

Vergelijkend cohortonderzoek (2007 en 2011) naar prevalentie van iatrogene ziekenhuisopnames op de afdelingen interne geneeskunde, cardiologie en longziekten van een topklinisch opleidingsziekenhuis

D.C.W. Hiel ^{a*}, M. Vendeloo ^b, P.A. Bartels ^a, E.F.H. van Bommel ^b, A.J.M. Cleophas ^{bc}, E.M. de Vogel ^a en H.G. Dieleman ^a

^a Afdeling ziekenhuisfarmacie, Albert Schweitzer Ziekenhuis, Dordrecht.

^b Afdeling interne geneeskunde, Albert Schweitzer Ziekenhuis, Dordrecht.

^c European Interuniversity College of Pharmaceutical Medicine, Lyon, Frankrijk.

* Thans: Apotheek Rijnland Ziekenhuis, Leiderdorp. Correspondentie: d.hiel@rijnland.nl.

KERNPUNTEN

- Het aantal iatrogene opnames lijkt afgenomen tussen 2007 en 2011.
- De behandelend arts herkent iatrogene opnames in 2011 vaker dan in 2007.
- Vermijdbaarheid van opnames blijkt moeilijk te beoordelen; er is behoefte aan een eenduidiger definitie.
- Het totaal aantal geneesmiddelen, nierfunctie, leeftijd en comorbiditeit bleken geen significante determinanten voor iatrogene opname.
- Multidisciplinaire beoordeling van patiëntencasussen is noodzakelijk om iatrogeniteit te bepalen.

Inleiding

Veel ziekenhuisopnames zijn gerelateerd aan complicaties van medicatie of van ingrepen. Eerder gepubliceerde onderzoeken, zoals de HARM-studie en de IPCI-studie, toonden aan dat circa 5-6% van de acute opnames veroorzaakt werd door *adverse drug events* (ADE's) [1, 2]. Van deze schade bleek ongeveer 50% potentieel vermijdbaar [1, 3]. In 2007 heeft de minister van Volksgezondheid daarom ziekenhuizen opgedragen vermijdbare schade, waaronder iatrogene opnames, eind 2012 met 50% gereduceerd te hebben [4].

In 2007 hebben Atiqi e.a. in het Albert Schweitzer Ziekenhuis (ASZ) lokaal prospectief onderzoek uitgevoerd naar de prevalentie van iatrogene opnames op de afdelingen Interne Geneeskunde, Cardiologie en Longgeneeskunde. Hierbij werd een aandeel van 19% acute iatrogene opnames gevonden bij volwassen patiënten, waarvan 26% bij patiënten ouder dan 75 jaar [5].

In dit onderzoek is beoordeeld of de prevalentie van iatrogene ziekenhuisopnames binnen het ASZ gewijzigd is tussen 2007 en 2011. Secundair is gekeken naar de mate van herkenning van iatrogene opnames door de behandelend artsen, naar determinanten voor iatrogene opnames, naar verschillen in beoordelingen door ziekenhuisapothekers en internisten en naar potentiële vermijdbaarheid van iatrogene opnames.

ABSTRACT

Comparative cohort study (2007 and 2011) of prevalence of iatrogenic hospitalizations on internal medicine, cardiology and pulmonology wards of a teaching hospital

OBJECTIVE

To compare the prevalence of acute, iatrogenic hospitalizations in 2007 with those in 2011. Additionally we examined avoidability of hospitalization, degree of recognition by attending physicians and differences in case evaluations between clinical pharmacists and internists.

DESIGN AND METHODS

In this comparative, observational cohort study we compared consecutive patients admitted to the Albert Schweitzer Hospital in 2007 with a similar group in 2011. Patient files were analyzed by two different review teams, consisting of either internists or clinical pharmacists.

RESULTS

The share of iatrogenic hospitalizations in 2011 (19%) was significantly lower than in 2007 (26%; $P < 0.01$). Recognition of iatrogenic hospitalizations by the attending physician increased from 53% to 87% ($P < 0.01$). Both review teams agreed on 76 iatrogenic hospitalizations (12%). In addition, internists identified 43 (7%) other iatrogenic hospitalizations and clinical pharmacists another 44 (7%). Internists considered 9 cases (8%) to be potentially avoidable, whereas clinical pharmacist identified 34 such cases (28%). Differences between internists and clinical pharmacists were found in identifying determinants of iatrogenic hospitalization, for example anticoagulants (significant according to clinical pharmacists). The total number of medicines, renal function, age and co-morbidities were not confirmed as predictors of iatrogenic hospitalization.

CONCLUSION

Our study shows a reduction in iatrogenic hospitalizations in 2011 compared to 2007 and an improved recognition of iatrogenic cases by the attending physician. In addition, we found notable differences in reviews of internists and of clinical pharmacists. This illustrates that multidisciplinary review is necessary to identify iatrogenic hospitalizations.

Hiel DCW, Vendeloo M, Bartels PA, van Bommel EFH, Cleophas AJM, de Vogel EM, Dieleman HG. Vergelijkend cohortonderzoek (2007 en 2011) naar prevalentie van iatrogene ziekenhuisopnames op de afdelingen interne geneeskunde, cardiologie en longziekten van een topklinisch opleidingsziekenhuis. PW Wetenschappelijk Platform. 2013;7:a1308.

TABEL 1

Vergelijking van beoordeling door internisten bij cohorten 2007 en 2011

	2007		2011		P
	totaal	iatrogeen	totaal	iatrogeen	
Aantal patiënten	734		630		
• iatrogeen		188 (26%)		119 (19%)	0,003
• medicamenteus		164 (22%)		96 (15%)	0,0009
• niet-medicamenteus / onderbehandeling		24 (3%)		20 (3%)	ns
• multifactorieel		0		3 (0%)	ns
Herkend door behandelend arts		99 (53%)		103 (87%)	< 0,0001
Leeftijd	81,3 (± 4,9)	82,1 (± 5,2)	81,8 (± 5,4)	80,7 (± 4,8)	ns
Mortaliteit	61 (8%)	12 (6%)	41 (7%)	5 (4%)	ns
Opnameduur	10,9 (± 10,9)		9,6 (± 8,9)		0,016
		11,6 (± 11,5)		9,0 (± 8,0)	0,038
Gemiddeld aantal geneesmiddelen	nb	nb	7,7 (± 4,3)	8,4 (± 4,2)	nb

nb: niet bekend; ns: niet significant.

Methoden

Opzet en patiënten

Het onderzoek betreft een vergelijkend observationeel cohortonderzoek waarbij patiënten uit het cohort uit 2007 zijn vergeleken met een nieuw patiëntencohort uit 2011. De patiëntendossiers uit 2007 zijn in het onderzoek van Atiqi e.a. beoordeeld door een team van drie internisten [5], de dossiers uit 2011 zijn voorgelegd aan twee afzonderlijke teams bestaande uit drie internisten respectievelijk drie ziekenhuisapothekers. Beide teams beoordeelden of de ziekenhuisopname iatrogeen was: veroorzaakt door een ADE of een complicatie van een medische interventie. Twee van de artsen uit het beoordelingsteam in 2007 beoordeelden ook in 2011 de dossiers.

Vervolgens werd geanalyseerd of de opname potentieel vermijdbaar was. Als hulpmiddel voor vermijdbaarheid is het algoritme van Schumock gebruikt, met de aanpassingen zoals die in de HARM-studie zijn toegevoegd [1, 6], aangevuld met de juiste toepassing van behandelrichtlijnen. Als de meerderheid van een team de opname als iatrogeen of vermijdbaar beoordeelde (eventueel na overleg), werd deze als zodanig aangemerkt.

De inclusiecriteria voor het cohort van 2011 waren gelijk aan die van 2007: ongeplande opnames op de afdelingen Interne Geneeskunde (inclusief maag-, darm- en levergeneeskunde), Longgeneeskunde of Cardiologie van het ASZ. In beide cohorten zijn alleen patiënten van minimaal 75 jaar beoordeeld, vanwege het verhoogde risico dat deze patiënten lopen op iatrogene opname. Patiënten met een intentionele overdosering of misbruik van (genees)middelen zijn geëxcludeerd.

De lokale medisch-ethische toetsingscommissie heeft een zorgvuldigheidstoets uitgevoerd.

Gegevensverzameling en analyse

Om determinanten voor iatrogene opnames te bepalen werden bij

alle patiënten leeftijd, geslacht, opname-indicatie, mortaliteit, lever- en nierfunctie, opnameduur, comorbiditeit en medicatie (gegroepeerd naar ATC-klasse) vastgelegd.

Om met een betrouwbaarheidsniveau van 80% ($\beta = 0,80$) en een maximale foutenmarge van 5% ($\alpha = 0,05$) een daling van 50% van de potentieel vermijdbare, iatrogene opnames te kunnen aantonen, zijn in het nieuwe cohort 630 patiënten geïnccludeerd. Patiënten zijn prospectief geïnccludeerd vanaf 1 maart 2011 tot dit aantal bereikt werd. Na anonimisatie zijn de dossiers voorgelegd aan de beoordelingsteams.

Statistische vergelijkingen tussen gegevens uit 2007 en uit 2011 zijn verricht met behulp van chikwadraattoetsen. De vergelijking tussen beoordelingen van artsen en apothekers binnen het cohort 2011 is uitgevoerd met McNemar-toetsen. Associaties tussen de verschillende variabelen en een iatrogene opname zijn getoetst met univariate binaire logistische regressie. Determinanten die in de univariate analyse een $P < 0,1$ hadden, werden tevens multivariabel getoetst, om te corrigeren voor *confounding* en multiële toetsen. In de multivariabele toets en in de vergelijkende toetsen is een P-waarde van $< 0,05$ als significant beschouwd.

Resultaten

Het cohort uit 2007 (734 patiënten) is vergelijkbaar met dat uit 2011 (630 patiënten), zonder significante verschillen in leeftijd, geslacht, opname-indicaties of comorbiditeit. Het percentage iatrogene opnames van 26% in 2007 (20% medicamenteus) is in 2011 significant gedaald naar 19% (15% medicamenteus) ($P = 0,003$). Herkenning van iatrogene opnames door de behandelend arts is gestegen van 53% naar 87% ($P < 0,001$). De opnameduur van iatrogene opnames is afgenomen van gemiddeld 11,6 naar 9,0 dagen ($P = 0,038$), waar de gemiddelde opnameduur van alle opnames in de cohorten slechts daalde van 10,9 naar 9,6 dagen ($P = 0,016$) (tabel 1).

In het cohort 2011 zijn 163 (26%) opnames als mogelijk iatrogeen

TABEL 2

Vergelijking beoordeling van iatrogene opnames door internisten en ziekenhuisapothekers bij cohort 2011

	Internisten		Ziekenhuisapothekers	
Totaal (n = 630 patiënten)	119	19%	120	19%
Medicamenteus	96	15%	88	14%
• ATC-klasse A: maagdarmkanaal en metabolisme	6	1%	5	1%
• ATC-klasse B: bloed en bloedvormende organen	20	3%	22	3%
• ATC-klasse C: hart vaatstelsel	30	5%	25	4%
• ATC-klasse L: oncolytica en immunomodulantia	12	2%	13	2%
• ATC-klasse M: skeletspierstelsel	6	1%	10	2%
• ATC-klasse N: zenuwstelsel	11	2%	5	1%
• overig medicamenteus / therapieontrouw	10	2%	8	1%
Niet-medicamenteus	18	3%	25	4%
• ingreep	11	2%	8	1%
• onterecht ingestuurd	0	0%	2	0%
• katheter	7	1%	15	2%
Onderbehandeling	2	0%	7	1%
Multifactorieel	3	0%	0	0%
Potentieel vermijdbare opnames	9	1%	34	5%
• medicamenteus	9	1%	25	4%
• niet-medicamenteus	0	0%	9	1%

aangemerkt door één of beide teams. 76 (12%) opnames zijn door beide teams als iatrogeen aangeduid, 43 (7%) alleen door de internisten en 44 (7%) alleen door de ziekenhuisapothekers. Het aantal iatrogene opnames in 2011, zoals gescoord door ziekenhuisapothekers (120) en internisten (119), is dus vrijwel gelijk ($\kappa = 0,75$). Verschillen zitten onder andere in de beoordeling van opnames waarin een cardiovasculair middel als verdacht werd aangemerkt. Internisten wijzen vaker iatrogene opnames toe aan medicatie voor het zenuwstelsel (benzodiazepinen en psychofarmaca) of aan een medische interventie. Bij ziekenhuisapothekers werden deze vaker toegeschreven aan geneesmiddelen voor het skeletspierstelsel (onder andere NSAID's), urinekatheters of onderbehandeling (tabel 2).

Deze verschillen in beoordeling komen ook tot uiting in de gevonden determinanten voor iatrogene opname. In de multivariabele regressie bleken, bij de beoordeling door de internisten, oncologische medicatie [odds ratio (OR) 2,6; $P = 0,02$] en medicatie voor het zenuwstelsel (OR 1,2; $P = 0,04$) significante voorspellers voor een iatrogene opname; een cardiovasculaire, infectieuze of respiratoire opname-indicatie bleek negatief geassocieerd met iatrogene opname. Bij ziekenhuisapothekers bleken oncologische medicatie (OR 2,7; $P < 0,01$), medicatie voor het skeletspierstelsel (OR 1,6; $P = 0,04$), bloedverduuners (OR 1,4; $P < 0,01$) en een neurologische/psychiatrische comorbiditeit (OR 2,3; $P < 0,01$) significante voorspellers. Het totaal aantal geneesmiddelen, nierfunctie (MDRD), leeftijd en overige comorbiditeiten bleken niet voorspellend voor een iatrogene opname.

Het internistenteam stelde onder de medicamenteus-iatrogene opnames 9 potentieel vermijdbare opnames vast (8%), de ziekenhuisapothekers 25 (21%). Hiernaast constateerden alleen de

ziekenhuisapothekers 9 (8%) niet-medicamenteuze potentieel vermijdbare opnames. Deze lage aantallen waren niet statistisch toetsbaar (tabel 2).

Beschouwing

Het gevonden percentage iatrogene opnames ligt in beide cohorten (2007: 26%; 2011: 19%) hoger dan in de HARM- en IPCI-studies [1, 2]. Dit is grotendeels te verklaren door verschillen in patiëntenpopulaties. Onze patiëntencohorten bevatten alleen patiënten van 75 jaar of ouder die zijn opgenomen op hoogrisico-afdelingen. Bovendien zijn ook complicaties van ingrepen als iatrogeen gescoord. Indien in de genoemde onderzoeken specifiek wordt gekeken naar oudere patiënten op vergelijkbare afdelingen, komen de gevonden percentages voor medicamenteuze iatrogene opnames (2011: 15%) meer overeen (IPCI: 10% voor ouder dan 75 jaar en 13% voor Interne Geneeskunde [2]; HARM: 6% voor ouder dan 65 jaar, waarvan 79% op de in dit onderzoek geïncorporeerde afdelingen) [1].

Het lage aandeel potentieel vermijdbare iatrogene opnames, met name bij internisten (8%) maar ook bij de ziekenhuisapothekers (28%), wijkt sterk af van dat in andere onderzoeken (gemiddeld 50%) [1]. Gezien de kleine aantallen kon geen statistische toetsing plaatsvinden. Geconcludeerd kan worden dat het scoren van (potentiële) vermijdbaarheid lastig is, vooral op basis van patiëntendossiers. Een eenduidiger definitie van potentiële vermijdbaarheid dan het algoritme van Schumock [6] blijkt wenselijk. Hetzelfde probleem werd eerder geschetst in de systematische review van Hakkarainen e.a. [7].

Een opvallende bevinding is de afname van het aantal iatrogene opnames tussen 2007 en 2011. Een mogelijke verklaring is een

verhoogde alertheid door onder andere:

- landelijke aandacht door publicatie van de HARM- en IPCI-studies en implementatie van de thema's uit het veiligheidsmanagementsysteem;
- lokale aandacht in het ASZ voor bijwerkingen en complicaties door het onderzoek van Atiqi e.a. en door onderwijsmomenten.

Dit heeft mogelijk geleid tot een afname van het aantal geneesmiddelgerelateerde voorschrijffouten en een eerdere signalering van ADE's en complicaties, waardoor ziekenhuisopnames kunnen worden voorkómen. Deze verhoogde alertheid op iatrogene aspecten wordt ondersteund door de toename van herkenning door de behandelend artsen tussen 2007 en 2011.

Inherent aan de gekozen methode van consensusteams is een mogelijke variabiliteit tussen beoordelaars. Hiernaast maakt de observationele aard van dit dossieronderzoek het onmogelijk harde conclusies te verbinden aan de resultaten. Gegevens over therapietrouw zijn ontleend aan de patiëntendossiers; aflevergegevens van openbare apotheken waren niet aanwezig. Door middel van multivariabele analyse is getracht voorspellers voor iatrogene opnames te vinden; het beperkte aantal patiënten per subgroep maakte het aantal significante determinanten voor iatrogene opname beperkt. De gevonden determinanten kunnen mogelijk worden gebruikt om risicopatiënten voor een iatrogene opname te selecteren. Opvallend is dat het totaal aantal geneesmiddelen in de multivariabele analyse niet geassocieerd blijkt met iatrogene opnames. Dit lijkt geen goed criterium voor de selectie van risicopatiënten, in tegenstelling tot wat nog vaak gedacht wordt. In deze studie hebben een team van artsen en een team van apothekers onafhankelijk van elkaar dezelfde patiëntendossiers beoordeeld. Het totaal aantal iatrogene opnames is volgens beide teams gelijk, maar de verschillen in gevonden patiënten zijn opvallend. Ten aanzien van opnames veroorzaakt door ingrepen/complicaties speelt mogelijk mee dat ziekenhuisapothekers weinig ervaring hebben in de beoordeling hiervan. Geconcludeerd

kan worden dat het begrip iatrogeen niet eensluidend is voor verschillende specialismen en dat studies met maar één specialisme als beoordelaar mogelijk een vertekend beeld geven. Vervolgonderzoek moet uitwijzen of een multidisciplinaire beoordeling van iatrogene opnames tot andere resultaten leidt. Concluderend lijkt er in 2011 een afname te zijn van het aantal iatrogene opnames en een betere signalering door de behandelend arts ten opzichte van 2007. Het scoren van potentiële vermijdbaarheid blijkt niet eenvoudig. Meer multidisciplinair onderzoek naar iatrogene opnames is wenselijk.

Gebaseerd op het registratieonderzoek van D.C.W. Hiel.

De auteurs bedanken R. Atiqi voor het gebruik van haar patiëntendatabase uit 2007.

LITERATUUR

- 1 Leendertse AJ, Egberts AC, Stoker LJ, van den Bemt PM; HARM Study Group. Frequency of and risk factors for preventable medication-related hospital admissions in the Netherlands. *Arch Intern Med*. 2008 sep 22;168(17):1890-6.
- 2 van der Hooft CS, Dieleman JP, Siemes C, et al. Adverse drug reaction-related hospitalisations: a population-based cohort study. *Pharmacoepidemiol Drug Saf*. 2008 apr;17(4):365-71.
- 3 de Bruijne MC, Zegers M, Hoonhout LHF, Wagner C. Onbedoelde schade in Nederlandse ziekenhuizen. Dossieronderzoek van ziekenhuisopnames in 2004. Amsterdam / Utrecht: EMGO Instituut/VUmc / NIVEL, Nederlands Instituut voor onderzoek van de gezondheidszorg; 2007.
- 4 Klink A, Bussemaker J. Overzicht en tijdpad patiëntveiligheid [brief aan de Tweede Kamer]. Den Haag: Ministerie van Volksgezondheid, Welzijn en Sport; 2007 mei 14.
- 5 Atiqi R, van Bommel E, Cleophas TJ, Zwinderman AH. Prevalence of iatrogenic admissions to the Departments of Medicine/Cardiology/Pulmonology in a 1,250 bed general hospital. *Int J Clin Pharmacol Ther*. 2010 aug;48(8):517-24.
- 6 Schumock GT, Thornton JP. Focusing on the preventability of adverse drug reactions. *Hosp Pharm*. 1992 jun;27(6):538.
- 7 Hakkarainen KM, Andersson Sundell K, Petzold M, Hägg S. Methods for assessing the preventability of adverse drug events: a systematic review. *Drug Saf*. 2012 feb 1;35(2):105-26.

Bijdrage farmacotherapeutische anamnese aan medicatiebeoordeling

Adrianne Faber

Tot een medicatiebeoordeling behoort een gesprek met de patiënt over diens geneesmiddelengebruik en diens ervaringen, verwachtingen en zorgen daarbij, ook wel 'farmacotherapeutische anamnese' genoemd. Kwint e.a. onderzochten hoeveel farmacotherapiegerelateerde problemen (FTP's) werden ontdekt dankzij zo'n patiëntgesprek en wat de klinische relevantie was van deze FTP's. Het betrof een dwarsdoorsnedeonderzoek binnen de interventiegroep van een gerandomiseerd gecontroleerd onderzoek naar het farmacotherapeutisch thuisconsult, dat werd uitgevoerd in 10

Nederlandse openbare apotheken. Deelnemende patiënten woonden zelfstandig, waren 65 jaar of ouder en gebruikten 5 of meer geneesmiddelen, waarvan minimaal 1 cardiovasculair of diabetesmiddel. De interventie bestond uit een medicatiebeoordeling in vijf stappen conform de multidisciplinaire richtlijn *Polyfarmacie bij ouderen*:

- farmacotherapeutische anamnese (in dit geval bij de patiënt thuis door de apotheker);
- farmacotherapeutische analyse door de apotheker;