

Legemiddelinteraksjoner i en intensivavdeling

Sammendrag

Bakgrunn. Det er nylig kommet en norsk legemiddelinteraksjonsdatabase, DRUID, som også kan integreres i pasientdatasystemer. Vi ønsket å beskrive legemiddelbruken og vurdere nytten av interaksjonsdatabasen i en intensivavdeling.

Materiale og metoder. Etter ett år ble alle legemidler gitt på intensivavdelingen i første behandlingsdøgn registrert i DRUID.

Resultater. 191 intensivpasienter fikk 1 413 legemidler (median sju) første behandlingsdøgn. 110 pasienter (58 %) hadde til sammen 274 potensielle legemiddelinteraksjoner (median to) fordelt på 72 typer. Ingen interaksjoner var av grad A (bør ikke kombineres), 153 var av grad B (ta forholdsregler) og 121 var av grad D (akademisk interesse). Det var ingen interaksjoner av grad C (absorpsjon av perorale legemidler). 78 (51 %) av grad B-interaksjonene var av to typer. De resterende 75 (49 %) var fordelt på 39 interaksjonstyper. Fire interaksjonstyper omfattet 73 (60 %) grad D-interaksjoner og de resterende 48 (40 %) interaksjonene var fordelt på 27 typer.

Fortolkning. Intensivpasientene fikk mange legemidler, men det var overraskende at ingen alvorlige potensielle interaksjoner ble påvist. Hos én av fire pasienter burde imidlertid forholdsregler som f.eks. dosejustering vurderes. Om lag halvparten av interaksjonene er fordelt over så mange interaksjonstyper at for de fleste vil bare et databasert verktøy oppdage alle.

Engelsk sammendrag finnes i artikkelen på www.tidsskriftet.no

Oppgitte interessekonflikter:
Se til slutt i artikkelen

Erik Waage Nielsen

erikwn@fagmed.uit.no
Anestesi- og intensivavdelingen
Nordlandssykehuset
8092 Bodø
og
Universitetet i Tromsø
9037 Tromsø

Knut Dybwik

Anestesi- og intensivavdelingen
Nordlandssykehuset

Det angis at 10–25 % av alle resepter der mer enn ett legemiddel forskrives, inneholder kombinasjoner som kan medføre interaksjoner. For potensielt alvorlige interaksjoner er tilsvarende tall 1–5 % (1). Sannsynligheten for interaksjoner hos intensivpasienter er høy siden det gis mange legemidler (2). Det er nylig laget en norsk legemiddelinteraksjonsdatabase, DRUID, som også nås via Felleskatalogens Internett-side (3). DRUID er inkorporert i medikamentmodulen i det EDB-systemet Nordlandssykehuset bruker, og kan om ønskelig gi automatisk varslingsom interaksjon når nye legemidler ordineres (4). Medikamentmodulen er foreløpig ikke tatt i bruk, men vi ønsket å vurdere den potensielle nytten av en slik automatisk varslingsom interaksjon for intensivpasienter. Samtidig ville vi beskrive legemiddelbruk og -omfang.

Materiale og metoder

I totalt ett år, fra og med juli 2002 til og med juni 2003, ble alle legemidler som var påtegnet intensivavdelingens storkurve det første behandlingsdøgn registrert i DRUIDs Internett-side (3). Det ble ikke tatt hensyn til dose. Kolloidosmotiske løsninger (Voluven, HyperHAES etc.) ble untatt. Det samme gjaldt de legemidler som ble gitt under en eventuell forutgående operasjon. DRUIDs analyse ble kopiert over i regnearket Excel for autofiltersøk og fremstilling av Pivot-tabeller. Vi brukte tosidig Mann-Whitney-test for å sammenlikne grupper siden data ikke var normalfordelt, og p-verdi < 0,05 ble valgt som grense for statistisk signifikans. Bare intensivpasienter (n = 191, median SAPS-II-sykdomsskåre = 31) med sviakt i ett eller flere organer ble undersøkt. Kardiologiske intensivpasienter uten behov for respirator behandles i eget avsnitt og er ikke tatt med.

Resultater

Det ble gitt 1 413 legemidler til 191 intensivpasienter første behandlingsdøgn. Laveste antall legemidler per pasient var ett, høyeste

Tabell 1 Legemidler (n = 1 413) gitt til 191 intensivpasienter inndelt etter ATC-registret

Hovedgruppe	Antall legemidler	(%)
N Nervesystemet	497	35
C Hjerne og kretsløp	286	20
J Antiinfektiver til systemisk bruk	182	13
A Fordøyelsesorganer og stoffskifte	161	11
B Blod og bloddannende organer	141	10
R Respirasjonsorganer	66	5
H Hormoner til systemisk bruk	31	2
M Muskler og skjelett	14	1
S Sanseorganer	13	1
D Dermatologiske midler	11	1
V Varia	7	0
G Urogenitalsystem og kjønnshormoner	4	0

21, og 25-, 50- og 75-percentilene var henholdsvis fem, sju og ni legemidler per pasient. De fem hyppigst gitte legemidler var paracetamol, som ble gitt til 101 pasienter, furosemid (til 95), dalteparin (til 86), morfin (til 80) og noradrenalin (til 68 pasienter).

103 pasienter (54 %) fikk antibiotika første behandlingsdøgn. Av de 30 ulike antibiotika som ble gitt var cefuroksim (38 pasienter), metronidazol (27 pasienter) og benzylpenicillin (19 pasienter) hyppigst. Legemidlene inndelt etter anatomisk terapeutisk kjemisk legemiddelregister (ATC) er vist i tabell 1.

DRUID påviste 274 potensielle legemiddelinteraksjoner hos 110 av de 191 pasientene. Legemiddelinteraksjonene var av 72 ulike typer. Det var ingen interaksjoner av alvorlighetsgrad A (bør ikke kombineres). Det var 153 interaksjoner av grad B (ta forholdsregler). De vanligste av disse er vist i tabell 2, mens en komplett liste finnes i e-tabell 3. Det var 121 interaksjoner av

! Hovedbudskap

- Intensivpasienters mange legemidler øker risikoen for interaksjoner og dermed bivirkninger
- En legemiddelinteraksjonsdatabase vil lette oversikten og øke oppmerksomheten omkring de mange interaksjonstypene, slik at forholdsregler kan tas

Tabell 2 Grad B-interaksjoner (hvor forholdsregler bør tas) som ble registrert fire ganger eller flere. E-tabell 3 i nettutgaven viser samtlige 41 ulike interaksjonstyper

Interagerende legemidler med ATC-kode ¹	Antall interaksjoner
N02A Opioider – Z9BD Benzodiazepiner	41
C03C A01 Furosemid – J01D A Kefalosporiner og liknende substanser	36
C01A A Digitalisglykosider – C03C Slyngediuretika	8
C03C A01 Furosemid – J01G Aminoglykosider	7
C01B Antiarytmika, klasse I og III – C07 Betablokkere	6
C01B D01 Amiodaron – C07 Betablokkere	4
J01D A Kefalosporiner og liknende substanser – J01G Aminoglykosider	4
C01A A Digitalisglykosider – C01B D01 Amiodaron	4

¹ Z-koder er metagrupper av ulike ATC-koder som logisk hører sammen. Z-koder er konstruert av DRUIDs forfattere. De er ikke «ekte» ATC-koder

grad D (akademisk interesse) og ingen av grad C (bør tas med minst 2–3 timers mellomrom), som gjelder legemidler som interagerer i gastrointestinaltractus. Mediant antall gitte legemidler var åtte for pasienter med interaksjon og fem for pasienter uten interaksjon ($p < 0,000$ 1).

Hos de 110 pasientene med interaksjon var laveste antall interaksjoner per pasient en, høyeste ni, og 25-, 50- og 75-percentilene var henholdsvis en, to og tre interaksjoner per pasient.

Av de 153 grad B-interaksjonene var 78 (51 %) av to typer. De resterende 75 (49 %) var fordelt på 39 interaksjonstyper. Fire interaksjonstyper omfattet 73 (60 %) av grad D-interaksjonene, og de resterende 48 (40 %) var fordelt på 27 typer.

Diskusjon

Vår undersøkelse bekrefter at intensivpasienter får mange legemidler, men et mediant antall på sju er noe lavere enn hos andre. I Madrid fikk 401 kirurgiske intensivpasienter åtte legemidler i median per dag (5). I USA fikk både kirurgiske og medisinske intensivpasienter i gjennomsnitt 15 legemidler på ett døgn. Dette var imidlertid et utvalg pasienter selektert pga. bivirkninger. I samme undersøkelse fikk pasienter på vanlige avdelinger ni legemidler, men justert for antall legemidler var antall bivirkninger det samme i begge pasientgrupper (6). I en stor studie av 9 900 pasienter som fikk legemidler 83 200 ganger, stod interaksjoner for 6,5 % av de 3 600 observerte bivirkningene (7).

DRUID angir *potensielle* legemiddelinteraksjoner, men klinisk bedømmes kanskje så få som én av 100 eller én av 1 000 som problematiske, og svarene fra DRUID kan dermed oppfattes som altfor forsiktige (1). På den annen side er det vanskeligere å observere bivirkninger hos kritisk syke pasienter uten normal bevissthet. Lever-, nyre- og sirkulasjonssvikt øker også risikoen for legemiddelinteraksjoner og bivirkninger (7). Videre er det langt flere farmakokinetiske interaksjoner (kroppens effekt på legemidler) og ikke farmakodynamiske (legemidlers

effekt på kroppen) som finnes i legemiddelinteraksjonsdatabaser (1). Endelig kan det være at databasene ikke omfatter alle interaksjoner. En angivelig viktig interaksjon mellom klonidin (vanlig sederingsinfusjon i intensivavdelinger) og adrenalin/noradrenalin fanges f.eks. ikke opp av DRUID (8, 9).

I vår undersøkelse er den største gruppen av potensielle legemiddelinteraksjoner, den mellom morfín og benzodiazepiner (tab 2), som regel ønsket i forbindelse med sedasjon. Mange av de resterende potensielle interaksjonene burde imidlertid has in mente når legemiddelvalg, doser og behandlingseffekt skal vurderes i intensivavdelingen. Slike eksempler er mulig ototoksitet når furosemid og aminoglykosider kombineres (10), og økt konsentrasjon av fenytoin (40 % eller mer) og nedsatt konsentrasjon av amiodaron (30–50 %) når disse medikamentene kombineres (11).

Med ca. 40 ulike grad B-interaksjonstyper bare i vår undersøkelse, og med introduksjon av stadig nye medikamenter, vil DRUID være et godt hjelpemiddel i denne vurderingen. DRUIDs muligheter for automatisk oppdaterte søk i PubMed gjør det også mye lettere å orientere seg om klinisk relevans av hver interaksjon. Det automatiske søket må dog i noen tilfeller justeres manuelt i PubMeds søkevindu.

Interaksjonene mellom amiodaron og betablokker i tabell 2, linje fem og seks ble dobbeltført fordi amiodaron også ble regnet som antiarytmika, klasse I og III. Dette skal nå være korrigert i DRUID.

Når databaserte legemiddelinteraksjonsverktøy integreres i pasientdatasystemet, oppnås samtidig færre doserings- og administrasjonsfeil, forvekslinger og allergiprovoser (12). Mer enn en million legemiddelfeil forårsaker 7 000 dødsfall årlig i USA, og på denne bakgrunn anbefales databasert medikamentordning som viktigste tiltak (13). En ny norsk doktoravhandling anbefaler det samme (14). Det stilles imidlertid store krav til dataproducenten om rask korrigering og videreutvikling av dataprogrammet for å oppnå god nok beslutningsstøtte og for å unngå introduksjon av nye

feilkilder. Videre anbefales bruk av strekkoder i legemiddelhåndteringen for å øke hastigheten og unngå håndskrift og avskrift (12).

Konklusjon

En oppdatert legemiddelinteraksjonsdatabase vil være et nyttig hjelpemiddel i intensivavdelinger. Pasientsikkerheten vil trolig øke om den integreres med medikamentordning i sykehusets pasientdatasystem.

Oppgitte interessekonflikter: Erik Waage Nielsen har tidligere hatt en deltidsstilling i datafirmaet DIPS, som leverer sykehusets pasientdatasystem. Han har ingen økonomiske interesser i firmaet.

e-tab 3 finnes i artikkelen på www.tidsskriftet.no

Litteratur

- Spigset O, Krumsvik IL. Legemiddelinteraksjoner. I: Tørrisen HM, red. Felleskatalogen 2004. Oslo: Felleskatalogen, 2004: 1e-6e.
- Boston Collaborative Drug Surveillance Program. Adverse drug interactions. JAMA 1972; 220: 1238–9.
- Spigset O. Drug information database DRUID. Legemiddelinformasjon for norske klinikere. Oslo: Institutt for farmakoterapi, Universitetet i Oslo, 2004.
- Eidissen V. DIPS ASA. www.dips.no (10.10.2004).
- Vargas E, Terleira A, Hernando F et al. Effect of adverse drug reactions on length of stay in surgical intensive care units. Crit Care Med 2003; 31: 694–8.
- Cullen DJ, Sweitzer BJ, Bates DW et al. Preventable adverse drug events in hospitalized patients: a comparative study of intensive care and general care units. Crit Care Med 1997; 25: 1289–97.
- Romac DR, Albertson TE. Drug interactions in the intensive care unit. Clin Chest Med 1999; 20: 385–99.
- Borchard U. Arzneimittelwechselwirkungen und ihre klinische Bedeutung im Rahmen der Intensiv- und Notfallmedizin. Klin Wochenschr 1991; 69: 20–3.
- Metz SA, Halter JB, Porte D et al. Suppression of plasma catecholamines and flushing by clonidine in man. J Clin Endocrinol Metab 1978; 46: 83–90.
- Bates DE, Beaumont SJ, Baylis BW. Ototoxicity induced by gentamicin and furosemide. Ann Pharmacother 2002; 36: 446–51.
- Nolan PE, Marcus FI, Hoyer GL et al. Pharmacokinetic interaction between intravenous phenytoin and amiodarone in healthy volunteers. Clin Pharmacol Ther 1989; 46: 43–50.
- Bates DW, Teich JM, Lee J et al. The impact of computerized physician order entry on medication error prevention. J Am Med Assoc 1999; 281: 313–21.
- The Leapfrog Group. Factsheet. Computer Physician Order Entry. www.leapfroggroup.org/FactSheets/CPOE_FactSheet.pdf (18.4.2003).
- Buajordet I. Investigation of adverse drug events in different patient populations. Oslo: Det medisinske fakultet, Universitetet i Oslo, 2004.