

Tryggere legemiddelbehandling hos eldre og multisyke

Marianne Lea

Sykehusapotekene HF og Universitetet i Oslo
E-post: marianne.lea@sykehusapotekene.no

TITTEL

Towards safer drug therapy and improved clinical outcomes in elderly and multimorbid patients
www.duo.uio.no/handle/10852/69763

VEILEDERE

Førsteamanuensis Liv Mathiesen, Universitetet i Oslo (UiO) og Sykehusapotekene HF; professor Espen Molden, Diakonhjemmet Sykehus og UiO; førsteamanuensis Morten Mowé, UiO og Oslo universitetssykehus.

STED OG TIDSPUNKT FOR DISPUTAS

Universitetet i Oslo, vår 2019

HOVEDBUDSKAP

Legemiddelbehandlingen til eldre og multisyke pasienter har stort forbedringspotensial.

Måltrettede tiltak for å redusere legemiddelrelaterte problemer kan tenkes å forhindre sykehusinnleggelse hos sårbare eldre og multisyke pasienter.

Farmasøyt-ledet optimalisering av legemiddelbehandlingen til multisyke pasienter viste lovende resultater på overlevelse og reinnleggelser på sykehus.

BAKGRUNN OG HENSIKT

Økt levetid og stadig nye behandlingsmuligheter for sykdom fører til en stadig økende populasjon av eldre og multisyke pasienter (1). Helsevesenet, inkludert behandlingsretningslinjer, er stort sett organisert for å behandle enkeltsykdommer, og pasientens andre sykdommer eller samlede legemiddelbruk tas sjelden med i betraktningen (2). Eldre og multisyke ekskluderes også ofte fra kliniske studier. Som et resultat av alt dette, har det oppstått en ny, stor utfordring for helsevesenet: Hvordan skal vi kunne gi trygg, effektiv og evidensbasert helsehjelp til disse sårbare pasientene som stadig øker i antall (3)? Dette doktorgradsarbeidet ble igangsatt som en respons på denne utfordringen.

Den primære hensikten med doktorgradsarbeidet var å generere kunnskap om hvordan man kan gi tryggere legemiddelbehandling og oppnå bedre kliniske utfall hos eldre og multisyke pasienter.

MATERIALE OG METODER

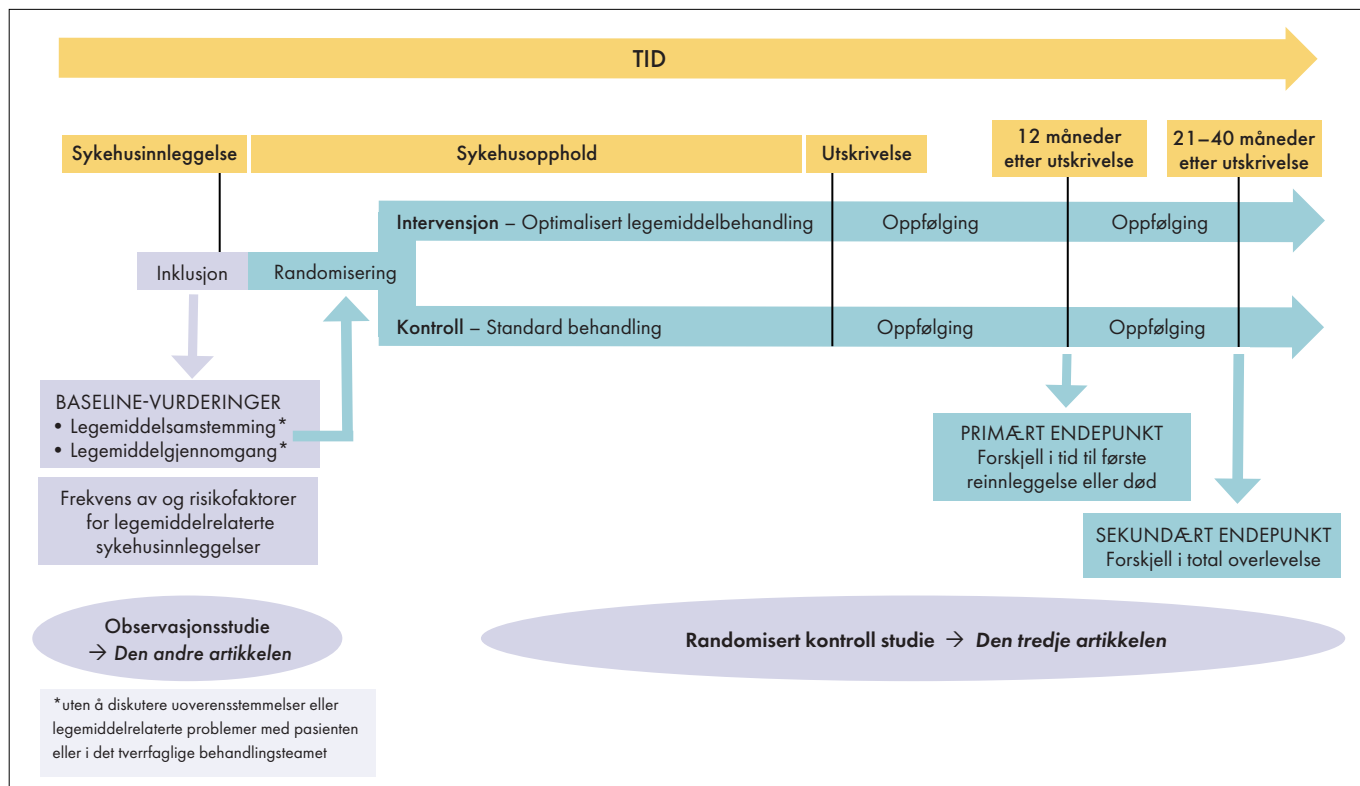
Doktorgradsarbeidet bestod av tre artikler. I studien som beskrives i *den første artikkelen* ble frekvens og håndtering av legemiddelinteraksjoner ved sykehusinnleggelse og i løpet av sykehusoppholdet hos akuttgeriatrike pasienter undersøkt. Pasienter innlagt ved akuttgeriatrik sengepost ved (den gangen) Ullevål sykehus ble inkludert i studien etter informert skriftlig samtykke. Farmasøyt utførte interaksjonssøk i databasene DRUID og SFINX for å avdekke legemiddelinteraksjoner og deres kliniske relevans som «liten», «moderat» eller «stor». Legemiddelinteraksjonene ble diskutert og håndtert i det tverrfaglige behandlingsteamet på sengeposten. En tverrfaglig gruppe bestående av leger og farmasøyer vurderte retrospektivt hver sykehusinnleggelse som «mulig» eller «usannsynlig» relatert til legemiddelinteraksjoner.

De to studiene beskrevet i *den andre*

og *den tredje artikkelen* deler samme forskningsprotokoll. Multisyke pasienter ble inkludert til begge studiene samtidig fra indremedisinsk sengepost ved Oslo universitetssykehus, Ullevål. Figur 1 viser et flytskjema for studiene. Akutt innlagte pasienter over 18 år som brukte minimum to legemidler fra minimum to ATC-grupper (nivå 1), ble inkludert etter informert skriftlig samtykke.

I studien som beskrives i *den andre artikkelen* ble prevalens av og risikofaktorer for legemiddelrelaterte sykehusinnleggelser ved innleggelsestidspunktet undersøkt. Kliniske farmasøyer avdekket legemiddelrelaterte problemer (LRP) ved innleggelsestidspunktet. Blindet for avdekkede LRP vurderte en erfaren geriater samt en farmasøyt med ekspertise i farmakogenetikk om hver sykehusinnleggelse var «mulig» eller «usannsynlig» legemiddelrelatert. Multipl logistisk regresjon ble benyttet for å avdekke risikofaktorer for legemiddelrelaterte sykehusinnleggelser.

Studien som beskrives i *den tredje artikkelen* var en randomisert kontrollert studie som undersøkte effekten av en farmasøyt-ledet intervensjon for å optimalisere legemiddelbehandlingen til multisyke pasienter på tid til reinnleggelse og død. Pasientene ble randomisert 1:1 til en av to grupper. Intervensjonsgruppen fikk tillegg av klinisk farmasøyt i det tverrfaglige behandlingsteamet sitt gjennom hele sykehusoppholdet. Farmasøyten arbeidet etter arbeidsmodellen Integrated Medicines Management (IMM). Kontrollgruppen fikk standard behandling gjennom sykehusoppholdet, uten farmasøyt involvert. Det primære endepunktet var forskjell mellom gruppene i tid til første reinnleggelse eller død 12 måneder etter utskrivelse. Det viktigste sekundære endepunktet var forskjell mellom gruppene i total overlevelse. Data på reinnleggelser og død ble hentet fra



Figur 1. Oversikt over hvordan pasienter ble inkludert til studiene beskrevet i den andre og den tredje artikkelen i avhandlingen. Intervensjonsgruppen i den randomiserte kontrollerte studien fikk tillegg av en farmasøyt i sitt tverrfaglige behandlingsteam gjennom hele sykehusoppholdet. Farmasøyten arbeidet etter modellen Integrated Medicines Management (IMM). Kontrollgruppen fikk standard behandling uten farmasøyt involvert. Data på reinnleggelse og død ble hentet fra nasjonale registre.

nasjonale registre, og endepunktene ble analysert ved hjelp av overlevelsesanalyser.

RESULTATER

Den første artikkelen: Studien inkluderte 126 akuttgeriatriske pasienter og viste at flesteparten av disse var eksponert for legemiddelinteraksjoner både ved sykehusinnleggelse og/eller i løpet av sykehusoppholdet. Totalt 450 legemiddelinteraksjoner av «liten», «moderat» eller «stor» klinisk relevans ble avdekket hos 78 % av pasientene. Det ble avdekket 245 legemiddelinteraksjoner av «moderat» eller «stor» klinisk relevans hos 64 % av pasientene.

Sykehusinnleggelsene ble klassifisert som «mulig» relatert til legemiddelinteraksjoner hos omtrent hver femte pasient. Rundt en tredjedel av legemiddelinteraksjonene som ble vurdert som «mulig» relatert til sykehusinnleggelsen, var klassifisert til å være av «liten» klinisk relevans i interaksjonsdatabasene.

Den andre artikkelen: Det ble inkludert 404 multisyke pasienter i studien og 38 % hadde en sykehusinnleggelse som ble klassifisert som «mulig» legemiddelrelatert. Tilstedeværelse av tre spesifikke typer

legemiddelrelaterte problemer ble assosiert med høyere odds for å ha en legemiddelrelatert innleggelse: bivirknings- og etterlevelses-LRP ble assosiert med en rundt tre-doblet odds, legemiddelmonitorerings-LRP ble assosiert med en rundt doblett odds.

Den tredje artikkelen: Analysepopulasjonen bestod av 386 pasienter, 193 i hver gruppe. Median alder var 79 år (variasjonsbredde 23–96), median antall diagnoser var 7 (variasjonsbredde 2–17) og median antall faste legemidler var 8 (variasjonsbredde 4–19). Det ble ikke observert noen klinisk relevante forskjeller mellom gruppene ved innleggelsestidspunktet. Optimalisering av legemiddelbehandlingen førte til økt median tid til reinnleggelse eller død med omtrent 2,5 måneder sammenliknet med pasientene som fikk standard behandling, i løpet av 12 måneder etter utskrivelse. Dette resultatet var ikke statistisk signifikant på 5 % nivå (HR 0,82, 95 % KI 0,64–1,04, $p = 0,106$). Pasientene som fikk optimalisert legemiddelbehandlingen sin, hadde 34 % økt total overlevelse i forhold til pasientene som fikk standard behandling. Denne forskjellen var statistisk signifikant (HR 0,66, 95 % KI 0,48–0,90, $p = 0,007$).

DISKUSJON

Legemiddelinteraksjoner forekom hyppig hos de akuttgeriatriske pasientene, både ved sykehusinnleggelsen og i løpet av sykehusoppholdet. Tilsvarende høy forekomst er også funnet i liknende studier (4, 5). Legemiddelinteraksjoner ble vurdert som en «mulig» årsak til innleggelsen hos hver femte pasient, noe som også er vist i en studie fra Belgia (6). At omtrent en tredjedel av legemiddelinteraksjonene som ble vurdert som «mulig» relatert til sykehusinnleggelsen, var klassifisert til å være av «liten» klinisk relevans i interaksjonsdatabasene, reflekterer at legemiddelinteraksjoner som ikke vurderes til å være av klinisk relevans generelt sett, potensielt kan forårsake negative utfall hos sårbare eldre pasienter. Det er derfor essensielt at standardisert informasjon fra elektroniske databaser kombineres med gode faglige vurderinger av disse sårbare pasientenes individuelle risikofaktorer.

Så vidt oss bekjent er legemiddelrelaterte sykehusinnleggelse ikke tidligere karakterisert hos multisyke pasienter. Vår studie fant at legemiddelrelaterte sykehusinnleggelse forekom hyppig, og tilstedeværelsen av tre spesifikke LRP-typer ble

identifisert som risikofaktorer. Dette tyder på at målrettede tiltak for å avdekke og forebygge mistenkte problemer av typen etterlevelse, bivirkninger og legemiddelmonitorering kan forhindre sykehusinnleggelser hos multisyke pasienter. Dette understreker viktigheten av en proaktiv tilnærming til tryggere legemiddelbehandling hos denne pasientgruppen, og behovet for helsepersonell som er spesielt dedikert til denne oppgaven.

Den randomiserte kontrollerte studien er den første studien som undersøker effekten av å optimalisere legemiddelbehandling til multisyke pasienter på klinisk relevante endepunkt. Det at effekten ikke var statistisk signifikant på reinnleggelser, kan skyldes lav teststyrke. Så vidt oss bekjent er vår studie den første studien som viser effekt av optimalisering av legemiddelbehandling på overlevelse. Tidligere liknende studier har enten ikke undersøkt dette (7) eller ikke vist effekt (8). Den store effekten på total overlevelse i vår studie kan skyldes den sårbare pasientpopulasjonen, samt at oppfølgingstiden er vesentlig lenger enn

tidligere studier. De lovende resultatene fra studien vår understreker det store potensialet for forbedring i legemiddelbehandling som gis multisyke pasienter.

KONKLUSJON

Legemiddelinteraksjoner, legemiddelrelaterte problemer og legemiddelrelaterte sykehusinnleggelser kan forebygges og målrettede tiltak for å redusere og unngå disse kan være et steg mot en tryggere legemiddelbehandling, og dermed bedre helse hos sårbare eldre og multisyke pasienter. Farmasøyt-ledet optimalisering av legemiddelbehandling til multisyke pasienter viste lovende resultater på overlevelse og reinnleggelser på sykehus.

REFERANSER

1. Global strategy and action plan on ageing and health. Geneva: World Health Organization; 2017. Licence: CC BY-NC-SA 3.0 IGO. Tilgjengelig fra: www.who.int/ageing/WHO-GSAP-2017.pdf?ua=1. (Lest 22. januar 2022).
2. Tinetti ME, Fried TR, Boyd CM. Designing health care for the most common chronic condition – multimorbidity. JAMA 2012; 307: 2493–4.

3. World Health Organization. Global status report on noncommunicable diseases 2010. Tilgjengelig fra: http://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/44579/9789240686458_eng.pdf;jsessionid=97587826C4422050545AA-3413E90957C?sequence=1. (Lest 22. januar 2022).
4. Zakrzewski-Jakubiak H, Doan J, Lamoureux P et al. Detection and prevention of drug-drug interactions in the hospitalized elderly: utility of new cytochrome p450-based software. Am J Geriatr Pharmacother 2011; 9: 461–70.
5. Doucet J, Chassagne P, Trivalle C et al. Drug-drug interactions related to hospital admissions in older adults: a prospective study of 1000 patients. J Am Geriatr Soc 1996; 44: 944–8.
6. Cornu P, Steurbaut S, Sostaric S et al. Performance of a clinical decision support system and of clinical pharmacists in preventing drug-drug interactions on a geriatric ward. Int J Clin Pharm 2014; 36: 519–25.
7. Scullin C, Scott MG, Hogg A et al. An innovative approach to integrated medicines management. J Eval Clin Pract 2007; 13: 781–8.
8. Gillespie U, Allassaad A, Henrohn D et al. A comprehensive pharmacist intervention to reduce morbidity in patients 80 years or older: a randomized controlled trial. Arch Intern Med 2009; 169: 894–900.

OSLOMET

Master i farmasi

Nytt studietilbud ved OsloMet

Studiets profil er rettet mot pasientnær oppfølging og til innovasjon.

Farmasifaglig kompetanse på høyere nivå er etterspurt i flere deler av helsetjenesten, i apotek, forvaltning og i legemiddelindustrien.

Ta en master, og øk kompetansen din!

Søknadsfrist 20. april

www.oslomet.no/master

OSLO METROPOLITAN UNIVERSITY
STORBYUNIVERSITETET

nft Farmatid.no

RELANSERING AV FARMATID.NO

Farmatid.no (NFTs nettside) skal over på ny plattform og vil samtidig få ny design.

Vi beklager at nettsiden ikke fungerer optimalt i tiden før overgangen, men vi håper og tror våre lesere vil bli fornøyde når ny side er oppe og går.

