eliminatie [6].

Een van de kerntaken van de ziekenhuisapothek is medicatiebewaking en -begeleiding ter voorkoming van medicatiegerelateerde problemen. In veel ziekenhuisapotheken in Nederland wordt de klinische beslisregel 'nierinsufficiëntie' toegepast of geïmplemen-

## Abstract

*An inventory study of medication-related problems caused by renal insufficiency in a general hospital as an introduction to the implementation of a clinical rule 'renal insufficiency'.*

### Objective

The primary aim of this study was to make an inventory of the problems in medication prescriptions related to renal insufficiency in patients in a general hospital and to investigate what physicians have done with the dosing advices given by the pharmacist. The secondary aim was to investigate the time needed to apply the clinical rule 'renal insufficiency'.

### Design and methods

Patients with a creatinine clearance between 10 and 50 ml/min per  $1,73 \text{ m}^2$  were included. Relevant medical information and laboratory data were collected. By means of guidelines and expert opinions of clinical pharmacists it was determined if medication had to be adapted.

### Results

In 44 of 202 included patients (22%) a dose adaptation was advised to the prescribing physician. These concerned 51 prescriptions (1.2 medicines per patient). 35 of 51 dosing advices (69%) have been adopted by the physician. The interventions mainly concerned antibiotics (20%) and ACE inhibitors (20%). The intervention group had a significantly lower creatinine clearance and used significantly more medicines than patients where no intervention took place.

### Conclusion

In 22% of the patients with an impaired renal function a dose adjustment was suggested. In 69% of these cases the physician adopted this suggestion. Only in a minority of cases in which dose adjustment was advised the prescribing physician had already adjusted the dose himself, so intervention by a pharmacist is very useful. The required time to carry out this clinical rule is approximately one hour a day.

PW Wetenschappelijk Platform 2009;3(6):117-120

teerd: dagelijks selecteert de ziekenhuisapothek alle patiënten met nierinsufficiëntie en screent hun medicatie. Indien aanpassingen noodzakelijk zijn, geeft de ziekenhuisapothek de behandelend arts een doseringsadvies.

Doel van dit interventieonderzoek was te inventariseren hoe vaak doseringsaanpassingen op basis van een nierinsufficiëntie moeten worden geadviseerd, welke geneesmiddelen het betreft en wat de voorschrijvend arts doet met de adviezen. Daarnaast is nagegaan welke factoren van invloed zijn op de gevonden resultaten en

**Tabel 1**  
Patiëntengegevens

Parameter	
Aantal patiënten	202
Mannen, n (%)	114 (56)
Leeftijd (jaren), gemiddelde (spreiding)	75 (34-95)
Geschatte klaring (ml/min per 1,73 m <sup>2</sup> ), gemiddelde (spreiding)	36 (12-50)
Aantal ligdagen (spreiding)	13 (1-80)
Aantal geneesmiddelen, gemiddelde (spreiding)	10 (0-28)

hoeveel tijd nodig is voor de toepassing van de klinische beslissing 'nierinsufficiëntie'.

## Methoden

Het onderzoek is uitgevoerd in een opleidingsziekenhuis met 584 bedden.

Gedurende 29 dagen zijn klinische patiënten met een geschatte GFS (eGFS) tussen 10 en 50 ml/min per 1,73 m<sup>2</sup> geselecteerd. De eGFS is berekend volgens de Modification of Diet in Renal Disease (MDRD4):

$$eGFS = 186 \times (\text{serumcreatinine} \times 0,0113)^{-1,154} \times \text{leeftijd}^{-0,203} \times F$$
 waarbij  $F = 1$  voor mannen en  $0,742$  voor vrouwen [5].

Patiënten met een eGFS lager dan 10 ml/min per 1,73 m<sup>2</sup> zijn vooralsnog buiten beschouwing gelaten. Deze patiënten zitten doorgaans in een (pre)dialysefase, waarbij een algemeen doseringsadvies niet zondermeer gegeven kan worden. Bovendien staan zij al onder deskundige begeleiding van een internist. Patiënten met een eGFS hoger dan 50 ml/min per 1,73 m<sup>2</sup> zijn niet meegenomen aangezien de meeste literatuurgegevens voor doseringsaanpassingen onder deze waarde liggen.

Patiënten van de afdelingen nefrologie en intensive care zijn geëxcludeerd. Bij patiënten van de afdeling nefrologie komt nierinsufficiëntie regelmatig voor en in het St. Antonius Ziekenhuis zijn artsen van deze afdeling alert op doseringsaanpassingen.

Patiënten van de intensive care worden in het dagelijks overleg besproken met de ziekenhuisapotheker.

Per patiënt zijn de volgende gegevens verzameld: geslacht, leeftijd, eGFS, aantal ligdagen, aantal voorgeschreven geneesmiddelen en specialisme. Het opvragen van deze gegevens in het elektronisch patiëntendossier en het apotheekstelsel (Zamicom) kost ongeveer 4 minuten.

Aangezien veel patiënten gedurende meerdere dagen een verminderde nierfunctie hadden, is voor het bepalen van de eGFS en het aantal voorgeschreven geneesmiddelen van deze patiënten een gemiddelde genomen. Indien over de medicatie van een patiënt is gebeld, zijn het aantal geneesmiddelen en de eGFS op de dag van interventie genoteerd.

In het ziekenhuisapothekersysteem is van alle patiënten met een eGFS tussen 10 en 50 ml/min per 1,73 m<sup>2</sup> de medicatie opgevraagd. Wanneer de medicatie van een patiënt niet beschikbaar was, is de patiënt alsnog geëxcludeerd. De meest voorkomende redenen hiervoor waren ontslag uit het ziekenhuis en overplaatsing naar de intensive care.

Wanneer nierinsufficiëntie bij een patiënt was vastgesteld, is nagegaan of doseringsaanpassing volgens de literatuur was geadviseerd; vervolgens beoordeelde de ziekenhuisapotheker of doseringsaanpassing van een of meer geneesmiddelen in deze gevallen echt noodzakelijk was. Indien een noodzakelijk geachte doseringsaanpassing niet had plaatsgevonden, is met een gericht doseringsadvies contact opgenomen met de voorschrijver. Voor advisering omtrent doseringsaanpassing is gebruikgemaakt van de volgende bronnen: *Verminderde nierfunctie, doseringsaanpassingen voor geneesmiddelen* van de KNMP [7], *Drug prescribing in renal failure* [8], *Renal drug handbook* [9] en de online conceptversie *Antibacterial prophylaxis and therapy 2007*. De laatstgenoemde bron is een interne richtlijn voor doseringsaanpassing van antibiotica.

Geïnterviewd zijn het aantal theoretisch noodzakelijke doseringsaanpassingen en het aantal voorstellen waarover daadwerkelijk is gebeld. Daarnaast is gekeken hoe vaak de arts het voorstel honoreerde.

Om na te gaan of interventies bij een specifieke patiëntengroep optraden, werd deze groep vergeleken met een groep patiënten met nierinsufficiëntie bij wie geen interventies noodzakelijk waren. De onafhankelijke *sample* T-toets is gebruikt om te bepalen of tussen de twee groepen een significant verschil optrad in leeftijd en aantal voorgeschreven geneesmiddelen. Voor de variabelen geslacht, eGFS, ligduur en specialisme is dit bepaald met behulp van de mann-whitney-U-test. Hiervoor is gebruikgemaakt van Microsoft Excel 2003 en SPSS voor Windows versie 14.0.

## Resultaten

In de onderzoeksperiode waren 252 patiënten met een eGFS tussen 10 en 50 ml/min per 1,73 m<sup>2</sup> opgenomen in het ziekenhuis. Na exclusie van 50 patiënten vanwege intensive-careopname (27 patiënten) of het ontbreken van een medicatieoverzicht vanwege ontslag (23 patiënten), bleven 202 patiënten over voor verdere analyse. Omdat de patiënten meerdere dagen een verminderde nierfunctie hadden, kwamen zij herhaaldelijk terug op de lijst. Dit had tot gevolg dat van gemiddeld 24 patiënten per dag de medicatie is bekeken. Van deze 24 waren gemiddeld 7 patiënten bij wie de medicatie voor de eerste keer werd beoordeeld. Van de overige patiënten zijn alleen de medicatiewijzigingen bekeken.

### Patiëntenkarakteristieken

De patiëntengegevens staan weergegeven in tabel 1. Tussen de interventiepatiënten en de patiënten bij wie geen interventie plaatsvond, bestond geen significant verschil in geslacht, leeftijd, specialisme en ligduur. Wel werd een significant verschil aangetroffen in eGFS ( $p = 0,003$ ) en aantal voorgeschreven geneesmiddelen ( $p = 0,028$ ). De interventiegroep had een significant lagere eGFS en gebruikte significant meer geneesmiddelen dan de patiënten bij wie geen interventie plaatsvond (tabel 2).

### Medicatievoorstellen

Volgens de gangbare richtlijnen zou bij 102 medicatievoorschriften een doseringsaanpassing moeten plaatsvinden [6, 8, 9]. De behandelend arts is 51 keer daadwerkelijk gebeld met een advies voor doseringsaanpassing. Dit betrof 44 van de 202 geïnterviewde patiënten (22%). Dat komt neer op 1,2 geneesmiddelen per patiënt

**Tabel 2**  
Patiëntenkarakteristieken

Karakteristieken	Geen interventie n = 158 (%)	Interventie n = 44 (%)	p-waarde
Geslacht			0,189
• vrouwen	65 (41)	23 (52)	
Leeftijd (jaren)			0,901
• <70	39 (25)	11 (25)	
• 70-80	65 (41)	19 (43)	
• >80	54 (34)	14 (32)	
Ligduur (dagen)			0,126
• <7	52 (33)	10 (23)	
• 7-11	33 (21)	6 (14)	
• >11	73 (46)	28 (64)	
Creatinineklaring, ml/min per 1,73 m <sup>2</sup>			0,003
• tussen 10 en 35	62 (39)	25 (57)	
• tussen 35 en 50	96 (61)	19 (43)	
Aantal geneesmiddelen			0,028
• ≤9	87 (55)	18 (41)	
• >9	71 (45)	26 (59)	
Specialisme			0,593
• chirurgisch	46 (29)	11 (25)	
• beschouwend	112 (71)	33 (75)	

en 1,8 interventies per dag (51 interventies in 29 dagen) (tabel 3). Van de 51 keer dat gebeld is, heeft de voorschrijver 35 keer (69%) de doseringsaanpassing doorgevoerd. Bij 26 van de 35 doseringsaanpassingen gebeurde dit op advies van de ziekenhuisapotheker, de overige 9 keer had de arts zelf de dosering al aangepast. Van de 16 keer dat de arts de doseringsaanpassing niet overnam, was in 3 gevallen de patiënt al naar huis of overleden en is 1 voorstel expliciet afgewezen door de arts. Van de resterende 12 voorstellen is onduidelijk waarom de arts deze niet heeft doorgevoerd.

#### Geneesmiddelengroepen en specialismen

De 102 interventies die volgens de literatuur hadden moeten plaatsvinden, betroffen voornamelijk antibiotica (20%) en ACE-remmers (20%), gevolgd door hartglycosiden (10%), kaliumsparende middelen (10%), orale bloedglucoseverlagende middelen (8%) en sympatholytica (8%). De gegevens staan weergegeven in tabel 4. Wanneer van de richtlijnen is afgeweken en geen doseringsaanpassing is voorgesteld aan de arts, betrof het voornamelijk antibiotica (35%), ACE-remmers (20%) en antihistaminica (10%). Wanneer de specialismen werden onderverdeeld in chirurgisch en beschouwend, bleek er geen significant verschil te zijn tussen de twee groepen.

#### Tijdsbesteding

Een lijst met patiënten met nierinsufficiëntie opvragen en de medicatie screenen kostte ongeveer een uur per dag (4 minuten per patiënt). Hierbij gaat verreweg de meeste tijd zitten in het handmatig opzoeken van patiëntgegevens.

#### Beschouwing

In het St. Antonius Ziekenhuis is het percentage patiënten met nierinsufficiëntie ongeveer 5, exclusief intensive care en nefrologie, de afdelingen waar de meeste patiënten met deze afwijking liggen.

**Tabel 3**  
Interventies

Parameter	
Patiënten	44
• vrouwen, n (%)	23 (52)
• leeftijd (jaren), gemiddelde (spreiding)	74,6 (49-91)
eGFS, ml/min per 1,73 m <sup>2</sup>	
• gemiddelde (spreiding)	31,3 (12-50)
• aantal patiënten met creatinineklaring tussen 10 en 35 (%)	25 (57)
• aantal patiënten met creatinineklaring tussen 35 en 50 (%)	19 (43)
Ligduur (dagen), gemiddelde	14,1
Geneesmiddelen	
• gemiddeld aantal per patiënt, n (spreiding)	11,6 (3-25)
• gevonden dosisaanpassingen literatuur, n	102
• doseringsadviezen, n (%)	51 (50)
• gemiddeld aantal interventies per patiënt	1,16
• gemiddeld aantal interventies per dag	1,76
Dosisaanpassingen, n (%)	35 (69)

**Tabel 4**  
Geneesmiddelen

Geneesmiddelgroep	Wel gebeld	Niet gebeld
	n = 51 (%)	n = 51 (%)
Antibiotica	10 (20)	18 (35)
ACE-remmers	10 (20)	10 (20)
Hartglycosiden	5 (10)	0 (0)
Kaliumsparende middelen	5 (10)	4 (8)
Sympathicolytica	4 (8)	1 (2)
Orale bloedglucoseverlagende middelen	4 (8)	2 (4)
Antihistaminica	0 (0)	5 (10)
Overig	13 (26)	11 (22)

Dit is vergelijkbaar met de gevonden percentages in eerdere studies in andere ziekenhuizen [3, 4].

Ondanks dat volgens de richtlijnen van 102 medicatievoorschriften de dosering zou moeten worden aangepast, is maar in 51 gevallen daadwerkelijk de arts gebeld. De meest voorkomende redenen om geen contact op te nemen zijn: kortdurend gebruik van het geneesmiddel, een eGFS die rond de grenswaarde schommelt, en interne richtlijnen van het ziekenhuis die afwijken van de gangbare literatuur. Uiteindelijk is 69% van de voorgestelde doseringsaanpassingen door de arts overgenomen. Van de 13 niet overgenomen voorstellen is er 1 expliciet afgewezen door de arts. Waarom de overige 12 voorstellen niet doorgevoerd zijn is niet onderzocht. Mogelijk zijn de doseringen na het advies wel in de gaten gehouden, maar vond de arts ingrijpen (nog) niet noodzakelijk.

Eerder gelijksoortig onderzoek wees uit dat interventies met metformine en antibiotica veelvuldig voorkwamen [4]. Resultaten uit dit onderzoek komen wat betreft de antibiotica overeen. Interventies met metformine zijn hier minder vaak gevonden. Mogelijk is men door deze eerdere publicaties alerter op de doseringsaanpassing van metformine bij patiënten met nierinsufficiëntie.

In het huidige onderzoek komt naar voren dat behalve bij antibiotica ook vaak een interventie moest worden gepleegd bij ACE-remmers. Een klinisch gevolg van een te hoge dosering van deze middelen kan een stijging van de kaliumspiegel zijn. De stijging kan ook een gevolg zijn van de verslechterende nierfunctie, maar was de meest voorkomende reden om een doseringsaanpassing voor te stellen. Per dag zijn in dit onderzoek gemiddeld 24 patiënten geselecteerd met een eGFS tussen 10 en 50 ml/min per 1,73 m<sup>2</sup>. Van de 24 patiënten stonden ongeveer 17 op de lijst die al bekend waren met een verminderde nierfunctie. Medicatie en nierfunctie kunnen dagelijks aan verandering onderhevig zijn en het is daarom noodzakelijk de nierfunctie en de geneesmiddeldoseringen te blijven controleren. Het feit dat slechts in 9 (van de 51) gevallen dat een advies is uitgebracht, de arts zelf een doseringsaanpassing had doorgevoerd, geeft eens te meer de noodzaak aan van een dagelijkse controle van de nierfunctie door de ziekenhuisapotheker.

Of interventie van de ziekenhuisapotheker bij deze patiënten ook daadwerkelijk leidt tot het voorkómen van bijwerkingen en een

eventueel korter verblijf in het ziekenhuis, vraagt nader onderzoek. Momenteel is geen systematisch onderzoek voorhanden naar de gevolgen van te hoge doseringen geneesmiddelen bij patiënten met nierfunctiestoornissen. Lactaatacidose ten gevolge van de verminderde uitscheiding van metformine is uitvoerig beschreven [4, 10]. Verder komen de gegevens uit registratiedossiers op basis van farmacokinetisch onderzoek of zijn ze afgeleid uit casuïstische mededelingen. Ze zijn meestal niet gecorreleerd aan klinische uitkomsten, maar aan het vóórkomen van bijwerkingen. Vooral bij geneesmiddelen met een smal therapeutisch venster kunnen toxische bijwerkingen optreden, passend bij overdosering. Dit geldt bijvoorbeeld voor digoxine en sotalol. Uit het Harm-onderzoek blijkt dat het gebruik van geneesmiddelen bij patiënten met nierfunctiestoornissen een risicofactor is voor ziekenhuisopname [11]. Aangezien het bijhouden van de gegevens nog niet geautomatiseerd is, namen het opzoeken van patiëntengegevens en de follow-up van patiënten relatief veel tijd in beslag. Koppeling van diverse gegevensbestanden kan hiervoor een uitkomst bieden. In dit onderzoek waren de enige significante verschillen tussen interventie- en controlegroep een lage eGFS en het aantal voorgeschreven geneesmiddelen.

## Conclusie

Bij 22% van de patiënten met een eGFS tussen 10 en 50 ml/min per 1,73 m<sup>2</sup> is een voorstel voor doseringsaanpassingen gedaan. Hiervan is 69% daadwerkelijk doorgevoerd. Uit ons onderzoek blijkt dat de voorschrijvers doseringsaanpassingen op basis van een verminderde nierfunctie lang niet altijd uitvoeren. Dagelijkse controle van de nierfunctie, zo nodig gekoppeld aan een doseringsadvies door een ziekenhuisapotheker, bevordert gebruik van medicatie in de juiste dosering.

## LITERATUUR

- 1 Nieren en nierziekten. Feiten en cijfers. Bussum: Nierstichting. [http://www.nierstichting.nl/ziekte/feiten\\_en\\_cijfers](http://www.nierstichting.nl/ziekte/feiten_en_cijfers). Geraadpleegd 28 mei 2009.
- 2 Weening EC. Farmacotherapie bij nierinsufficiëntie. Kansen en bedreigingen. *Pharm Select* 2006;22:111-4.
- 3 Veen GJ, Toll PJMM. Dosisaanpassingen blijven te vaak achterwege. Patiënten met verminderde nierfunctie. *Pharm Weekbl* 2001;136(29):1048-54.
- 4 Maseland M. Metformine en antibiotica boosdoeners. *Pharm Weekbl* 2005;140(16):533-4.
- 5 K/DOQI clinical practice guidelines for chronic kidney disease: evaluation, classification and stratification. National Kidney Foundation. *Am J Kidney Dis* 2002;39(2 suppl. 1):S1-266.
- 6 G-Standaard transparantiedocument: Geneesmiddelen bij verminderde nierfunctie. Den Haag: KNMP WINAp; 2008.
- 7 Verminderde nierfunctie, doseringsadviezen voor geneesmiddelen. Den Haag: KNMP; 2007.
- 8 Aronoff GR, Bennet WM, Smoyer WE. Drug prescribing in renal failure. Philadelphia: American College of Physicians; 2007.
- 9 Ashley C, Currie A. Renal drug handbook. Oxford: Radcliffe Medical Press; 2004.
- 10 Wensveen B, Wijbenga J. Afwijkende doses. Kinetiek bij verminderde nierfunctie. *Pharm Weekbl* 2007;142:24-7.
- 11 Leentertse AJ, Egberts ACG, Stoker LJ, et al. Frequency of risk factors for preventable medication-related hospital admissions in the Netherlands. *Arch Intern Med* 2008;168(17):1890-6.