

Kan screening av blodprøver avsløre legemiddelbivirkninger?

Sammendrag

Bakgrunn. Analyse av blodprøver kan avsløre legemiddelbivirkninger og risiko-situasjoner. Målet med denne studien var å validere en metode for å identifisere legemiddelbivirkninger ved å screene rutinemessige blodprøver hos pasienter innlagt i sykehus.

Materiale og metode. Legemiddelbivirkninger hos pasienter innlagt ved en geriatrisk sengepost ble identifisert ved å screene rutinemessige blodprøver i henhold til enkle beslutningskriterier. Denne prosedyren ble sammenliknet med en metode basert på intensivt klinisk overvåking av bivirkninger.

Resultater. Det ble identifisert i alt 61 bivirkninger hos 33 pasienter, hvorav 14 identifisert med screeningmetoden hos sju pasienter (11 bivirkninger per 1 000 liggedøgn, positiv prediktiv verdi lik 0,29 [0,18–0,43]). Intensivt klinisk overvåking av bivirkninger identifiserte 37 bivirkninger per 1 000 liggedøgn.

Konklusjon. Screeningmetoden identifiserte legemiddelbivirkninger som gir seg til kjenne ved patologiske laboratorieverdier. Det anbefales at metoden testes ytterligere med modifiserte beslutningskriterier når system for elektronisk pasientjournal, inklusive elektronisk legemiddelkurve er blitt rutine ved sykehuset.

Oppgitte interessekonflikter: Ingen

Ingebjørg Buajordet
 ingebjorg.buajordet@legemiddelverket.no
 Statens legemiddelverk
 Sven Oftedalsvei 8
 0950 Oslo

Knut Laake †
 Avdeling for geriatrisk medisin

Odd Brørs
 Seksjon for klinisk farmakologi og toksikologi
 Klinisk kjemisk avdeling
 Ullevål universitetssykehus

Legemiddelbruk medfører alltid risiko for bivirkninger. Insidensen av alvorlige bivirkninger hos inneliggende pasienter var 2,1 % i en metaanalyse som inkluderte 39 amerikanske studier publisert i perioden 1964–96 (1). En av hovedstudiene viste at 28 % av uheldige legemiddelrelaterede hendelser skyldes ulike former for medisineringsfeil og kunne vært unngått (2). En studie av legemiddelrelaterede dødsfall ved Akershus universitetssykehus i 1990-årene viste at halvparten (49 %) av de legemiddelrelaterede dødsfallene i indremedisinsk avdeling skyldtes større eller mindre grad av uheldig legemiddelbruk (3). En firedel av pasientskadene meldt til Meldesentralen i Helsetilsynet i 2004 var relatert til legemiddelhåndtering (4), og i Legemiddelemeldingen (5) anføres det at kostnadene ved feilaktig legemiddelbruk og bivirkninger er enorme.

Legemiddelbivirkninger kan lett overses i klinisk praksis fordi symptomene ofte kan tolkes som uttrykk for sykdom, og i den kliniske hverdag vil leger og sykepleiere ha problemer med å holde oversikt over legemidlers bivirkningsspektre. Særlig gjelder dette nye legemidler og mulige interaksjoner.

I USA har man testet automatiserte screeningmetoder som fanger opp signaler om mulige legemiddelbivirkninger på en proaktiv måte (6–9). Slike metoder er integrert i såkalte «adverse drug reaction monitoring programs», og inngår i system for kvalitetssikring av pasientbehandlingen (10). Vi kjenner ikke til et tilsvarende program og rutiner finnes etablert i norske sykehus.

Hensikten med denne studien var å undersøke om legemiddelbivirkninger kan identifiseres ved screening av rutineblodprøvesvar hos pasienter innlagt i et norsk sykehus.

Materiale og metode

Studien ble gjennomført på en post for geriatrisk rehabilitering (24 senger) i perioden 1. september – 31. desember 1998.

Bivirkninger ble definert som uønskede legemiddelrelaterede hendelser som kunne verifiseres enten ved patologiske laboratoriesvar eller ved kliniske symptomer. Screeningmetoden hadde beslutningskriterier som gjorde den egnet til å fange opp hematologiske og renale bivirkninger, leverbivirkninger samt potensielle overdosesituasjoner signalisert ved serumkonsentrasjoner av legemidler over referanseområdet, jf. Laboratoriemedisinske undersøkelser ved Oslo-sykehusene, januar 1997 (tab 1). Kriteriene var basert på samme prinsipp som tidligere er benyttet i andre studier (8, 11–12).

Innsamling av data skjedde ved daglig screening av resultater fra blodprøver som rutinemessig ble tatt av pasientene. Ved funn av verdier over eller under definert nivå (tab 1, første kolonne), registrerte man signaler og fremskaffet opplysninger om hvilke legemidler som var forskrevet. En mistenkt bivirkning ble registrert når et signal ble observert hos en pasient som hadde fått et legemiddel som er kjent for å kunne påvirke den aktuelle parameteren, f.eks. økt serum-kreatinin hos en pasient som brukte ACE-hemmer. Årsakssammenheng til mistenkt legemiddel ble diskutert med en av klinikerne som var ansvarlig for pasienten, og bestemt ved bruk av Naranjos algoritme (13). En reell bivirkning ble registrert når årsakssammenhengen ble vurdert som mulig eller sannsynlig. Serumkonsentrasjon av et legemiddel høyere enn terapeutisk område ble registrert som bivirkning i denne studien, selv om pasienten ikke hadde kliniske symptomer på bivirkninger. Også tilfeller med INR-verdier (international normalised ratio) høyere enn 4,8 hos pasienter på antikoagulasjonsbehandling ble regnet som bivirkning, fordi dette representerer en høy risiko for

Hovedbudskap

- Legemiddelbivirkninger er hyppige og kan være alvorlige, men blir klinisk noen ganger mistolket som manifestasjoner av underliggende sykdom
- Ved å screene blodprøver fra inneliggende pasienter kan man oppdage legemiddelbivirkninger som gir patologiske laboratorieverdier og som ellers kanskje ikke ville bli oppdaget
- Vi anbefaler ytterligere undersøkelser for å avgjøre om dette kan være en nyttig overvåking ved landets sykehus

Tabell 1 Beslutningskriterier og positiv prediktiv verdi ved identifisering av bivirkninger ved screeningmetoden

| Laboratorietester (beslutningskriterier) | Antall signal (N) | Antall identifiserte bivirkninger (n) | Positiv prediktiv verdi (n/N) (95 % KI) |
|--|-------------------|---------------------------------------|---|
| <i>Hematologiske</i> | | | |
| Hemoglobin (< 10,0 g/100ml) | 22 | 3 | 0,14 (0,04–0,33) |
| Trombocytter (< 100 × 10 ⁹ /l) | 2 | 1 | 0,50 (0,22–0,99) |
| Leukocytter (< 3,0 × 10 ⁹ /l) | 1 | 0 | |
| Nøytrofile (< 1,5 × 10 ⁹ /l) | 1 | 1 | 1,00 |
| INR (> 4,8) | 2 ¹ | 1 | 0,50 (0,22–0,99) |
| <i>Elektrolytter</i> | | | |
| Kalium (< 3,5 mmol/l, > 5,0 mmol/l) | 4 | 3 | 0,75 (0,24–0,99) |
| <i>Renale</i> | | | |
| Kreatinin ² | 15 | 4 | 0,27 (0,09–0,53) |
| <i>Hepatiske</i> | | | |
| Alaninaminotransferase (> 150 U/l) | 0 | 0 | 0 |
| Aspartataminotransferase (> 150 U/l) | 0 | 0 | 0 |
| Serumkonsentrasjon av legemidler over referanseområdet | 1 | 1 | 1,00 |
| Totalt | 48 | 14 | 0,29 (0,18–0,43) |

¹ Ett signal var en analysefeil

² S-kreatinin: menn: > 125 µmol/l, kvinner: > 100 µmol/l

blødninger. Hvis et signal ble fanget opp flere ganger hos samme pasient, ble det registrert som én hendelse.

Screeningmetoden ble evaluert ved å sammenlikne den med en metode for intensivt klinisk overvåking av bivirkninger. Ved sistnevnte metode ble legene på posten stimulert til å ha fokus på mulige bivirkninger og rapportere disse. I tillegg deltok forskerne på postens ukentlige møter der den enkelte pasients kliniske tilstand og behandlingsopplegg ble gjennomgått.

Statistiske beregninger

Positiv prediktiv verdi med eksakte konfidensintervaller ble beregnet for bivirkninger identifisert med screeningmetoden. Insidens av bivirkninger ble beregnet som antall bivirkninger per 1 000 liggedøgn, dvs. antall liggedøgn der blodprøvesvar ble screenet. Sensitivitet ble beregnet basert på samlet antall pasienter med bivirkninger som ble identifisert med de to metodene.

Resultater

I alt 125 pasienter ble inkludert i studien, og disse representerer til sammen 1 272 liggedøgn. Vi identifiserte 61 bivirkninger hos 33 (28 %) pasienter (48 bivirkninger per 1 000 liggedøgn). Hos seks pasienter ble bivirkninger identifisert både ved screeningmetoden og ved intensivt overvåking. Dette var ett tilfelle med høy INR-verdi kombinert med melena, ett tilfelle med lav hemoglobin (blødningsanemi) kombinert med melena, to tilfeller med høyt nivå av serumkreatinin og nyresvikt, ett tilfelle med for høye serum-teofyllin-verdier og takykardi/kvalme og ett tilfelle med nøytropeni og feber.

Bivirkninger identifisert med screeningmetoden

Ut ifra 472 screenede blodprøvesvar ble det generert 48 signaler, og 14 reelle bivirkninger ble identifisert hos sju pasienter (11 bivirkninger per 1 000 liggedøgn). Sensitiviteten av screeningmetoden var 0,21. Bivirkningene var blødningsanemi (lavt hemoglobin), trombocytopeni og nøytropeni, hyperkalemi og høye verdier av INR og serum-teofyllin. Positiv prediktiv verdi ble målt til 0,29 (95 % konfidensintervall 0,18–0,43).

Bivirkninger identifisert ved intensivt klinisk bivirkningsovervåking

Intensivt klinisk bivirkningsovervåking fanget opp 47 bivirkninger (37 bivirkninger per 1 000 liggedøgn) hos 32 pasienter. Sensitiviteten for intensivt klinisk overvåking var 0,97. Reaksjoner som oftest ble observert i denne populasjonen var psykiatiske problemer (n = 10) som forvirring, sedert atferd og aggressivitet, gastrointestinale bivirkninger (n = 10) som kvalme/oppkast, diaré og melena samt kardiovaskulære bivirkninger (n = 7) som hypotensjon og takykardi.

Diskusjon

For å redusere risikoen for alvorlige bivirkninger av legemidler er det nødvendig at helsetjenesten har et pasientovervåkingssystem som kan oppdage slike bivirkninger så tidlig at videre forverring kan forhindres. Den screeningmetoden vi testet, kan være en del av et slikt overvåkingssystem.

Vi testet metoden på parametere som kan vise tegn på potensielt alvorlige bivirkninger, men valgte grenseverdier som var lite kritiske (med unntak av INR), det vil si ver-

dier som relativt ofte ikke gir kliniske symptomer hos pasienten. Vi fant reelle bivirkningsreaksjoner i ca. 1/3 (positiv prediktiv verdi = 0,29) av de signaler som ble generert. Dette er et noe høyere nivå enn det andre har funnet med tilsvarende screeningmetode (7–9, 11–12). I vårt materiale hadde imidlertid seks av sju pasienter også kliniske symptomer på bivirkninger. Vi vet ikke i hvilken utstrekning legen selv ville ha oppdaget bivirkningen/risikosituasjonen og foretatt forandringer i terapi uavhengig av studien. Vi har heller ikke data på hvilke laboratorieundersøkelser blant de screenede som var rekvirert som ren rutinekontroll og hvilke som var rekvirert som ledd i legens bevisste søking etter mulige legemiddelbivirkninger og risikosituasjoner.

Insidens av bivirkninger detektert med screeningmetoden var 11 per 1 000 liggedøgn. Dette var overraskende lavt og kan skyldes at psykoaktive legemidler var dominerende i denne populasjonen. Disse gir i stor grad bivirkninger som primært identifiseres ved kliniske symptomer og som gir få utslag på blodprøvesvar. Beslutningskriteriene i en screeningmetode er avgjørende for dens nytteverdi, og må velges med tanke på hvilke bivirkningssituasjoner man ønsker å forebygge og hvilke parametere som da er viktige i den enkelte pasientkategori.

Intensivt klinisk bivirkningsovervåking avdekket 37 bivirkninger per 1 000 liggedøgn ved denne sengeposten og tyder på at økt oppmerksomhet rundt bivirkningsproblematikk er nyttig i klinisk praksis for å oppdage og forebygge bivirkninger tidlig. Å drive slik intensivt overvåking innebærer at man, som i vår studie, avsetter ressurser til at en av postens personale med spesiell god legemiddelkunnskap får ansvar for å se etter bivirkninger. Dette er ikke rutine i kliniske sykehusavdelinger i dag.

Studien vår er liten og omfatter en begrenset pasientpopulasjon. Ved andre avdelinger med kritisk syke pasienter som får intensiv medikamentell behandling, vet vi at bivirkninger som oppstår under oppholdet, overraskende hyppig kan utvikle seg til å bli alvorlige, dødelige eller kan bidra til dødelig utgang. Ved medisinsk avdeling ved daværende Akershus sentralsykehus fant vi at 42 % av de legemiddelrelaterte dødsfallene var assosiert med overdosering av legemidler med smalt terapeutisk vindu. Med vår screeningmetode ville slike situasjoner blitt fanget opp tidlig, og rask intervensjon antas å kunne ha reversert situasjonen i en del av tilfellene.

Hos innlagte pasienter har rutinemessige blodprøver med analyse av biokjemiske parametere samt legemiddelanalyser lenge vært rutine. Så hvorfor fanges ikke slike situasjoner opp ved det systemet man allerede har? Erfaringer fra USA har vist at et av de viktigste elementene med screeningmetoden er kobling til et system som varsler kliniker/sykepleier når man har en mulig bivirkningssituasjon. Denne kan ellers bli oversett

pga. mangelfulle rutiner, uoppmerksomhet eller manglende kunnskap hos helsepersonell. Forutsetningene for å kunne sette opp system med automatisk varsling er at man har elektroniske pasientjournaler med elektroniske legemiddelkurver. Derne må man ha oversikt over de vanligste legemidlene som er i bruk ved de ulike avdelinger/poster og over de vanligste bivirkningssituasjonene det er aktuelt å forebygge.

Dessverre viser nyere studier at elektroniske pasientjournaler og i særdeleshet elektroniske legemiddelkurver kan generere nye muligheter for feilbehandling av pasientene (14). Dette er nylig diskutert i en artikkel av Anders Grimsmo i Tidsskriftet (15). Å lage oversiktlige og brukervennlige elektroniske pasientjournaler og legemiddelkurver er store utfordringer for de firmaene som utvikler disse. Særlig har det vist seg komplisert å finne gode erstatninger for den papirbaserte legemiddelkurven. Klarer man å finne gode løsninger på dette, tror vi at screeningmetoder med automatisk varsling utvilsomt representerer et nyttig verktøy i diagnostikk og oppfølging av mistenkte bivirkninger. Tiden har imidlertid ennå ikke vært inne til å teste ut slike metoder i større skala i norske sykehus.

Konklusjon

Screeningmetoden kan identifisere legemiddelbivirkninger som avdekkes ved pato-

logiske laboratorieverdier. Å kombinere screeningmetoden med elektronisk forskrivning av legemidler og varslingsrutiner må antas å øke anvendeligheten av den. Det anbefales at metoden testes ytterligere med modifiserte beslutningskriterier når system for elektronisk pasientjournal, inklusive elektronisk legemiddelkurve, er blitt rutine i sykehuset.

Vi takker leger og sykepleiere ved Geriatrisk avdeling, Ullevål universitetssykehus for samarbeidet under studien. Vi takker også Norsk forskningsråd og Forskningsforum Ullevål universitetssykehus for økonomisk støtte til studien.

Litteratur

1. Lazarou J, Pomeranz BH, Corey PN. Incidence of adverse drug reactions in hospitalized patients: a meta-analysis of prospective studies. *JAMA* 1998; 279: 1200–5.
2. Bates DW, Cullen DJ, Laird N et al. Incidence of adverse drug events and potential adverse drug events. Implications for prevention. ADE Prevention Study Group. *JAMA* 1995; 274: 29–34.
3. Buajordet I, Ebbesen J, Erikssen J et al. Fatal adverse drug events: the paradox of drug treatment. *J Intern Med* 2001; 250: 327–41.
4. Statens helsetilsyn. Meldesentralen, årsrapport 2004. Oslo: Statens helsetilsyn, 2006.
5. Stortingsmelding nr. 18 (2004–05). Rett kurs mot riktig legemiddelbruk.
6. Classen DC, Pestotnik SL, Evans RS et al. Computerized surveillance of adverse drug events in hospital patients. *JAMA* 1991; 266: 2847–51.
7. Jha AK, Kuperman GJ, Teich JM et al. Identifying adverse drug events: development of a computer-based monitor and comparison with chart review and stimulated voluntary report. *J Am Med Inform Assoc* 1998; 5: 305–14.
8. Kuperman GJ, Teich JM, Tanasijevic MJ et al. Improving response to critical laboratory results with automation: results of a randomized controlled trial. *J Am Med Inform Assoc* 1999; 6: 512–22.
9. Honigman B, Lee J, Rothschild J et al. Using computerized data to identify adverse drug events in outpatients. *J Am Med Inform Assoc* 2001; 8: 254–66.
10. Top-priority actions for preventing adverse drug events in hospitals. Recommendations of an expert panel. *Am J Health Syst Pharm* 1996; 53: 747–51.
11. Levy M, Azaz-Livshits T, Sadan B et al. Computerized surveillance of adverse drug reactions in hospital: Implementation. *Eur J Clin Pharmacol* 1999; 54: 887–892.
12. Dormann H, Muth-Selbach U, Krebs S et al. Incidence and costs of adverse drug reactions during hospitalisation: computerised monitoring versus stimulated spontaneous reporting. *Drug Saf* 2000; 22: 161–8.
13. Naranjo CA, Busto U, Sellers EM et al. A method for estimating the probability of adverse drug reactions. *Clin Pharmacol Ther* 1981; 30: 239–45.
14. Koppel B, Metlay JP, Cohen A et al. Role of computerized Physician Order Entry Systems in facilitating medication errors. *JAMA* 2005; 293: 1197–203.
15. Grimsmo A. Elektronisk resept – uten bivirkninger? *Tidsskr Nor Lægeforen* 2006; 126: 1740–3.

Manuskriptet ble mottatt 3.2. 2006 og godkjent 8.1. 2007. Medisinsk redaktør Preben Aavitsland.