

# Predicting adverse outcomes in older medical emergency department patients

## Citation for published version (APA):

Zelis, N. (2020). *Predicting adverse outcomes in older medical emergency department patients*. Gildeprint Drukkerijen. <https://doi.org/10.26481/dis.20201216nz>

## Document status and date:

Published: 01/01/2020

## DOI:

[10.26481/dis.20201216nz](https://doi.org/10.26481/dis.20201216nz)

## Document Version:

Publisher's PDF, also known as Version of record

## Please check the document version of this publication:

- A submitted manuscript is the version of the article upon submission and before peer-review. There can be important differences between the submitted version and the official published version of record. People interested in the research are advised to contact the author for the final version of the publication, or visit the DOI to the publisher's website.
- The final author version and the galley proof are versions of the publication after peer review.
- The final published version features the final layout of the paper including the volume, issue and page numbers.

[Link to publication](#)

## General rights

Copyright and moral rights for the publications made accessible in the public portal are retained by the authors and/or other copyright owners and it is a condition of accessing publications that users recognise and abide by the legal requirements associated with these rights.

- Users may download and print one copy of any publication from the public portal for the purpose of private study or research.
- You may not further distribute the material or use it for any profit-making activity or commercial gain
- You may freely distribute the URL identifying the publication in the public portal.

If the publication is distributed under the terms of Article 25fa of the Dutch Copyright Act, indicated by the "Taverne" license above, please follow below link for the End User Agreement:

[www.umlib.nl/taverne-license](http://www.umlib.nl/taverne-license)

## Take down policy

If you believe that this document breaches copyright please contact us at:

[repository@maastrichtuniversity.nl](mailto:repository@maastrichtuniversity.nl)

providing details and we will investigate your claim.

---

## **Samenvatting**



## Samenvatting

Met de toenemende levensverwachting stijgt ook de zorgbehoefte bij de ouderen ( $\geq 65$  jaar) wereldwijd. Hierdoor zal ook het aantal ouderen dat de spoedeisende hulp (SEH) bezoekt stijgen, juist omdat de SEH een belangrijke rol speelt in het verlenen van acute zorg voor ouderen. De zorg op de SEH wordt steeds complexer mede doordat oudere patiënten zich vaak presenteren met multiple problemen waarbij op de SEH belangrijke beslissingen over diagnostiek, behandelingen en eventuele beperkingen daarin, moeten worden genomen in een kort tijdsbestek. Deze beslissingen worden bemoeilijkt doordat meerdere, vaak tevoren onbekende patiënten zich tegelijkertijd presenteren op de SEH waardoor zorgverleners meerdere taken tegelijk moeten uitvoeren.

Na een SEH-bezoek hebben oudere patiënten ( $\geq 65$  jaar) een grote kans op ongunstige uitkomsten zoals ziekenhuisopname, opname op een intensive care (IC) of medium care (MC) afdeling, heropname, functieverlies (cognitief of fysiek) en/of overlijden. Vroegtijdige herkenning van ouderen met een verhoogd risico op deze ongunstige uitkomsten is van groot belang, zodat de zorg tijdig kan worden aangepast met als doel de zorg, uitkomst en/of levenskwaliteit van de patiënt te verbeteren. Om het risico op een ongunstige uitkomst te kunnen inschatten kunnen scores die prognose voorspellen worden gebruikt. Deze scores worden risicostratificatie scores genoemd. De risicostratificatie scores die tot voor kort ontwikkeld zijn, zijn echter niet betrouwbaar genoeg in het inschatten van het risico op ongunstige uitkomsten óf vereisen informatie die moeilijk betrouwbaar te verzamelen is op een SEH (zoals cognitief of lichamelijk functioneren).

Het doel van dit proefschrift was dan ook om betrouwbare en makkelijk beschikbare middelen te vinden die het risico op een ongunstige uitkomst kunnen voorspellen, teneinde een betrouwbare en makkelijk toepasbare risicostratificatie score te ontwikkelen. Hiervoor werd de 'RisicoStratificatiE bij acUut zieke oudere Patiënten (RISE UP)' studie opgezet, die plaatsvond op de SEHs van het Zuyderland Medisch Centrum (MC) en Maastricht Universitair Medisch Centrum+ (MUMC+). In de periode van juli 2016 t/m februari 2017 werden oudere SEH-patiënten ( $\geq 65$  jaar), die behandeld werden door de internist of maag-darm-lever (MDL) arts, geïnccludeerd in de studie. Het studieprotocol van de RISE UP studie wordt beschreven in **hoofdstuk 2**. In de rest van dit proefschrift worden de resultaten van deze studie beschreven.

## Patiëntenpopulatie

In de RISE UP studie werden in totaal 603 patiënten geïncludeerd met een gemiddelde leeftijd van 79 jaar waarbij de meeste patiënten nog zelfstandig woonden. Ongeveer 11% van de patiënten overleed binnen 30 dagen na het SEH bezoek en een groot deel van de patiënten (45%) kreeg te maken met een andere ongunstige uitkomst binnen 30 dagen, zoals IC/MC opname, langdurige ziekenhuisopname (>7 dagen), ontslag naar verzorgings- of verpleeghuis of heropname.

## Vroege voorspellers van ongunstige uitkomsten bij ouderen

In de RISE UP studie werden verschillende vroege voorspellers van ongunstige uitkomsten onderzocht die we in volgende 3 categorieën kunnen indelen: 1) de *klinische blik* van patiënten, verpleegkundigen en artsen, 2) de *zorgen* van patiënten en hun begeleiders en 3) *biomarkers* (verschillende factoren die meetbaar zijn in het bloed en specifieke onderliggende aandoeningen kunnen aantonen).

### Klinische blik van patiënten, verpleegkundigen en artsen

Verpleegkundigen en artsen hebben vaak een 'onderbuikgevoel' dat ook wel '*klinische blik*' genoemd wordt. Het is een intrinsiek gevoel of er al dan niet iets mis is met de patiënt. Het is heel goed mogelijk dat patiënten en hun begeleiders dit gevoel ook ervaren. In **hoofdstuk 3** van dit proefschrift werd de voorspellende waarde van de klinische blik beschreven voor overlijden en andere ongunstige uitkomsten (samengesteld eindpunt bestaande uit IC/MC opname, langdurige ziekenhuisopname, ontslag naar verzorgings- of verpleeghuis en heropname) binnen 30 dagen na SEH-bezoek. Om dit te kunnen onderzoeken hebben patiënten, verpleegkundigen en artsen aan het begin van het SEH-bezoek een vragenlijst ingevuld. Er werd gebruik gemaakt van verschillende vragen die de ernst van ziekte, de mate van bezorgdheid en de mate van gezondheid voorafgaand aan het SEH-bezoek weerspiegelden.

Zowel patiënten, verpleegkundigen als artsen waren redelijk in staat om met behulp van hun klinische blik de kans op overlijden te voorspellen waarbij de zorgverleners dit het best konden voorspellen. Er was een redelijke overeenkomst in de klinische blik van artsen en verpleegkundigen terwijl er grote verschillen werden gezien tussen patiënten en zorgverleners. De klinische blik bleek het best voorspellend te zijn als patiënt, verpleegkundige en arts dezelfde voorspelling deden, wat het belang van het betrekken van patiënten (en hun eventuele begeleiders) in zorgkeuzes benadrukt. Ook

de andere ongunstige uitkomsten konden met behulp van de klinische blik worden voorspeld, maar wel minder goed dan sterfte.

De klinische blik kan dus gebruikt worden in het voorspellen van overlijden en andere ongunstige uitkomsten bij acuut zieke ouderen op de SEH en kan meewegen in de besluitvorming op de SEH.

## Zorgen van de patiënt en begeleider

Er is weinig bekend over de verschillende zorgen van patiënten en begeleiders tijdens een SEH bezoek en de mogelijke voorspellende waarde van deze zorgen voor de gerelateerde uitkomst. In **hoofdstuk 4** werden de verschillende type zorgen van patiënten en begeleiders beschreven en hun voorspellende waarde voor overlijden en andere ongunstige uitkomsten. In een vragenlijst werden patiënten (of hun begeleiders) naar hun zorgen gevraagd. De antwoorden op de vraag werden ingedeeld in 10 verschillende categorieën.

De meeste oudere patiënten of hun begeleiders (88%) waren bezorgd ten tijde van het SEH-bezoek waarbij de meesten bezorgd waren over de ernst van de ziekte, functionele achteruitgang of overlijden. Patiënten bleken minder vaak bezorgd te zijn dan hun begeleiders, met name als het ging om de van ernst van de ziekte en/of cognitieve achteruitgang. Er waren geen verschillen tussen de zorgen van patiënten in verschillende leeftijdsgroepen. Bezorgdheid over overlijden was geassocieerd met een verhoogde kans op overlijden en andere ongunstige uitkomsten binnen 30 dagen na SEH-bezoek. Verrassend genoeg bleek dat de kans op overlijden eveneens groter was wanneer de patiënt of begeleider bezorgd waren maar hun zorgen niet konden specificeren. Aangezien een onbestemd gevoel eveneens voorspellend is voor ongunstige uitkomsten, is het belangrijk om patiënten actief te vragen naar hun zorgen en deze zorgen bespreekbaar te maken.

De resultaten van deze studie laten zien dat het belangrijk is om SEH-patiënten specifiek naar zorgen te vragen, ook al zijn deze zorgen onbestemd. Door dit bespreekbaar te maken, kunnen de zorgverleners manieren vinden om hierop in te spelen en zo mogelijk de zorg aan te passen aan de behoeften van de patiënt.

## Biomarkers

Verschillende biochemische factoren die in het lichaam aanwezig zijn en samenhangen met specifieke onderliggende ziekten of aandoeningen worden ook wel '*biomarkers*' genoemd. Biomarkers die op de SEH vaker bepaald worden zijn lactaat, high-sensitivity cardiac Troponine T (hs-cTnT), N-terminal pro-B-type natriuretic peptide (NT-proBNP), D-dimeer en procalcitonine. Lactaat (melkzuur) is een marker

voor zuurstoftekort in de weefsels, hetgeen kan wijzen op een laag zuurstofgehalte in het bloed (hypoxemie) of op een verminderde doorbloeding van weefsels (bijv. bij shock of vaatvernauwing). Hs-cTnT en NT-proBNP worden frequent gebruikt als hulpmiddel bij het aantonen of uitsluiten van bepaalde hartziekten zoals hartinfarct of hartfalen. Bepaling van D-dimeren wordt toegepast in de analyse van mogelijke stolselvorming in de vaten, bijvoorbeeld bij verdenking op een trombosebeen of longembolie. Procalcitonine is een factor die voorspellend kan zijn voor een bacteriële infectie als oorzaak van het ziektebeeld. Deze bovengenoemde aandoeningen zijn vaak, ook in combinatie, aanwezig bij oudere SEH patiënten en zijn allemaal geassocieerd met een hoger risico op overlijden. De voorspellende waarde van de 5 genoemde biomarkers werd beschreven in **hoofdstuk 6**.

Bij patiënten die geïncludeerd waren in Zuyderland MC werd bloed afgenomen bij binnenkomst op de SEH. Alle 5 de biomarkers bleken redelijke voorspellers te zijn voor overlijden binnen 30 dagen na SEH bezoek en voor andere ongunstige uitkomsten (IC/MC opname, langdurige ziekenhuisopname, ontslag naar verzorgings- of verpleeghuis en heropname). Echter de voorspellende waarde van de biomarkers was vooral goed bij extreem hoge waarden, wat enkel van toepassing was op een klein aantal van de patiënten. Tevens brengt het routinematig bepalen van biomarkers significante directe kosten met zich mee en zullen afwijkende waarden zelfs leiden tot indirecte kosten in de vorm van aanvullende diagnostiek. De routinematige bepaling van deze biomarkers om overlijden te voorspellen wordt daarom niet door ons aangeraden.

Hart- en vaatziekten (ook wel cardiovasculaire ziekten genoemd) zijn wereldwijd een belangrijke doodsoorzaak bij ouderen. In de RISE UP studie werd daarom gekeken naar het ontstaan van cardiovasculaire aandoeningen binnen 1 jaar na SEH-bezoek. In **hoofdstuk 7** werd het risico op majeure cardiovasculaire events (MACE) en overlijden binnen 1 jaar beschreven voor oudere patiënten die zich presenteerden op de SEH zonder hartklachten. Tevens werd onderzocht of biomarkers hs-cTnT en NT-proBNP (markers van onderliggende hartziekten) voorspellend waren voor MACE.

Dit deel van de RISE UP studie liet zien dat ongeveer 20% van de oudere SEH-patiënten binnen 1 jaar een MACE doormaakt. Hoge afwijkende waarden van hs-cTnT en NT-proBNP bleken voorspellend voor MACE binnen 1 jaar na SEH-bezoek. Hierbij was met name de hoogte van het NT-proBNP een onafhankelijke voorspeller voor MACE, wanneer er gecorrigeerd werd voor bestaande cardiovasculaire risicofactoren. Het risico op overlijden bleek hoog aangezien 32.3% van de patiënten kwam te overlijden binnen 1 jaar na het SEH-bezoek. Van deze overlijdens was 15.1% zeker toe te schrijven aan cardiovasculaire aandoeningen. Vermoedelijk is dit laatste getal nog

een onderschatting van de werkelijkheid omdat er weinig specifieke informatie (zoals obducties) beschikbaar was omtrent de doodsoorzaak.

De resultaten van dit onderzoek zijn belangrijk omdat we hieruit kunnen afleiden dat hoog risicopatiënten wellicht baat zouden kunnen hebben bij een (preventieve) risicoanalyse, behandeling of intensieve follow up om zodoende de kans op MACE te verkleinen. Dit zou een zeer relevant onderwerp kunnen zijn voor prospectieve studies.

## Ontwikkeling en validatie van de RISE UP score

Het tweede doel van dit proefschrift was het ontwikkelen van een betrouwbare en praktische risicostratificatie score om overlijden bij oudere SEH-patiënten te kunnen voorspellen. De ontwikkeling van de RISE UP score werd beschreven in **hoofdstuk 5**. De score werd ontwikkeld met behulp van gegevens van patiënten die prospectief geïnccludeerd werden in de RISE UP studie en werd nadien getest in een onafhankelijke patiëntenpopulatie. Variabelen die gemakkelijk en betrouwbaar konden worden verzameld op de SEH en in meer dan 90% van de patiënten beschikbaar bleken te zijn werden gebruikt als mogelijke voorspellers in het model.

De RISE UP score die ontwikkeld werd bestond uit volgende variabelen: leeftijd,  $\geq 2$  afwijkende vitale parameters (waaronder bloeddruk, hartfrequentie, zuurstof saturatie, ademhalingsfrequentie en mate van bewustzijn) en laboratoriumwaarden albumine, ureum, lactaat dehydrogenase (LDH) en bilirubine. De voorspellende waarde van de RISE UP score bleek goed te zijn met betrekking tot overlijden binnen 30 dagen, hetgeen bevestigd werd in de validatie populatie. De RISE UP score discrimineert in 83% van de gevallen goed tussen overleven en overlijden.

De zes variabelen in de RISE UP score hadden allen een bekende associatie met onderliggende aandoeningen en bleken in onze studie duidelijk voorspellend voor de ernst van het ziektebeeld. Tot onze verrassing liet de RISE UP score een betere voorspellende waarde zien in vergelijking met andere reeds geaccepteerde en toegepaste risicostratificatie scores, waaronder de Identification of Seniors at Risk (ISAR) score, ISAR-hospitalised patients (ISAR-HP) score, Acute Physiology and Chronic Health Evaluation II (APACHE II) en Modified Early Warning Score (MEWS).

Daarom concluderen we dat de RISE UP score een makkelijk toepasbare en betrouwbare risicostratificatie score is, die patiënten met laag en hoog risico op overlijden kan identificeren en daarom behulpzaam kan zijn in de besluitvorming op de SEH.



In **hoofdstuk 6** werd de toegevoegde waarde van de biomarkers (lactaat, hs-cTnT, NT-proBNP, D-dimeer en PCT) aan het RISE UP model beschreven. Voor dit onderdeel van de studie werden data gebruikt van patiënten die geïncludeerd waren in Zuyderland MC. De voorspellende waarde van de RISE UP score nam slechts minimaal toe wanneer er 1 of meerdere biomarkers werden toegevoegd. Bepaling van biomarkers is kostbaar en zal indirect ook kunnen leiden tot extra zorgkosten, in de vorm van aanvullende diagnostiek. De hoge additionele kosten in combinatie met de marginale toename in voorspellende waarde ondersteunen onze eerdere conclusie dat routinematige bepaling van biomarkers om overlijden te voorspellen bij deze patiëntenpopulatie af te raden is.

De validatie van de RISE UP score in patiënten met corona virus disease 2019 (COVID-19) werd beschreven in **hoofdstuk 8**. Het afgelopen jaar heeft de wereld te maken gekregen met een pandemie die wordt veroorzaakt door het severe acute respiratory syndrome coronavirus (SARS-CoV2), wat een enorme belasting op ons zorgsysteem legt. Omdat uit de gegevens van de eerste corona-golf bleek dat 70% van de opgenomen COVID-19 patiënten 65 jaar of ouder was en ernstig ziek bleken te zijn, ontstond de hypothese dat de RISE UP score wellicht ook toepasbaar zou kunnen zijn om overlijden binnen 30 dagen en IC opname in deze patiëntencategorie te voorspellen. Hiervoor werden gegevens gebruikt van patiënten die opgenomen waren met COVID-19 in het Zuyderland MC. De RISE UP score bleek overlijden binnen 30 dagen in COVID-19 patiënten goed te kunnen voorspellen. De voorspellende waarde voor het samengesteld eindpunt overlijden en IC opname was eveneens goed maar wel iets lager dan voor overlijden apart. De voorspellende waarde van het RISE UP model voor COVID-19 was echter wel iets lager dan in de ontwikkelingspopulatie, wat kan komen doordat de kans op overlijden bij patiënten met COVID-19 veel hoger was (26%) in vergelijking met de ontwikkelings- en validatie populatie (11-13%). Een andere verklaring waarom de voorspellende waarde van de RISE UP score lager is in COVID-19 patiënten is de observatie dat veel patiënten die stabiel binnen kwamen in zeer korte tijd onverwacht klinisch verslechteren, terwijl dit bij andere ziektebeelden minder vaak het geval is.

Wij stellen dan ook dat de RISE UP score bruikbaar kan zijn in de klinische besluitvorming gedurende de COVID-19 pandemie.

## Toekomstvisie

Een van de grote vragen die nog overblijft na het schrijven van dit proefschrift is of het voorspellen van overlijden een werkelijk effect heeft op de besluitvorming op de SEH en resulteert in een aanpassing van diagnostiek of beleid én of dit werkelijk effect heeft op de zorgkwaliteit. Dit werd aanvullend beschreven en in een breder perspectief geplaatst in **hoofdstuk 9**. Aanvullende prospectieve onderzoeken zullen nodig zijn om deze vraag te beantwoorden.