

En god blanding?

En KLOK-oppgave om uønskede legemiddelinteraksjoner hos pasienter som skrives ut fra sykehus

Henrik Auråen, Camilla James, Julie Lid, Kristin Selmer,
Jonas Skogestad



Det medisinske fakultet

UNIVERSITETET I OSLO

2015

Sammendrag

Flertallet av pasienter over 65 år står på over fem forskjellige medikamenter og har dermed et behandlingsregime som defineres som polyfarmasi. Polyfarmasi øker sjansen for uheldige legemiddelinteraksjoner som kan føre til økt morbiditet, flere reinnleggelser og i ytterste fall økt mortalitet. Følgelig inngår det i nasjonale retningslinjer at legemiddelinteraksjoner bør vurderes av behandlende leger eller tverrfaglige team der leger deltar. Videre anbefales det at slike vurderinger dokumenteres i pasientens journal eller epikrise. Likevel har denne gruppen inntrykk av at fokuset på uheldige legemiddelinteraksjoner på norske sykehus er begrenset.

Tidligere studier gjennomført i Norge har vist at nær halvparten av alle pasienter har relevante legemiddelinteraksjoner. Dette funnet er sammenlignbart med lignende studier gjennomført i Sveits. Selv om kun rundt 1 % av pasientene har legemiddelinteraksjoner som klassifiseres som alvorlige, konkluderes det med at legemiddelinteraksjoner står for opp mot 5 % av innleggelser i den geriatrike pasientgruppen. Videre viser enkelte studier at uønskede legemiddelinteraksjoner kan reduseres ved bruk av interaksjonsverktøy.

Denne oppgaven omhandler hvordan rutinemessig bruk av interaksjonsverktøy og dokumentasjon av denne prosessen kan implementeres ved geriatrik avdeling på Lovisenberg sykehus. Videre foreslår vi hvordan effekten av tiltaket kan måles ved hjelp av ulike prosessindikatorer.

Vi foreslår å opprette en prosjektgruppe bestående av avdelingsoverlege, representanter for LiS-legene og farmasøytene samt sykehusets kvalitetsrådgiver. Over 14 uker planlegger vi å gjennomføre to sykluser med planlegging, gjennomføring, evaluering og korreksjon (PUKK).

Vi tror prosjektet er gjennomførbart fordi det strekker seg over en relativt kort tidsperiode og innebærer en minimal økning i arbeidsbelastning for legen som skriver ut pasienten.

Imidlertid er det en forutsetning at sykehuset kan øke tilgjengeligheten av farmasøyter på post. Tidligere studier antyder at tiltaket kan redusere reinnleggelser, men en slik evaluering vurderes ikke som realistisk innenfor rammene av prosjektet. Derimot vil et uttalt mål være at antall legemiddelinteraksjoner reduseres.

Innholdsfortegnelse

1	Tema og problemstilling.....	1
1.1	Bakgrunn.....	1
1.2	Kvalitetsutfordringer.....	2
1.3	Problemstilling.....	2
2	Kunnskapsgrunnlag.....	4
2.1	Søkestrategi.....	4
2.2	Relevante studier.....	5
2.3	Nasjonale retningslinjer.....	7
2.4	Interaksjoner.no.....	7
3	Dagens praksis, tiltak og indikator.....	9
3.1	Vurdering av dagens praksis.....	9
3.2	Tiltak for å redusere legemiddelinteraksjoner.....	10
3.2.1	Hovedtiltak.....	11
3.2.2	Tilretteleggingstiltak.....	13
3.2.3	Sikkerhetstiltak.....	14
3.3	Indikatorer.....	15
4	Prosess, ledelse og organisering.....	17
4.1	Prosjektdeltagere.....	17
4.1.1	Prosjektgruppen.....	17
4.1.2	Øvrige deltagere.....	17
4.2	Gjennomføringsplan for prosjektet.....	17
4.2.1	Planlegging og korreksjon.....	18
4.2.2	Utførelse.....	18
4.2.3	Evaluering.....	19
4.3	Utfordringer knyttet til ledelse og organisering.....	19
4.4	Inkorporering av tiltak i daglig drift.....	20
5	Diskusjon og konklusjon.....	21
5.1	Kostnader ved gjennomføring av prosjektet.....	21
5.2	Nytteeffekt.....	21
5.3	Svakheter ved prosjektet.....	22
5.4	Konklusjon.....	22

6	Referanser	23
---	------------------	----

1 Tema og problemstilling

1.1 Bakgrunn

I 2011 sto over halvparten av alle personer over 65 år i Norge på mer enn fem legemidler samtidig [1]. Legemidler er en sentral del av behandlingen av mange sykdommer, og prevalensen av disse tilstandene øker med alderen. Polyfarmasi er definert som bruk av mer enn fire legemidler samtidig, og begrepet inkluderer dermed flertallet av pasienter i Norge over 65 år. Polyfarmasi kan hos noen pasienter være utrykk for overbehandling, men det er også et nødvendig behandlingsregime for mange pasienter med flere sykdommer [2]. Det er følgelig viktig å være klar over at polyfarmasi øker sjansen for legemiddelinteraksjoner.

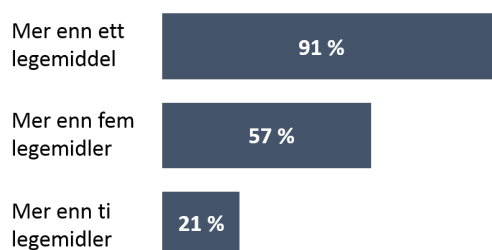


Fig 1. Andelen av personer over 65 år i Norge som står på mer enn ett, fem eller ti forskjellige legemidler samtidig i 2011 [1] .

En mulig definisjon av legemiddelinteraksjon er at to eller flere legemidler påvirker hverandre slik at effekten av de enkelte legemidler endres eller slik at nye effekter oppstår [3]. En synergistisk interaksjon oppstår når effekten av et eller flere legemidler øker når de blir gitt samtidig. Dersom legemiddeleffekten reduseres kalles dette en antagonistisk interaksjon. En mer utvidet definisjon inkluderer tilfeller der to medikamenter virker på samme endepunkt, f.eks. obstipasjon eller blodtrykk, uten at de interagerer farmakokinetisk eller –dynamisk (Olav Spigset, personlig meddelelse). En helt presis avgrensning av begrepet legemiddelinteraksjoner er likevel vanskelig ettersom det eksisterer gråsoner hvor det kan være uenighet om hva som skal defineres innenfor.

Eksempler på uønskede effekter som følge av legemiddelinteraksjoner er blødningsfare eller redusert effekt av blodplatehemmere [4]. Det er således viktig å avdekke uønskede legemiddelinteraksjoner hos pasienter som skrives ut fra sykehus fordi slike interaksjoner er assosiert med økt antall innleggelser [5]. En måte å avdekke og dermed unngå legemiddelinteraksjoner er bruk av elektroniske legemiddelinteraksjonsverktøy hvor brukeren legger inn pasientens medisiner og får svar på om og isåfall hvordan disse kan interagere med hverandre.

1.2 Kvalitetsutfordringer

Basert på samtaler med leger på ulike avdelinger og sykehus har vi inntrykk av at legemiddelinteraksjoner er et område som lett kan oversees, enten fordi den enkelte lege har for lite kunnskap om vanlige interaksjoner eller fordi han eller hun ikke er kjent med bruk av elektroniske interaksjonsverktøy. Det er videre et problem at hverdagen på de fleste sykehusavdelinger er svært travel og at interaksjonsanalyser kan oppleves tidkrevende. Samtidig har vi inntrykk av at det er enighet om at legemiddelinteraksjoner fører til økt sykkelighet og reinnleggelser. Det er således et gap mellom legers kunnskap og etablert praksis, og vi tror at arbeid med å redusere legemiddelinteraksjoner kan ha betydning for behandlingskvaliteten av sykehuspasienter.

1.3 Problemstilling

Vår gruppe har valgt å undersøke om rutinemessig bruk av interaksjonsverktøy og dokumentering av analyseresultatet i epikrisen kan være en god metode for å redusere uønskede legemiddelinteraksjoner hos geriatrike pasienter som skrives ut fra Lovisenberg Diakonale Sykehus (LDS). Vi har som ledd i dette undersøkt (a) kunnskapsgrunnlaget for bruk av slike verktøy, (b) hva som er dagens praksis ved geriatrik avdeling på LDS, (c) om rutinemessig bruk av interaksjonsverktøy kan tenkes å være effektivt på LDS, (d) hvordan en slik rutine eventuelt kan implementeres og (e) hvordan effekten av tiltaket kan måles. Årsaken til at vi har valgt pasienter innlagt på geriatrik avdeling er at de ofte skrives ut med et medikamentelt behandlingsregime som faller inn under definisjonen polyfarmasi. Det er dermed økt risiko for medikamentinteraksjoner i denne pasientgruppen.

2 Kunnskapsgrunnlag

2.1 Søkestrategi

Vår problemstilling omhandler hvordan bruk av elektroniske interaksjonsdatabaser kan redusere antall uønskede legemiddelinteraksjoner hos pasienter ved en geriatrisk avdeling. Vi har derfor forsøkt å finne litteratur som kan belyse i hvilken grad og på hvilken måte legemiddelinteraksjoner utgjør et problem, både generelt og i den geriatriske pasientgruppen spesielt. Ettersom legemiddelinteraksjoner kun utgjør en liten del av det langt bredere begrepet «adverse drug events» (ADE), så er det også tatt med litteratur som omhandler ADE. Litteratur som spesifikt ser på legemiddelinteraksjoner vektlegges mer, men siden det finnes langt mer litteratur på ADE enn interaksjoner isolert sett, må ADE derfor inkluderes for å få belyst flere problemstillinger. Videre har vi ønsket å se hvorvidt bruk av elektroniske screeningprogrammer for legemiddelinteraksjoner kan redusere antall legemiddelinteraksjoner/ADE.

Vi har utført søk i flere anerkjente databaser for medisinsk litteratur; PubMed, Cochrane Library og Google Scholar. Søket ble organisert etter følgende PICO-skjema:

(P) Population/Problem	«drug interactions», «drug interaction», «adverse drug reaction», «adverse drug event», «geriatric patients», «elderly patients»
(I) Intervention	«drug interaction programs», «drug interaction screening», «computer», «electronic screening»
(C) Control	Ingen
(O) Outcome	«discharge», «admission», «mortality», «morbidity»

Søkeresultatet ble skjønnsmessig vurdert utfra relevans for problemstilling, så det kan ikke utelukkes at enkelte artikler som er relevante ikke har blitt inkludert. Noen få artikler ble ikke funnet gjennom søk, men fordi de var referanselitteratur i andre artikler. Artikkene er primært vurdert etter størrelse på pasientpopulasjon, relevant problemstilling, metoden brukt i studien og hvorvidt studien har relevante endepunkter. Systematiske oversikter og studier utført i Norge er spesielt vektlagt. Mindre relevante vurderinger omhandler hvilket tidsskrift studien er publisert, antall siteringer og hvilket år den ble publisert.

Vi har også forsøkt å finne litteratur som belyser norske forhold, da det kan være variasjoner mellom land. Vi søkte derfor på ordet «legemiddelinteraksjoner» i databasen for Tidsskriftet for den norske legeforening og i Google.

Avsnittet om interaksjoner.no er basert på samtale med Olav Spigset, professor i klinisk farmakologi ved NTNU.

2.2 Relevante studier

Interaksjoner mellom legemidler er vanlig forekommende blant norske pasienter, både på sykehus, på sykehjem og i hjemmesykepleien. En studie utført av Søråas og kolleger påviste relevante interaksjoner hos nesten halvparten av pasientene i et større pasientmateriale, men kun 1.2 % hadde interaksjoner klassifisert som «må ikke kombineres». De aller fleste interaksjonene ble klassifisert som «ta forholdsregler» [4]. Tilsvarende tall rapporteres fra andre norske studier, hvor det påvises interaksjoner hos svært mange pasienter [6-8], men hvor kun et lite mindretall har alvorlige interaksjoner [9]. Tall fra Sveits viser at antall pasienter som skrives ut fra sykehus med legemiddelinteraksjoner er tilsvarende som i Norge (62.5 %), men bare 2 % hadde alvorlige interaksjoner. En annen studie fra Sveits finner en høyere frekvens av alvorlige interaksjoner (25 %) [10], men en sannsynlig forklaring er at kategoriseringen av interaksjonene er ulik mellom studiene. Den samme studien finner at antall legemiddelinteraksjoner øker etter en innleggelse på sykehus, mens en studie fra Vonbach og kolleger viser at de fleste legemiddelinteraksjonene oppstår som følge av ny behandling igangsatt på sykehus [11], selv om det i denne studien ikke var flere legemiddelinteraksjoner ved utskrivelse.

I engelskspråklig litteratur brukes primært begrepet «adverse drug event» (ADE), som er et bredere begrep som også rommer andre aspekter ved uheldig legemiddelhåndtering, som overdosering, underdosering og feilmedisinering [12, 13]. Det er estimert at legemiddelinteraksjoner utgjør 6-16 % av det totale antall ADE [12, 14], slik at forsiktighet bør utøves før man ekstrapolerer funn fra studier på ADE til å gjelde rene interaksjoner. De norske studiene på legemiddelinteraksjoner var rent deskriptive studier og så ikke på hvorvidt legemiddelinteraksjoner påvirker endepunkter som mortalitet, morbiditet eller sykehusinnleggelser. Derimot er det flere engelskspråklige studier som understreker omfanget av ADE og hvordan dette påvirker endepunkter. I en stor prospektiv studie fra England hvor

mer enn 18000 innleggelser ble analysert, fant forfatterene at 6.5 % av alle innleggelser skyldtes ADE, og at dette var fatalt i 2 % av tilfellene, hvilket innebærer at mer enn 5000 dødsfall i året i England kan tilskrives ADE [14]. En annen studie finner at 10 % av innleggelser hos eldre på medisinsk avdeling skyldtes ADE [15], og det er sannsynlig at den økte forekomsten av ADE-relaterte innleggelser i denne studien skyldes en eldre studiepopulasjon. Når det gjelder mortalitet, er diskrepansen stor mellom rapporterte og estimerte tall. Mens rapporterte ADE-relaterte dødsfall i USA i løpet av en 8-års periode begrenser seg til rundt 8000 [16], så er det i et review estimert over 100000 årlige dødsfall, hvilket i så fall plasserer ADE som en av de ledende dødsårsaker i USA [17].

Selv om litteraturen på ADE er mer omfattende sammenlignet med legemiddelinteraksjoner, så finnes det enkelte studier som ser spesifikt på interaksjoner. Data fra en enkeltstudie med 18000 pasienter og et litteraturreview indikerer at legemiddelinteraksjoner forårsaker 0.5-1.0 % av alle sykehusinnleggelser [14, 18], og pasienter som bruker legemidler som interagerer har flere innleggelser enn pasienter som bruker tilsvarende medikamenter [5]. Antall innleggelser som skyldes interaksjoner er vesentlig høyere (4.5 %) hos geriatiske pasienter enn hos andre grupper [18].

Litteraturen viser at omfanget av ADE og legemiddelinteraksjoner er stort, og at bruk av legemidler fører til mer innleggelser på sykehus og økt mortalitet. Et viktig spørsmål blir dermed om ADE og legemiddelinteraksjoner er unngåelige og i hvilken grad dette kan reduseres. Estimater viser at ADE helt eller delvis kan unngås i 18-70 % av tilfellene [14, 19-22], med flere studier som rapporterer tall over 50 % [14, 19, 20]. Det antas som sannsynlig at legemiddelinteraksjoner også i stor grad er unngåelige, grunnet at farmakologien til medikamentene er kjent og tilgjengeligheten på interaksjonsdatabaser [14].

Det er derfor viktig å forsøke å redusere antall pasienter med legemiddelinteraksjoner og utviklingen av interaksjonsdatabaser har gjort det mulig å automatisere denne prosessen. I en studie ble et computer-basert screeningprogram brukt for å identifisere ADE, og hele 44 % av de klinisk relevante ADE som ble identifisert hadde ikke blitt oppdaget av ansvarlige leger [23]. En annen studie viste at implementering av elektronisk screening av legemiddelinteraksjoner etterfulgt av farmasøytisk vurdering av klinisk relevans reduserte antall klinisk relevante interaksjoner med 31 % (fra 21.3 til 14.7 per 10000 legemiddelforordninger). Forfatterne påpeker imidlertid faren for «alert fatigue», da kun 19 %

av interaksjonene som ble identifisert av den elektroniske screeningen ble vurdert som klinisk signifikant av farmasøyt [24].

«Alert fatigue», dvs. at det blir for mange varsler om lite relevante interaksjoner slik at mottaker begynner å ignorere varslene, er også påpekt av andre [8, 25]. I en norsk studie identifiserte en interaksjonsscreening (ved bruk av DRUID, forløper til interaksjoner.no) potensielle interaksjoner hos 66 %, mens en vurdering av leger og farmasøyer fant klinisk signifikante interaksjoner bare hos 9 %. Et særlig viktig funn er at klassifiseringen gitt av DRUID korrelerte dårlig med den kliniske vurderingen av interaksjonens betydning [8]. Ulike studier har utført vurderinger av forskjellige elektroniske interaksjonsdatabaser, og det er svært varierende sensitivitet og spesifisitet på de ulike databasene, hvilket indikerer at interaksjonsdatabaser kun bør brukes som et hjelpemiddel for en klinisk vurdering [25-28].

2.3 Nasjonale retningslinjer

Viktigheten av legemiddelgjennomgang understrekes både i norske og utenlandske retningslinjer [29, 30]. I «veileder for legemiddelgjennomganger» utgitt av Helsedirektoratet står det at en forsvarlig legemiddelgjennomgang bør gjennomføres hver gang pasienter får ny diagnose, ny behandling eller skrives ut fra sykehus. Denne gjennomgangen bør utføres av lege alene eller i tverrfaglig team hvor legen deltar. Det understrekes også behovet for at legemiddelgjennomganger dokumenteres i pasientens journal eller epikrise [30].

2.4 Interaksjoner.no

Dette avsnittet er basert på samtale med Olav Spigset, professor i klinisk farmakologi ved NTNU.

Interaksjonsdatabasen interaksjoner.no er basert på data for legemiddelinteraksjoner fra FEST fra legemiddelverket. Interaksjonene her klassifiseres i tre kategorier: 1) Bør ikke kombineres, 2) Ta forholdsregler og 3) Akademisk interesse. Det er særlig de første to kategoriene som er av klinisk betydning. Legemidler i kategori bør helst ikke kombineres, men i særskilte tilfeller kan det likevel være aktuelt. Et eksempel på en legemiddelinteraksjon i denne kategorien er warfarin og ulike NSAIDs, som kan gi økt blødningsfare.

Kategorien «ta forholdsregler» inneholder legemiddelinteraksjoner som kan ha betydning hos enkelte pasienter. Hvilke pasienter dette gjelder kan være umulig å dedusere seg fram til, og det vil ofte kreve en individuell klinisk vurdering for å finne ut om interaksjonen er klinisk relevant. Et eksempel er bruk av citalopram og metoprolol som gjennomsnittlig vil doble serumkonsentrasjon av metoprolol, men den interindividuelle variasjonen er stor.

3 Dagens praksis, tiltak og indikator

3.1 Vurdering av dagens praksis

Informasjon om dagens praksis er i sin helhet basert på intervju med seksjonsoverlege Renate Pettersen. Geriatrik avdeling på Lovisenberg har 14 senger til rådighet med fire slagsenger og ti senger til geriatrike pasienter. Sengene deles ved behov med hjerteposten. Morgenmøtet avholdes kl. 08:00 alle ukedager og er felles for alle medisinske avdelinger. Internundervisning gjøres enkelte dager etter morgenmøtet, men også i lunsjmøter.

I følge Dr. Pettersen har geriatrik avdeling ved LDS et sterkt fokus på å unngå uheldige legemiddelinteraksjoner. Avdelingen bruker farmasøytter for å vurdere legemiddelinteraksjoner hos inneliggende pasienter. Farmasøytene kommer på avdelingen minst én gang per uke og benytter elektroniske interaksjonsverktøy for å vurdere interaksjoner. Dersom slike interaksjoner identifiseres, dokumenteres det i et journalnotat sammen med eventuelle anbefalinger til alternativ medikasjon. Farmasøyten er også behjelpelig med innhenting av oppdatert medisinliste til hver enkelt pasient. Behandlende lege vurderer råd fra klinisk farmasøyt og gjør avveininger i forhold til om interaksjonen kan unngås.

For å vurdere dagens praksis har vi laget et fiskebensdiagram [31] som viser ulike årsaksfaktorer som kan bidra til at pasienter blir skrevet ut med legemiddelinteraksjoner ved geriatrik avdeling på LDS. Travle arbeidsdager er en miljøfaktor som går igjen på mange sykehus, og dette kan være en faktor til at pasienter blir skrevet ut med uønskede legemiddelinteraksjoner, men det er vanskelig å se umiddelbare eller realistiske løsninger på dette problemet. Lite fokus på legemiddelgjennomgang og lite kunnskap om legemiddelinteraksjoner hos leger er en tenkelig årsaksfaktor som kan føre til at legene ikke tar hensyn til råd fra farmasøyt og likevel skriver ut pasienter med legemiddelinteraksjoner som burde ha vært unngått. Dette kan kanskje delvis korrigeres ved internundervisning om interaksjoner og viktigheten av legemiddelgjennomgang. At farmasøytene er for få dager på avdelingen vil kunne føre til at ikke alle pasienter får gjennomgått en interaksjonsanalyse under sitt sykehusopphold. Da de fleste pasienter har liggetid under én uke ville det helt klart vært fordelaktig om farmasøytene kom oftere enn én gang per uke eller var tilgjengelig for telefonkontakt ved behov. Det kan noen ganger være vanskelig å tolke betydningen av en

interaksjon ved bruk av ulike interaksjonsverktøy. Dette kan kanskje bedres med mer tverrfaglig internundervisning eller møter om interaksjoner med tilstedeværelse av leger og farmasøyter. Denne sistnevnte årsaksfaktoren må også korrigeres og oppfølges utenfor sykehuset.

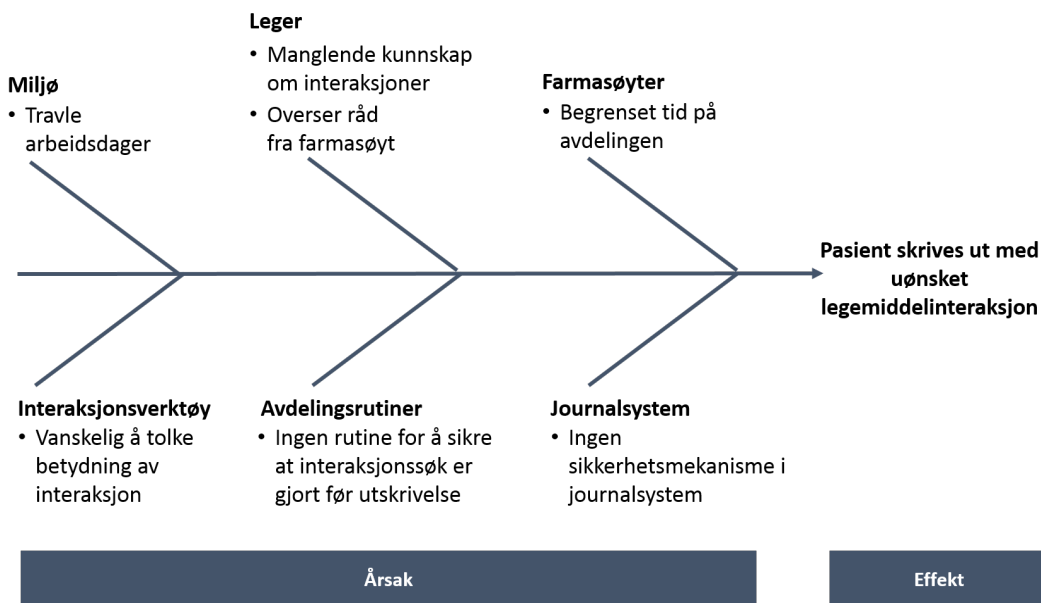


Fig 2. Fiskebensdiagram som viser mulige årsaker til at pasienter skrives ut med uønskede medikamentinteraksjoner ved geriatrik avdeling ved Lovisenberg Diakonale Sykehus

Helsedirektoratet kommer i sin «veileder om legemiddelgjennomganger» med en klar anbefaling om at det gjennomføres en legemiddelgjennomgang av en pasients legemidler ved utskrivelse fra sykehus. Per nå er det ingen klare rutiner på avdelingen som sier at dette skal gjøres. Vi ønsker å presentere ulike tiltak som kan implementeres på avdelingen som kan bidra til en reduksjon i antall pasienter som skrives ut med uønskede legemiddelinteraksjoner.

3.2 Tiltak for å redusere legemiddelinteraksjoner

Vi vil foreslå flere ulike tiltak, som vi har valgt å dele inn i *hovedtiltak*, de tiltakene som er sentrale for å nå målsetningen; *tilretteleggingstiltak*, som skal gjøre det enklere å gjennomføre hovedtiltakene; og *sikkerhetstiltak*, som skal sikre at hovedtiltakene ikke blir glemt. Tiltakene er summert tabellen under.

Kategori	Beskrivelse	Hvem utfører?
Hovedtiltak	Rutinemessig vurdering av pasientens legemiddelliste med elektronisk interaksjonsverktøy og dokumentering av at interaksjonsvurdering er gjennomført i epikrisen	Farmasøyt (eller lege) gjennomfører interaksjonsanalysen. Legen dokumenterer interaksjonsvurdering i epikrisen
Tilretteleggings-tiltak	Undervisning på morgenmøte	Prosjektgruppen
	Endre epikrisemal	Sykehusets kvalitetsansvarlig
Sikkerhetstiltak	Pop-up vindu i DIPS med spørsmål om interaksjonsvurdering er gjort når epikrisen godkjennes	DIPS i samarbeid med sykehusets kvalitetsansvarlig
	Gul lapp til epikriseskrivende lege dersom interaksjonsvurdering ikke er gjennomført og dokumentert	Overlege som godkjenner epikrisen

3.2.1 Hovedtiltak

Våre hovedtiltak er at det innføres rutinemessig interaksjonsvurdering med elektronisk interaksjonsverktøy av legemiddellistene til alle pasienter under innleggelsen, og at resultatet av denne dokumenteres i pasientens epikrise ved utskrivning.

Vurderingen av legemiddellisten med tanke på interaksjoner gjøres med utgangspunkt i databasen interaksjoner.no. Hele legemiddellisten vil kunne kopieres over i søkefeltet, slik at selve søket gjøres raskt og enkelt. Dette gir imidlertid bare et utgangspunkt for videre vurdering av hvilke legemidler den enkelte pasient bør stå på. Denne vurderingen kan være kompleks og av og til tidkrevende. Noen av interaksjonene det gjøres oppmerksom på vil ikke anses som klinisk relevante. Andre ganger vil det, på bakgrunn av en samlet vurdering av den enkelte pasients kliniske tilstand, komorbiditet, og risiko for ulike utfall, være riktig å beholde to legemidler som interagerer på en potensielt alvorlig måte. Bruk av kliniske farmasøyters spesialistkunnskap i dette arbeidet ansees å være en absolutt fordel, og avdelingen bør ideelt sett ha farmasøyt tilstede hver dag. En arbeidsdeling mellom klinisk farmasøyt og lege vil kunne sikre faglig kompetente råd vedrørende legemiddelinteraksjoner, samtidig som det gjør at krav om rutinemessig interaksjonsanalyse ikke medfører noen ekstra arbeidsbelastning for utskrivende lege, som gjerne allerede har en svært mange arbeidsoppgaver.

Legen, som har det medisinske ansvaret for pasientens behandlingsopplegg, vil selvsagt måtte gjøre en endelig vurdering av hvilke medisiner pasienten skal skrives ut med, men denne vurderingen vil antakelig bli både mindre tidkrevende og av større faglig kvalitet dersom den tar utgangspunkt i farmasøytens notat. I de tilfellene der farmasøyten ikke har vurdert pasientens medisinliste før utskriving, vil legen altså måtte gjennomføre en fullstendig interaksjonsanalyse. Vi oppfordrer derfor sykehuset til å øke farmasøytdekningen på avdelingen. Rutinemessig bruk av interaksjonsverktøyet interaksjoner.no vil da kunne bidra til å forenkle vurderingen og gjøre den mindre tidkrevende.

Årsakene til at vi mener det er viktig å ha rutiner for vurdering av pasientenes legemiddellister med tanke på interaksjoner er beskrevet i introduksjonen og i kapittelet om kunnskapsgrunnlaget. Dokumentasjon er et viktig tiltak for å sikre at det faktisk blir utført en legemiddelgjennomgang mens pasienten er innlagt. Det er også viktig for å sikre god informasjonsutveksling mellom sykehus og fastlege, og for å forhindre misforståelser om at sykehuslegen har gått faglig god for de legemiddelinteraksjoner som måtte være på pasientens legemiddelliste, dersom dette ikke er tilfelle. Avdelingen har allerede en ordning der klinisk farmasøyt er tilstede og går gjennom alle inneliggende pasienters legemiddellister én dag i uken. Vi mener vårt tiltak er et viktig supplement til dette, fordi mange pasienter har kort liggetid, og ikke vil omfattes av det eksisterende tilbudet.

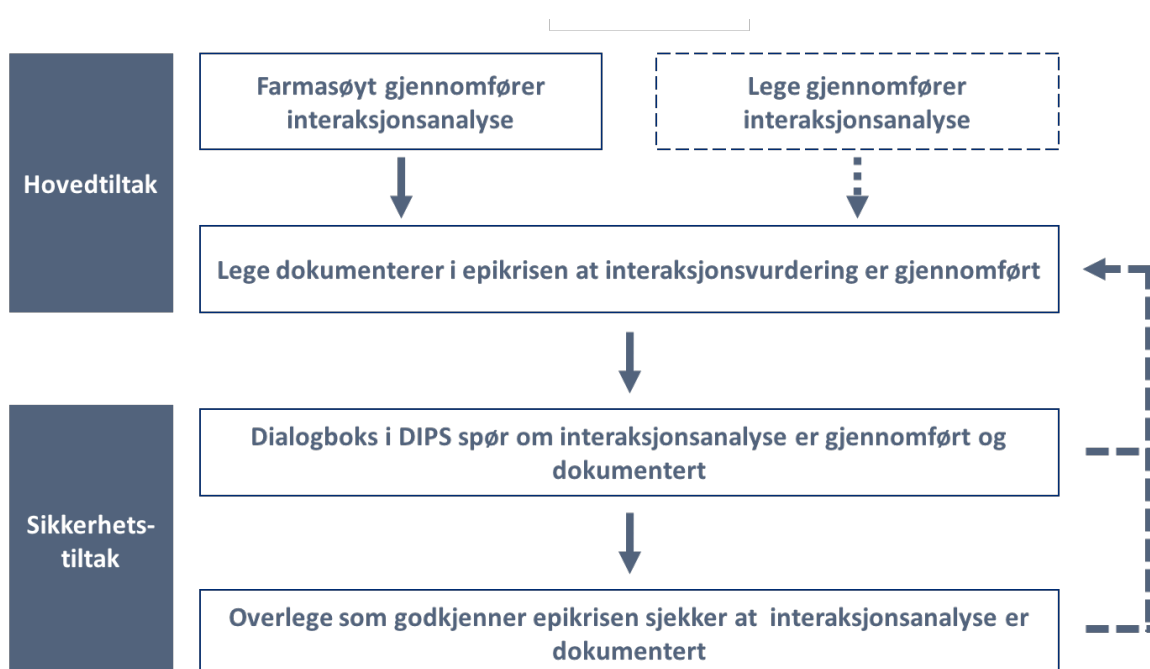


Fig 3 Flvtskiema som illustrerer hovedtiltak og sikkerhetstiltak

3.2.2 Tilretteleggingstiltak

Morgenmøtet fungerer som et faglig samlingspunkt for avdelingen, og det er naturlig å ta utgangspunkt i dette forumet når en kvalitetsforbedringsprosess som involverer legenes arbeidsrutiner skal igangsettes. Vi foreslår å ha legemiddelinteraksjoner og informasjon om prosjektet som tema hele den første uken, for å markere at dette er noe en ønsker å sette fokus på og forhåpentligvis skape et felles engasjement for prosjektet. Samtidig vil en kunne formidle mye informasjon om temaet, både rent faglig, og praktisk om hvordan en ønsker at prosjektet skal gjennomføres.

Vi foreslår videre å fortsette med jevnlig fokus på legemiddelinteraksjoner på morgenmøtene i løpet av de 14 ukene hvor prosjektet skal gjennomføres, vil en kunne sikre at engasjement og støtte til prosjektet holdes oppe, samt gi legene en mulighet til å komme med tilbakemeldinger. Lederne av prosjektet vil kunne vurdere, på bakgrunn av tilbakemeldingene, om det er nødvendig å gjøre tilpasninger av prosjektet underveis. I tillegg vil disse møtene kunne brukes til å heve kunnskapsnivået om interaksjoner på avdelingen. Fremlegging av data fra punktmålingene, som en vil gjøre underveis, vil også kunne fungere som motivasjonsfaktor underveis i prosjektet.

For å forenkle innføringen av den nye rutinen, vil en del av prosjektet være å endre den elektroniske epikrisemalen, slik at det blir lagt til en linje om vurdering av legemiddelinteraksjoner. Dette vil både fungere som en påminnelse og lette arbeidet for legen som skal skrive epikrisen, da det i mange tilfeller ikke vil være nødvendig å skrive noe mer enn det som står i malen. I tilfeller der det forekommer interaksjoner mellom legemidler som en har vurdert at en likevel ønsker å beholde, må det kort noteres hva som er bakgrunnen for denne vurderingen.

Vi mener at undervisning vil kunne bidra både til å heve kunnskapsnivået om temaet interaksjoner og som en motiverende og samlende faktor. Da avdelingen allerede har opplegg for undervisning på morgenmøter, vil det ikke være veldig ressurskrevende å organisere dette. Undervisningene kan gjerne holdes av leger ved avdelingen, som altså også ellers ville ha forberedt undervisning om andre temaer. Man kan eventuelt velge å trekke inn eksterne for å holde enkelte av foredragene.

Tilpassing av elektronisk epikrisemal er lett å gjennomføre og vil kunne lette arbeidet med å skrive epikrisen, samt fungere som en påminnelse om å gjennomføre vurdering av legemiddelinteraksjoner. Dette er altså et svært lite ressurskrevende tiltak, som en kan forvente vil ha en viss effekt.

3.2.3 Sikkerhetstiltak

Som en ekstra sikring, vil vi også anbefale en tilpassing av DIPS, slik at det ved elektronisk godkjenning av epikrisen, vil komme frem et ”pop-up vindu”, der epikriseskrivende lege bes krysse av på hvorvidt vurdering av legemiddelliste er gjennomført. Dette vil fungere som en ekstra påminnelse for legen, som da fortsatt vil ha mulighet til å gjennomføre interaksjonsanalyse før epikrisen blir sendt til overlege for siste godkjenning. Overlegen som skal godkjenne epikrisen har ansvaret for å se at det er dokumentert at legemiddellisten er vurdert med tanke på interaksjoner, og vil kunne sende ”gul lapp” til epikriseskrivende lege dersom slik dokumentasjon mangler, med krav om at mangelen rettes opp i før epikrisen blir godkjent for utsending.

Den såkalte ”sveitserostmodellen” utviklet av James Reason [32], er en modell for hvordan en kan organisere menneskelige systemer for å minimere risikoen for at det skal skje alvorlige feil. Flere nivåer av sikkerhetstiltak utgjør samlet sett en større grad av sikkerhet, fordi en feil begått på ett nivå med stor sannsynlighet vil fanges opp på et annet nivå i systemet. Bildet Reason bruker på dette er at når flere skiver med sveitserost plasseres etter hverandre, vil sjansen for at noe kan passere uhindret gjennom hullene i osteskivene minimeres.

Påminnelsen ved pop-up vindu i DIPS og overlegens ansvar for å se at interaksjonsvurdering er gjort, er ment å fange opp de tilfellene der interaksjonsvurdering ikke har blitt gjennomført. Vi mener at disse ”nivåene av sikkerhet” samlet kan føre til at andelen pasienter som skrives ut uten at det gjennomføres en vurdering av legemiddelliste, vil kunne reduseres.

Disse tiltakene baserer seg på den allerede eksisterende arbeidfordelingen og ”gangen” i produksjonen av en epikrise, og vil, slik vi vurderer det, ikke medføre noen stor ekstra arbeidsbelastning. Gitt at legene på avdelingen slutter opp om tiltakene, antar vi at det vil være få epikriser som slipper forbi overlegens godkjenning uten at interaksjonsanalyse er dokumentert.

3.3 Indikatorer

Vi har valgt følgende to prosessindikatorer for å måle eventuell effekt av tiltakene prosjektet består av:

- 1) andel pasienter som skrives ut der legemiddellisten er vurdert med tanke på interaksjoner
- 2) andel pasienter som skrives ut med alvorlige legemiddelinteraksjoner på legemiddellisten

Indikator 1) og 2) er prosessindikatorer og måler altså hvorvidt en konkret handling ble utført i løpet av innleggelsen. Grunnen til at vi mener at det er riktig å skille mellom de to, er at det vil være en del tilfeller der behandlende lege, etter en samlet vurdering, kommer frem til at det er riktig å fortsette behandlingen med legemidler selv om de interagerer på en uheldig måte, eventuelt at legemiddelinteraksjonen ikke vurderes som klinisk relevant. En kan også tenke seg tilfeller der det har blitt gjennomført vurdering av interaksjoner, men der potensielt alvorlige og uønskede interaksjoner ikke blir fanget opp. Verken 1) eller 2) vil alene kunne fungere som gode mål på om målsettingen vår er oppnådd, og det er derfor viktig å ha med begge to som indikatorer, og å tolke resultatene fra disse to samlet. Samlet vil prosessindikatorerne kunne gi relevant informasjon, fordi målsettingen med prosjektet nettopp er at alle pasienter skal ha fått sine medikamentlister vurdert i løpet av innleggelsen, og at hyppigheten av alvorlige, uønskede interaksjoner skal gå ned.

Begge disse indikatorene er målbare. Indikator 1) kan måles ved å gå gjennom alle epikriser fra et gitt tidsrom og se på hvorvidt det er dokumentert at interaksjonsanalyse er gjennomført. En må selvsagt ta høyde for at dette er oppgitt i epikrisen, uten at slik vurdering faktisk er gjennomført, og motsatt, at det i noen tilfeller vil være gjennomført interaksjonsanalyse uten at det har blitt dokumentert. Dette er et problem ved journalføring generelt, og det er den enkelte leges ansvar at interaksjonsanalysen bare journalføres dersom denne faktisk er gjennomført. I tillegg kan sikkerhetstiltakene vi foreslår redusere risikoen for at dokumentasjon i epikrise blir glemt. Siden dette ikke gjøres i dag, vil ikke baselinemålinger være hensiktsmessig.

Tilsvarende for indikator 2), vil en kunne gå i gjennom alle epikriser fra en visst tidsrom, gjøre interaksjonsanalyse på bakgrunn av legemiddellistene og deretter notere forekomst av

alvorlige legemiddelinteraksjoner. Her anbefaler vi at det i forkant av prosjektet gjøres baselineanalyse på et representativt utvalg epikriser.

4 **Prosess, ledelse og organisering**

4.1 **Prosjektdeltagere**

4.1.1 **Prosjektgruppen**

Prosjektet vil gjennomføres av en prosjektgruppe bestående av avdelingsoverlegen, undervisningsansvarlig på morgenmøtene og en representant for LiS-legene. Lovisenberg sykehus har en kvalitetsrådgiver som er ansvarlig for kvalitetsarbeid på sykehuset, Ellen Alvin, og man ville også involvert henne i dannelsen av prosjektgruppen og planleggingen av prosjektet dersom dette skulle gjennomføres i praksis.

4.1.2 **Øvrige deltagere**

Alle LiS-leger og overleger som skriver og godkjenner epikrisene vil være deltagere i prosjektet. Det er helt sentralt at disse involveres for å sikre at det gjennomføres rutinemessig interaksjonskontroll av alle legemiddellister samt dokumentering av at dette. Videre er det viktig at farmasøytene, som i de fleste tilfeller vil gjennomføre interaksjonsanalysene, informeres og involveres i prosjektet.

4.2 **Gjennomføringsplan for prosjektet**

Gjennomføringsplanen for prosjektet er skissert i figur 4. Prosjektet vil vare i totalt 14 uker og baserer seg på PUKK-prinsippet. PUKK er et akronym for planlegg, utfør, kontroller og korrigér og beskriver hovedpunkter i en forbedringssyklus. Vårt prosjekt inneholder to forbedringssykluser, men det kan tenkes at flere sykluser er nødvendig for å oppnå tilfredsstillende indikatorresultater.

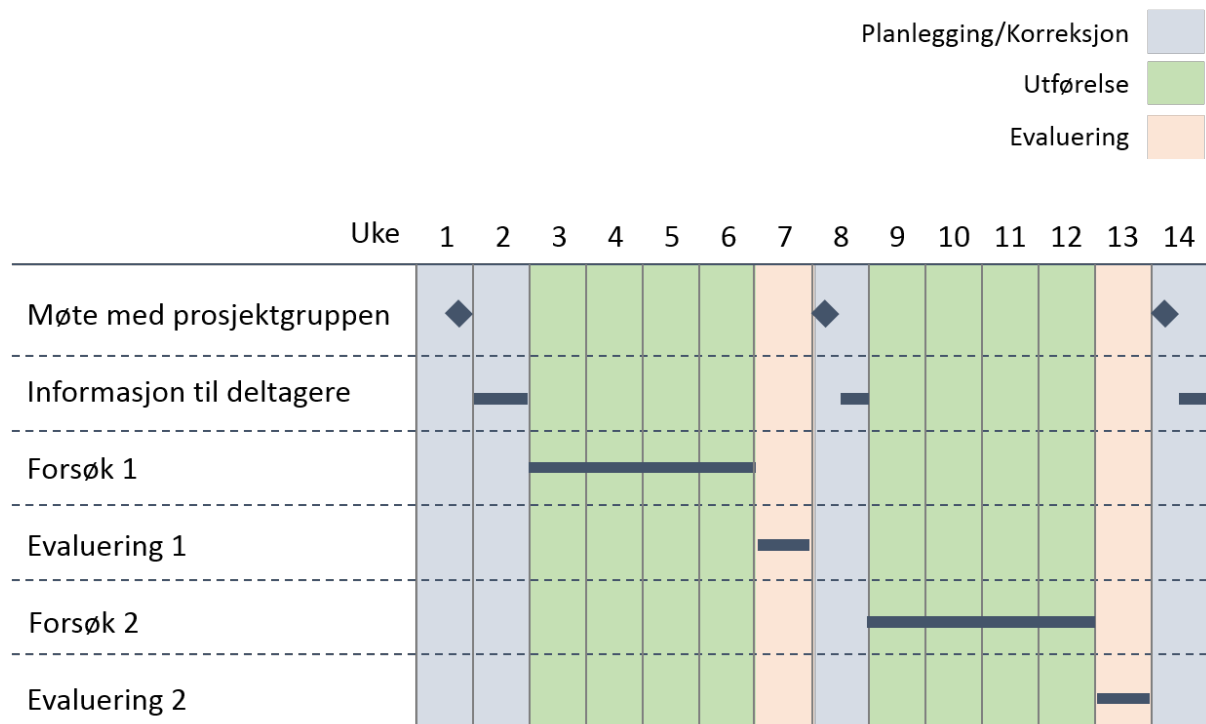


Fig 4. Forslag til tidsplan for prosjektet. De forskjellige prosjektfasene er markert med ulike farger. Antall forsøksperioder bestemmes av evalueringene underveis, og av effekten av tiltakene.

4.2.1 P

lanlegging og korreksjon

I begynnelsen av prosjektet planlegger vi et oppstartsmøte med prosjektgruppen. I tråd med modellen for kvalitetsforbedring utformet av Langley & Nolan [33], er det viktig at alle enes om (a) hva som er målet med prosjektet, (b) når en endring er en forbedring og (c) hvilke endringer kan iverksettes for å skape forbedringer. Disse spørsmålene er adressert i tidligere deler av oppgaven og vil ikke bli gjengitt her. Videre må det planlegges hvordan og når informasjonen til prosjektets øvrige deltagere skal gis.

4.2.2 Utførelse

I utførelsesfasene av prosjektet legger vi opp til at alle prosjektets deltagere utfører hovedtiltaket med å gjennomføre rutinemessige legemiddelinteraksjonsanalyser med påfølgende dokumentasjon i pasientepikrisen. Medlemmer av prosjektgruppen bør minne øvrige deltagere om prosjektet på morgenmøtene i denne fasen. For å danne tilstrekkelig grunnlag for en påfølgende vurdering og korreksjon varer hver av disse fasene i fire uker.

4.2.3 Evaluering

I evalueringsperiodene vil prosjektgruppen retrospektivt gå igjennom pasientepikrisene for å finne andelen med dokumentert legemiddelgjennomgang. Dette er prosjektets prosessindikator og vil gi nyttig innsikt i om prosjektet har vært vellykket. Resultatet må diskuteres på et prosjektgruppemøte og eventuelle nye tiltak for å forbedre oppslutning rundt prosjektet må diskuteres. Det er deretter viktig at resultatene og videre tiltak kommuniseres til øvrige deltagere av prosjektet.

4.3 utfordringer knyttet til ledelse og organisering

I forbindelse med innføring av nye rutiner er det rimelig å forvente noe motstand. Vi tror det er flere årsaker til at vårt prosjekt kan møte motstand hos øvrige prosjektdeltagere. Vi har i denne delen valgt å fokusere på følgende argumenter:

1. Det er et stadig økende krav til dokumentasjon i helsevesenet, og mange mener dette stjeler tid fra tiltak som i mer direkte grad kommer pasienter til gode
2. Interaksjonsanalyser vil være nok en tidstyv for leger og resultatene er vanskelige å oversette til klinisk betydning for pasienten
3. Enkelte vil tenke at tiltaket er unødvendig og at fokuset på legemiddelinteraksjoner allerede er godt nok

Vi tror det er viktig at prosjektgruppen er forberedt på de overnevnte synspunkter i forkant av at øvrige prosjektdeltagere introduseres for prosjektet. Det kan også være fornuftig at disse presenteres når prosjektet introduseres og at prosjektgruppen argumenterer mot disse.

Følgende poenger taler mot de overnevnte påstander:

1. Dokumentasjonen gjøres i medikamentdelen av epikrisen og forventes å være kort og konsis. Følgelig vil ikke dokumentasjonskravet øke i vesentlig grad.
2. Prosjektgruppen vil legge til rette for at farmasøytene (som gjør de fleste interaksjonsanalyser idag) rutinemessig gjennomfører disse. Det vil følgelig ikke belaste legene i stor grad. Videre er det viktig å være klar over at legemiddelinteraksjoner kan føre til morbiditet og reinnleggelser som i det lange løp vil føre til merarbeid for legene. Resultatene av interaksjonsanalysene vil i blant være

vanskelige å tolke, men interaksjonsverktøyene er i stadig utvikling og dette problemet forventes å bli mindre med tiden.

3. Legemiddelinteraksjoner kan føre til økt morbiditet, reinnleggelser og mortalitet. Legemiddelinteraksjonsverktøy og dokumentasjon av at disse er benyttet gjøres ikke rutinemessig idag selv om dette er anbefalt i nasjonale retningslinjer.

4.4 Inkorporering av tiltak i daglig drift

I slutten av prosjektet vil prosjektgruppen evaluere den siste prosjektsyklusen og kommunisere resultatet til øvrige deltagere. Dersom tiltaket vurderes som virkningsfullt, kan det inkorporeres i daglig drift. I motsatt fall kan man vurdere nye prosjektsykluser med korreksjoner som kan forbedre oppslutningen. Dersom man ikke finner prosjektet virkningsfullt og nye korreksjoner ikke identifiseres, bør man avslutte prosjektet uten å inkorporere tiltaket i daglig drift.

5 Diskusjon og konklusjon

For å vurdere om prosjektet bør gjennomføres har vi nedenfor diskutert kostnader og forsøkt å veie disse opp mot nytte av prosjektet. I en tradisjonell nytte-kostnadsanalyse regnes nytten ved tiltaket i kroner og øre, men dette er kun delvis mulig i dette tilfellet. For eksempel vil man kunne regne på verdien av at man unngår reinnleggelser og allmennlegebesøk, men verdien av unngått sykkelighet og død er faktorer som det er vanskeligere å sette en spesifikk verdi på.

5.1 Kostnader ved gjennomføring av prosjektet

Rutinemessig gjennomgang av alle legemiddellister til pasienter som skrives ut vil kreve økt farmasøytdekning på avdelingen. Dette vil antakelig medføre at sykehuset må ansette flere farmasøyter, og er således den dyreste delen av dette prosjektet. Samtidig bør man også se på måter å effektivisere farmasøytens arbeid på. Vi vurderer det som svært viktig at farmasøytdekningen økes slik at ikke legene må ta belastningen med å gjøre interaksjonsanalysene.

Prosjektet vil føre til en minimal økning i legearbeid ved at legene må dokumentere i epikrisen at pasientens legemiddelliste er gjennomgått med tanke på interaksjoner. Dersom det ikke finnes noen interaksjoner vil dette kun utgjøre en linje i epikrisen og følgelig minimalt arbeid for legen. Dersom det finnes interaksjoner må legen ta stilling til farmasøytens vurdering av denne, hva slags betydning det har for pasienten og om listen eventuelt må endres. Dette resonnementet må dokumenteres kortfattet i epikrisen, og vil medføre noe økt tidsbruk i forbindelse med at pasienten blir utskrevet.

Leger, farmasøyter og kvalitetsansvarlig som inngår i prosjektgruppen vil bruke tid på planlegging, undervisning på morgenmøter, evaluering og korrigerende tiltak. Disse personene vil måtte løses fra noen av sine daglige oppgaver i forbindelse med prosjektets varighet og dette vil således også utgjøre en kostnad.

5.2 Nytteeffekt

Dersom prosjektet gjennomføres vil sykehuset være i stand til å følge de nasjonale retningslinjene om å dokumentere legemiddelgjennomgang i epikrisen. Dette vil kunne gi nytte på flere måter. En nedgang i legemiddelinteraksjoner vil kunne føre til færre reinnleggelser. Reinnleggelser er spesielt hyppige for eldre, og utgjør en betydelig kostnad for helsevesenet.

Videre vil det å unngå interaksjoner kunne bety mye for pasienter og deres pårørende i form av redusert morbiditet og mortalitet. Det kan imidlertid være vanskelig å måle effekten av dette fordi årsaksforholdene ofte er multifaktorielle.

5.3 Svakheter ved prosjektet

En klar svakhet ved prosjektet er at resultatene av interaksjonsanalysene noen ganger kan være vanskelig å oversette til klinisk betydning for den enkelte pasient. Vårt foreslåtte tiltak med rutinemessig legemiddelanalyse og dokumentering av dette vil i slike tilfeller ikke alltid føre til målet. Selv om dette vil kunne begrense nytten av tiltaket, tror vi fortsatt slike tilfeller er i mindretall. Videre er interaksjonsdatabasene i stadig forbedring, og vi tror følgelig at problemet vil bli mindre i fremtiden.

En annen svakhet ved prosjektet er at det ikke foreligger en resultatindikator. Vi vurderte å se på antall reinnleggelser grunnet legemiddelinteraksjoner, men kom frem til at det ville være svært vanskelig å identifisere reinnleggelser hvor legemiddelinteraksjoner var hovedårsak.

5.4 Konklusjon

Vi vurderer at prosjektet er verdt å gjennomføre fordi man med en relativt lav kostnad kan gjennomføre rutinemessig vurdering av legemiddelinteraksjoner og dokumentering av dette slik det er anbefalt i nasjonale retningslinjer.

6 Referanser

1. Folkehelseinstituttet. *Legemiddelbruk i Norge*. 2015; Available from: <http://www.fhi.no/artikler/?id=70827>.
2. Wise, J., *Polypharmacy: a necessary evil*. BMJ, 2013. **347**: p. f7033.
3. Dailey, J.W., *Pharmaceutical industry: Drug interactions*, in *Encyclopædia Britannica*. 2015.
4. Søråas IA, S.H., Slørdal L, Spigset O, *Legemiddelinteraksjoner hos pasienter i sykehjem*. Tidsskr Nor Legeforen, 2014.
5. Hamilton, R.A., L.L. Briceland, and M.H. Andritz, *Frequency of hospitalization after exposure to known drug-drug interactions in a Medicaid population*. Pharmacotherapy, 1998. **18**(5): p. 1112-20.
6. Sharma, R., *Forekomst og alvorlighet av legemiddelinteraksjoner ved en medisinsk avdeling*. Masteroppgave i farmakologi, UiO, 2011.
7. Halvorsen, K.H., et al., *Prescribing quality for older people in Norwegian nursing homes and home nursing services using multidose dispensed drugs*. Pharmacoepidemiol Drug Saf, 2012. **21**(9): p. 929-36.
8. Blix HS, V.K., Reikvam Å, *Legemiddelinteraksjoner hos sykehuspasienter - forekomst og klinisk betydning*. Norsk epidemiologi, 2008.
9. Bakken, M.S., et al., *Inappropriate prescribing for older people admitted to an intermediate-care nursing home unit and hospital wards*. Scand J Prim Health Care, 2012. **30**(3): p. 169-75.
10. Straubhaar, B., S. Krahenbuhl, and R.G. Schlienger, *The prevalence of potential drug-drug interactions in patients with heart failure at hospital discharge*. Drug Saf, 2006. **29**(1): p. 79-90.
11. Vonbach, P., et al., *Prevalence of drug-drug interactions at hospital entry and during hospital stay of patients in internal medicine*. Eur J Intern Med, 2008. **19**(6): p. 413-20.
12. Trivalle, C., et al., *Identifying and preventing adverse drug events in elderly hospitalised patients: a randomised trial of a program to reduce adverse drug effects*. J Nutr Health Aging, 2010. **14**(1): p. 57-61.
13. Bonnet-Zamponi, D., et al., *Drug-related readmissions to medical units of older adults discharged from acute geriatric units: results of the Optimization of Medication in AGEd multicenter randomized controlled trial*. J Am Geriatr Soc, 2013. **61**(1): p. 113-21.
14. Pirmohamed, M., et al., *Adverse drug reactions as cause of admission to hospital: prospective analysis of 18 820 patients*. BMJ, 2004. **329**(7456): p. 15-9.
15. Mannesse, C.K., et al., *Contribution of adverse drug reactions to hospital admission of older patients*. Age Ageing, 2000. **29**(1): p. 35-9.
16. Shepherd, G., et al., *Adverse Drug Reaction Deaths Reported in United States Vital Statistics, 1999-2006*. Annals of Pharmacotherapy, 2012. **46**(2): p. 169-175.
17. Lazarou, J., B.H. Pomeranz, and P.N. Corey, *Incidence of adverse drug reactions in hospitalized patients: a meta-analysis of prospective studies*. JAMA, 1998. **279**(15): p. 1200-5.
18. Becker, M.L., et al., *Hospitalisations and emergency department visits due to drug-drug interactions: a literature review*. Pharmacoepidemiol Drug Saf, 2007. **16**(6): p. 641-51.
19. Forster, A.J., et al., *Adverse events among medical patients after discharge from hospital*. CMAJ, 2004. **170**(3): p. 345-9.
20. Winterstein, A.G., et al., *Preventable drug-related hospital admissions*. Ann Pharmacother, 2002. **36**(7-8): p. 1238-48.
21. Bates, D.W., et al., *Incidence of adverse drug events and potential adverse drug events. Implications for prevention. ADE Prevention Study Group*. JAMA, 1995. **274**(1): p. 29-34.
22. Gurwitz, J.H., et al., *Incidence and preventability of adverse drug events among older persons in the ambulatory setting*. JAMA, 2003. **289**(9): p. 1107-16.

23. Raschke, R.A., et al., *A computer alert system to prevent injury from adverse drug events: development and evaluation in a community teaching hospital*. JAMA, 1998. **280**(15): p. 1317-20.
24. Humphries, T.L., et al., *Evaluation of an electronic critical drug interaction program coupled with active pharmacist intervention*. Ann Pharmacother, 2007. **41**(12): p. 1979-85.
25. Pham, P.A., *Drug-drug interaction programs in clinical practice*. Clin Pharmacol Ther, 2008. **83**(3): p. 396-8.
26. Vonbach, P.e.a., *Evaluation of frequently used drug interaction screening programs*. Pharm World Sci., 2008. **Aug**(30 (4)): p. 367-74.
27. Abarca, J., et al., *Evaluation of the performance of drug-drug interaction screening software in community and hospital pharmacies*. J Manag Care Pharm, 2006. **12**(5): p. 383-9.
28. Hwang, S.H., et al., *Evaluation of a computer-based adverse-drug-event monitor*. American Journal of Health-System Pharmacy, 2008. **65**(23): p. 2265-2272.
29. Zhu J, W.S., *Prevention of adverse drug events in hospitals*. UpToDate.com, 2015.
30. Helsedirektoratet, *Veileder om legemiddelganger*. 2012.
31. Ishikawa, K., *Guide to quality control*. 1976: Asian Productivity Organization.
32. Reason, J., *Managing the risks of organizational accidents*. 1997: Aldershot: Ashgate.
33. Langley, G.J., Moen, R., Nolan, K. M., Nolan, T. W., Norman, C. L., & Provost, L. P., *The improvement guide: a practical approach to enhancing organizational performance*. 2009: John Wiley & Sons.