

Opsporen van geneesmiddelen met een hoog risico van vergissingen

Achtergrond

Hoog risico geneesmiddelen zijn een actueel onderwerp zowel op het nationale¹ als op het internationale niveau². Medicamenteuze vergissingen bij hoog risico geneesmiddelen kunnen klinisch belangrijke en zelfs fatale gevolgen hebben voor de patiënt. Volgens verschillende organisaties die zich bezighouden met accreditatie en certificering, is het opstellen van een lijst met hoog risico medicatie een kerntaak in het proces van voorschrijven, afleveren, toedienen en monitoren, zowel in de ambulante praktijk als in het ziekenhuis^{3,4}.



Duiding

Charlotte Declaye,
Anne-Sophie Larock,
Université Catholique
de Louvain, CHU UCL
Mont-Godinne Dinant ;
Namur Thrombosis and
Hemostasis Research
Center

Referentie

Saedder EA, Brock
B, Nielson LP, et al.
Identifying high-risk me-
dication: a systematic
review. Eur J Clin Phar-
macol 2014;70:637-45.

Methodologie

Systematische review

Geraadpleegde bronnen

- PubMed, Embase, Cochrane Systematic Reviews, Psycinfo, Swedish database SweMed+; bijkomende zoektocht in de referentielijsten van gevonden artikels
- Deense farmacovigilantie (National Agency for Patient's Rights and Complaints, Patient Insurance Association, Danish Patient Safety Database).

Geselecteerde studies

- inclusiecriteria: publicatie of rapport over minstens 1 ongewenst effect door een medicatiefout bij volwassenen dat ernstig was volgens de WHO-criteria (of met voldoende informatie om de ernst van het ongewenste effect als dusdanig in te schatten) en dat zich voordeed tijdens het voorschrijf- of monitoringsproces; causaliteit tussen de medicatiefout en het ongewenst effect van het geneesmiddel moest aangetoond zijn: minstens een 'mogelijk' causaal verband volgens de 'Naranjo adverse drug reaction probability scale' of A, B, E of F volgens de Wulff-criteria
- exclusiecriteria: ongewenste effecten niet gerelateerd aan een medicatiefout; bij kinderen; gerelateerd aan anesthetica of geneesmiddelen buiten de Europese markt; gerelateerd aan interacties met voeding, alcohol en fytotherapie of veroorzaakt door een tekort aan therapietrouw of door het weglaten van een behandeling
- 135 referenties geselecteerd: 74 artikels (36 case-reports en 38 epidemiologische studies) en 61 rapporten uit de Deense farmacovigilantie.

Uitkomstmeting

- lijst met hoog risico medicatie die beantwoordt aan de inclusiecriteria
- vergelijking van de hoog risico medicatielijst met de Beers-criteria*, de STOPP-criteria** (Screening Tool of Older Person's Prescription) en IPET*** (Improving Prescribing in the Elderly Tool).

Resultaten

- in de 135 gevonden referenties werden 623 medicatiefouten vastgesteld bij 507 patiënten; bij 28% (142/507) van de patiënten was de medicatiefout fataal; 12% van de medicatiefouten had te maken met een tekort aan behandeling, 11% met een tekort aan monitoring en 6% met het niet aanpassen van de behandeling aan de nierfunctie; 45% van de medicatiefouten leidde tot hospitalisatie; 17% werd als ernstig bestempeld maar kon niet in een bepaalde categorie worden ondergebracht
- 10 geneesmiddelen waren verantwoordelijk voor

Klinische vraag

Is het mogelijk om een lijst op te stellen van geneesmiddelen waarbij zich, in het geval van een vergissing, ernstige ongewenste effecten kunnen voordoen?

- 73% van de fatale gebeurtenissen en 20 geneesmiddelen voor 84% van de niet-fatale gebeurtenissen; deze top-10 en top-20 samen bevatten 23 geneesmiddelen of geneesmiddelenklassen die verantwoordelijk waren voor 82% van de ernstige ongewenste effecten door een medicatiefout
- de volgende 7 geneesmiddelen(klassen) bevonden zich zowel in de top-10 als in de top-20: methotrexaat, warfarine, NSAID's, digoxine, opioïden, acetylsalicylzuur en bèta-blokkers; deze 7 geneesmiddelen(klassen) zijn verantwoordelijk voor 47% van de ongewenste effecten door een medicatiefout
- een finale lijst van 144 geneesmiddelen of -klassen (39 items) met een hoog risico van fouten was verantwoordelijk voor 92% (572/623) van de medicatiefouten met ernstig gevolg en voor 92% (131/142) van de medicatiefouten met fatale afloop
- overeenkomst tussen de finale 39 items en STOPP-lijst, Beers-criteria en IPET-criteria: 17 geneesmiddelen of -klassen kwamen overeen met de STOPP-criteria, 19 met de Beers-criteria en 6 met de IPET-criteria; volgende geneesmiddelen(klassen) kwamen gelijktijdig voor in de STOPP- en de BEERS-criteria en de lijst van de hier besproken studie: digoxine, antitrombotica, een oraal antidiabeticum (glibenclamide), glucocorticoïden, anti-psychotica, SSRI's, benzodiazepines, tricyclische antidepressiva, calciumantagonisten, NSAID's en alfablokkers.

Besluit van de auteurs

De auteurs besluiten dat een verhoogde vigilantie voor 7 geneesmiddelen of -klassen het aantal hospitalisaties of een langere hospitalisatieduur, invaliditeit, levensbedreigende gebeurtenissen en sterfte kunnen verminderen met bijna 50%.

* Beers-criteria (versie 2012)

De Beers-criteria sporen geneesmiddelen op die niet adequaat zijn voor ouderen en verdelen deze in 3 categorieën. De eerste categorie omvat mogelijk inadequate medicatie door het grote risico van ongewenste effecten of door het beperkte effect bij ouderen. De tweede categorie bevat medicatie die bij ouderen met sommige aandoeningen kunnen leiden tot een verergering van deze specifieke gezondheidsproblemen. De derde categorie bestaat uit medicatie die met zorg moet toegediend worden aan ouderen.

** STOPP (Screening Tool of Older Person's Prescriptions) en START (Screening Tool to Alert doctors to Right Treatment)
STOPP en START zijn ontwikkeld voor het opsporen van inadequaat medicatiegebruik bij 65-plussers. De STOPP-criteria bevatten 65 situaties waarin de medicatie best gestopt wordt omwille van mogelijke klinische risico's. De START-criteria bevatten 22 situaties waarin medicatie moet gestart worden.

*** IPET (Improved Prescribing in the elderly Tool)

Deze lijst screent op de 14 meest voorkomende vormen van onaangepast voorschrift en bevat zowel expliciete contra-indicaties, ongewenste interacties tussen geneesmiddelen als ongewenste interacties tussen geneesmiddel en aandoening.

Methodologische beschouwingen

De selectiemethode van de artikels is goed beschreven, behalve voor het item 'andere bronnen'. Alle bronnen beantwoordden aan de inclusiecriteria zowel op het vlak van ernstgraad als op het vlak van causaliteit tussen medicatievergiftingen en ongewenste effecten. Bij 'andere bronnen' hadden de auteurs Europese farmacovigilantiedatabanken kunnen opnemen. Ze beperkten zich tot volledig beschikbare artikels en vermelden geen zoekperiode. Over de karakteristieken van de populaties in de verschillende studies en rapporten zijn er geen gegevens beschikbaar. De onderzoeksvraag van deze publicatie is relevant, maar niet zeer nauwkeurig omschreven. De inclusiecriteria zijn duidelijk, maar we weten niet door wie en hoe in de nationale databanken de evaluatie gebeurde van de causaliteit tussen de medicatievergiftingen en de ongewenste effecten. Sommige medicatiefouten beantwoordden niet aan de inclusiecriteria (bv. medicatiefout met methotrexaat te wijten aan een fout in de bedeling of toediening). De selectie en de verwerking van de artikels gebeurde niet door 2 auteurs onafhankelijk van elkaar. Enig onderzoek naar de methodologische kwaliteit van de artikels of rapporten is niet vermeld. Ieder(e) geneesmiddel(enklasse) is bij wijze van voorbeeld gedocumenteerd met het aantal en de **prevalentie** van medicatiefouten die geleid hebben tot fatale of ernstige gevolgen, en ook met de consumptie in Denemarken (aantal **DDD** per 1000 inwoners per 24 uur). De auteurs vermelden zelf een belangrijke beperking van hun onderzoek, namelijk de te verwachten informatiebias: medicatiefouten met fatale gevolgen hebben meer kans om gerapporteerd te worden en des te meer als er een causaliteit kan verwacht worden tussen de fout en het fatale effect. De reproduceerbaarheid van hun methode is niet onderzocht.

Resultaten in perspectief

De auteurs vertrekken van de hypothese dat een herevaluatie van het geneesmiddelengebruik (op basis van Beers, STOPP, START-criteria,...) niet onmiddellijk een

klinisch relevant effect heeft omdat de aanpak voor deze evaluatie onvoldoende evidence-based is. Op basis van een systematisch literatuuroverzicht wilden ze de geneesmiddelen identificeren met een hoog risico van fatale en ernstige fouten. Die lijst zou de herevaluatie van het geneesmiddelengebruik mogelijk efficiënter maken. Hun finale lijst van hoog risico geneesmiddelen was verantwoordelijk voor 92% van de medicatiefouten met ernstige en fatale gevolgen. We weten echter weinig over de kenmerken van de betrokken populatie, waardoor het moeilijk is om in de praktijk interventies toe te spitsen op een specifieke doelgroep. Hoewel de lijst met hoog risico geneesmiddelen interessant is en overeenkomt met resultaten van het vroegere onderzoek van Cousins et al. in Engeland en Wales⁵, wordt de validiteit van de conclusies getemperd door de methodologische beperkingen van de studie. De hier besproken studie is hoofdzakelijk gebaseerd op case-reports en farmacovigilantie en focust alleen op de medicatiefouten die plaatsvinden tijdens het voorschrijven en de monitoring. Cousins et al. toonden nochtans aan dat 50% van de accidenten met geneesmiddelen zich voordoet tijdens het toedieningsproces, 18,5% tijdens het voorschrijfproces, 16,5% in de bedelingsfase en 4,5% bij de monitoring⁵. Het weglaten van een voorschrift of het uitstellen van het geneesmiddelengebruik waren zeer frequente fouten die in de hier besproken studie niet zijn onderzocht. Ook het probleem van geneesmiddelen met een smal therapeutisch venster komt in de hier besproken studie niet aan bod. Medicatiefouten bij het gebruik van anesthetica waren een exclusiecriteria terwyl deze geneesmiddelen zeer veel gebruikt worden in ziekenhuizen en opgenomen zijn in de lijst van hoog risico geneesmiddelen van de ISMP⁴. In de top 10 van de risicolijst komen geneesmiddelen voor die weinig gebruikt worden (bv. theofylline met een DDD per 1000 inwoners en per 24 u van 0,7) omdat de huidige richtlijnen die moleculen niet meer aanbevelen^{1,3,4}. Bij de zoektocht in de literatuur is er geen beperking gesteld qua tijdspanne, zodat ook 'oudere' moleculen voorkomen in de lijst. Dat stelt vragen bij de klinische relevantie van de top-10 voor de huidige dagelijkse praktijk. Bij de bespreking van hun onderzoek vergelijken de auteurs hun lijst van 39 geneesmiddelen(klassen) met de Beers- en de STOPP-lijsten, 2 instrumenten die het geneesmiddelenvoorschrift bij ouderen kunnen verbeteren door de geneesmiddelen op te sporen met een ongunstige risico-batenverhouding bij de oudere populatie⁵. In de hier besproken studie weten we echter niets over de patiëntkenmerken en is de doelstelling ook enigszins anders zodat de vergelijking met andere instrumenten niet zeer valabel is. Niettegenstaande de vele inspanningen om de kwaliteit en de veiligheid van het voorschrijven van geneesmiddelen te optimaliseren, is er toch weinig verbetering merkbaar tussen de oudere en de meer recente gegevens op het vlak van medicatiegerelateerde ernstige problemen.

Referenties zie website

Financiering van de studie niet vermeld.

Belangenconflicten van de auteurs de auteurs verklaren geen belangenconflicten te hebben.

Besluit van Minerva

In dit systematisch literatuuroverzicht met vrij veel methodologische beperkingen stelden de auteurs een lijst samen van 39 geneesmiddelen of geneesmiddelenklassen met een hoog risico van al dan niet fatale medicatiefouten. De klinische vraag is relevant en actueel, maar het onderzoek is niet onmiddellijk toepasbaar in de dagelijkse praktijk.

Voor de praktijk

Zowel in de ambulante praktijk als in het ziekenhuis is er een globale strategie nodig voor de preventie van medicatiefouten. De ontwikkeling van standaardpraktijken en beveiligingsprocessen kan het risico van ernstige en fatale gebeurtenissen omwille van die fouten beperken. 10 geneesmiddelen(klassen) zijn verantwoordelijk voor 2/3 van de medicatiefouten met fatale afloop en 7 daarvan (47%) zijn verantwoordelijk voor de helft van de medicatiefouten met ernstige gevolgen. Het opstellen van een lijst met hoog risico geneesmiddelen is van primordiaal belang, maar er moet ook aandacht besteed worden aan de problemen bij de bedeling en de toediening van geneesmiddelen, en aan de moleculen die door nationale¹ en internationale richtlijnen^{3,4} als hoog risico worden bestempeld. Bij deze problematiek is de betrokkenheid van alle partners wenselijk, ook van de patiënt⁷. Een actieve betrokkenheid van de patiënt veronderstelt minstens de nodige informatie over het geneesmiddelengebruik en de waakzaamheid voor geneesmiddelen met een hoog risico van ernstige ongewenste effecten bij een fout.