

# Warfarin – NSAIDs

Hvordan få ned andelen pasienter på denne uheldige kombinasjonen?



*Marevan<sup>®</sup>?*

**unngå** NSAIDs\*

\* Ibux, Ibuprofen, Ketoprofen, Naproxen,  
Brexidol, Voltaren

Universitetet i Oslo, Det medisinske fakultet, Institutt for allmenn og samfunnsmedisin

**KLoK- oppgave-gr. 15 H-03**

**Marte B. Dybwad  
Kurt Hetland  
Cathrine B. Jørgensen  
Charlotte K. Knatten  
Humaera Mahmood**

**Oslo 31.03.09**

# Innholdsfortegnelse

Sammendrag	s.3
<b><u>Del 1</u></b>	
Introduksjon	s.4
Kunnskapsgrunlaget	s.6
Forbedringsarbeidet	s.10
Prosess og organisering	s.12
Evaluering	s.16
Diskusjon	s.16
Referanser	s.18

## **SAMMENDRAG**

*Bakgrunn/emne:* Bruken av warfarin er forbundet med økt blødningsrisiko. Denne risikoen økes ytterligere dersom warfarin kombineres med NSAIDs. En artikkel i Dagens Medisin 20. november 2008 omtaler en kartleggingsundersøkelse om bruken av legemiddelkombinasjonen warfarin/NSAIDs på 42 institusjoner (sykehjem) og 30 hjemmetjenester i Buskerud. Til tross for at de nasjonale retningslinjene fraråder denne kombinasjonen, viste undersøkelsen at mange pasienter likevel får både warfarin og NSAIDs. Disse pasientene utsettes dermed for en økt blødningsrisiko. Den største andelen pasienter som fikk den uheldige kombinasjonen var de som bodde på sykehjem.

*Kunnskapsgrunnlaget:* Kunnskapsgrunnlaget er basert på litteratursøk i Pubmed, Cochrane, faglitteratur, samt informasjon i form av samtaler med tilsynsleger ved sykehjem og Sykehusapoteket i Drammen som stod for kartleggingsundersøkelsen omtalt i Dagens Medisin. Det er god dokumentasjon på at det er økt forekomst av blødning ved bruk av kombinasjonen warfarin/NSAIDs.

*Tiltaket:* Vi foreslår et enkelt tiltak for implementering på sykehjem. Et klistremerke settes på medisinkardeksen, warfarinkortet og dosetten til alle pasienter som bruker warfarin: "Marevan?- Unngå NSAIDs" og som en liten fotnote under dette nevnes de aller vanligste NSAIDs (voltaren, ibux, naproxen etc). Som en del av tiltaket vil det bli gitt undervisning om de to medikamenttypene, indikasjoner og hvorfor denne interaksjonen er uheldig i tillegg til praktisk informasjon om merkingen. Undervisningen er tiltenkt leger og sykepleiere på de aktuelle sykehjem før innføring av merkingen. Tiltaket krever implementering på flere nivåer; tilsynlege, sykepleiere og annet personalet som har ansvar som utdeling av medisiner. Man må organisere undervisning og innføre rutiner for merking ved den enkelte institusjon/avdeling der man ønsker forbedring. Som indikator for evaluering av forbedringsarbeidet har vi valgt å måle andelen pasienter ved institusjonene som får kombinasjonen warfarin/NSAIDs. Denne kan ikke forventes å bli null, da det i noen tilfeller kan være mest riktig å likevel gi kombinasjonen etter nøye vurderinger av indikasjoner og nytte-risikoforholdet

Tanken bak merkingen med klistremerker, er å sette fokus på et farmakologisk problem og å bevisstgjøre lege, sykepleiere og annet pleiepersonal om at kombinasjonen warfarin/ NSAIDs øker blødningsfaren og derfor bør unngås.

## Del 1

### INTRODUKSJON

#### **Begrunnet valg av konkret problemstilling, bakgrunn og introduksjon til fagområdet**

Artikkelen "Gir fortsatt forbudt legemiddelkombinasjon" i Dagens Medisin omtaler en kartleggingsundersøkelse av legemiddelkombinasjonen warfarin/NSAIDs gjort av Sykehusapoteket i Drammen (1). Undersøkelsen omfattet 42 institusjoner (sykehjem) og 30 hjemmetjenester i Buskerud. Blant pasienter på sykehjemmene som brukte warfarin, var det 14 prosent som også fikk NSAIDs, hvorav halvparten av dem sto på kombinasjonen fast, den andre halvparten fikk NSAIDs som behovsmedisin. Undersøkelsen viser at denne kombinasjonen forekommer nokså hyppig.

Warfarin/NSAIDs står på toppen av listen over "Top ten Drug interactions in Long Term Care"(2). Listen er utarbeidet som en del av "Multidisciplinary Medication Management Project" og inneholder ti vanlige legemiddelinteraksjoner som er spesielt problematiske hos eldre. Rangeringen er basert på hvor hyppig de er brukt blant eldre på sykehjem og potensialet for alvorlige komplikasjoner ved samtidig bruk. Formålet med denne listen er å bevisstgjøre behandlende team på mulighet for potensielle bivirkninger og komplikasjoner, slik at man kan velge andre alternativer, endre doser, overvåke pasienten nøye eller gjøre andre endringer som kan bedre behandling og omsorg for de eldre.

Nasjonale retningslinjer for warfarinbehandling anbefaler som en generell regel at pasienter som bruker warfarin skal unngå NSAIDs (3). Kombinasjonen kan bare brukes etter nøye vurdering av nytte-/risiko forholdet (3,4). Denne kombinasjonen står også på en liste over medikamenter som man ønsker å forbedre forskrivningen i allmennpraksis ved hjelp av kollegabasert terapiveiledning. Andelen som bruker kombinasjonen bør være så lav som mulig på grunn av økt risiko for blødning i hjerne og gastrointestinaltraktus. Blødningene kan i verste fall føre til død.

Pasientene på sykehjem kjennetegnes av høy gjennomsnittsalder, flere diagnoser, de har ofte et komplisert sykdomsbilde og bruker mange medikamenter. Pasienter som bruker mange medikamenter er utsatt for legemiddelbivirkninger og interaksjoner (5). I en svensk undersøkelse kom det frem at to av tre eldre på sykehjem brukte 10 legemidler eller mer (6). Forskrivningsfeil er vanlig. 4,5 % - 21 % av forskrivninger til eldre anses uheldig eller til og med farlige (7-9). I tillegg har Barker et al vist at en av fem utdelte doser på

sykehus/sykehjem var feil (10). Endring i kroppssammensetning medfører at eldre pasienter de har endret farmakodynamikk i forhold til yngre pasienter og de er mer utsatt for bivirkninger, væske og elektrolyttforstyrrelser (11).

Eldre har ofte kroniske smerter som skyldes aldersrelaterte forandringer som osteoporose, artrose og andre kroniske sykdommer, samt akutte smerter som skyldes for eksempel akutt artritt (12). Vurdering av smerter hos eldre kan være vanskelig fordi de har redusert organfunksjon og endret reaksjon på smerte. Det kreves derfor en sammensatt vurdering der man tar hensyn til smerteintensitet, beskrivelse av smerten og de konsekvenser smertetilstanden medfører (13). God smertelindring gir bedret livskvalitet. Medikamentell smertelindring kan oppnås ved bruk av paracetamol, NSAIDs, opiater og tricykliske antidepressiver ved ulike smertetilstander. Valg av analgetika krever at man tar hensyn til aldersrelaterte endringer i farmakokinetikk og -dynamikk, hvor ofte komorbiditet og polyfarmasi også spiller en stor rolle. Paracetamol er som regel førstevalg i behandlingen av smerter hos eldre, da det tåles godt og gir lite bivirkninger, selv om det også finnes dokumentasjon på at paracetamol kan gi økt blødningsfare (14). Dersom man ikke oppnår tilstrekkelig smertestillende effekt, kan man legge til NSAIDs eller opiater for å øke og forlenge den smertestillende virkningen (15).

Opiodanalgetika og tricykliske antidepressiver har mange bivirkninger og kan ha sederende effekt. For å unngå opiatenes sederende effekt og oppnå tilstrekkelig smertelindring, kan det derfor være ønskelig å gi NSAIDs som tilleggsmedikasjon til paracetamol ved smerter. NSAIDs og COX-2-hemmere øker risiko for gastrointestinal blødning og bør derfor brukes med varsomhet. Balansegangen mellom effekt og bivirkninger er ofte komplisert hos eldre (13).

Hos pasienter som bruker warfarin og som ikke er tilstrekkelig smertelindret, eller som får uakseptable bivirkninger på paracetamol og opiater, kan man ønske å bruke NSAIDs for å bedre smertene. I slike tilfeller må man nøye vurdere om det fremdeles er indikasjon for warfarin behandling. Man må videre vurdere om den økte blødningsrisikoen ved kombinasjonen warfarin/NSAIDs er verre enn å la pasienten være utilstrekkelig smertelindret eller være sedert på grunn av opiatbruk. Både sedasjon og smerter reduserer livskvalitet. Det kan derfor være gode grunner til at pasienter som får warfarin i enkelte tilfeller likevel får NSAIDs.

## **KUNNSKAPSGRUNNLAGET**

### **Kunnskapsinnhenting**

Vi ønsket å

- Få kunnskap om hvorfor kombinasjonen warfarin/NSAIDs er uheldig og hva slags risiko den medfører.
- Forsøke å finne noe om omfanget av blødningskomplikasjoner relatert til samtidig bruk av warfarin og NSAIDs
- Prøve å tallfeste hvor mange warfarinbrukere som samtidig får NSAIDs.
- Få et inntrykk av hvilken reell nytte intervensjonen vil ha for blødningskomplikasjonene ved å redusere andelen pasienter på kombinasjonen.

### **Søkestrategiene**

Vi baserte kunnskapsgrunnlaget vårt på dokumentasjon fra søk i Cochrane Library, Pubmed og Tidsskrift for Norsk legeförening. Videre har vi brukt Norsk legemiddelhandbok og annen faglitteratur som støttelitteratur. I tillegg har vi hatt samtaler med tilsynsleger ved sykehjem i Oslo-området og snakket med Sykehusapoteket i Drammen som hadde utført undersøkelsen vi tok utgangspunkt i.

Vi begynte søket i Cochrane Library for å finne oversiktsartikler som tok for seg uheldige konsekvenser av warfarin og NSAIDs.

Ved søk på ordene "Warfarin" + "NSAIDs" + "Bleeding"/"Death" og bare ordene "Warfarin" + "NSAIDs", ble ingen relevante artikler funnet for vårt formål. Videre ble det søkt i databasen Pubmed. Det ble funnet en del relevante artikler på søkeordene "Warfarin" + "NSAIDs", samt "Warfarin" + "NSAIDs" + "Bleeding".

Vi foretok også et søk på Google.com hvor følgende søkeord ble benyttet;

- 1) "Warfarin"/"Marevan" + "NSAIDs". 2) "Warfarin"/"Marevan" + "NSAIDs" + "Bleeding". 3) "Warfarin"/"Marevan" + "Bleeding"/"Dødsfall"/"Bivirkning". 4) "NSAIDs" + "Bleeding"/"Dødsfall"/"Bivirkning".

Norske søkeord ble brukt for å begrense søket og få tall fra norske forhold. Vi fant relevante linker til artikler i Pubmed om bivirkninger og forekomst av den uheldige kombinasjonen.

Dessuten fant vi en del relevant farmakologisk bakgrunns litteratur. Vi fant mest artikler som fokuserte på blødende ulcus som komplikasjon. Oppgaven vår baserer seg derfor mest på dette problemet som følge av warfarin/NSAIDs bruk, fremfor andre uheldige konsekvenser som hjerneblødning.

Selv om det er god dokumentasjon på økt forekomst av blødninger ved kombinasjonen warfarin/ NSAIDs, var det ikke lett og finne spesifikke tall på omfanget av problemet. Ingen artikler eller dokumentasjon ble ekskludert på grunnlag av hvilket tidsskrift artikkelen var publisert eller årstall. Artikler som ikke omtalte både warfarin og NSAIDs ble ekskludert, da kombinasjonen var vårt fokus.

For å finne litteratur om alternativ smertebehandling søkte vi i Pubmed på: "paracetamol" + "risk" + "INR", samt "codeine" + "paracetamol" + "chronic" + "pain". Det ble også søkt på artikler i Tidsskrift for Norsk legeforening med tittelsøkeord "smertebehandling", samt "behandling"+ "smerte"/"paracetamol". Artikler som ble inkludert var artikler som spesielt omhandlet eldre pasienter.

For å vite noe om effekten av vårt tiltak gjorde vi søk på ordene "prescription" + "reminder" + "intervention", samt "prescription" + "educational" + "intervention" i både Cochrane Library og Pubmed. Oversiktsartikler og enkelt studier som var relevante i forhold til vårt planlagte tiltak ble inkludert.

### **Omfanget av problemet – Hvorfor et dette et problem?**

Warfarin/NSAIDs står på toppen av listen over "Top ten Drug interactions in Long Term Care" som er utarbeidet som en del av Multidisciplinary Medication Management Project (2). Nasjonale retningslinjer anbefaler som en generell regel at pasienter som bruker warfarin skal unngå NSAIDs. Kombinasjonen skal bare brukes etter nøye vurdering av nytte-/risiko forholdet (3).

Kartleggingsundersøkelsen vi har brukt som utgangspunkt viste at kombinasjonen warfarin/NSAIDs ble ordinert til 14 prosent av pasientene på sykehjem (1). Undersøkelsen viste også at mange av sykepleierne på institusjonene ikke var kjent med at warfarin kombinert med NSAIDs øker blødningsfaren. I hjemmetjenesten var resultatene bedre. Her fikk kun fire prosent av pasientene legemiddelkombinasjonen. I tillegg kartla man rutinene ved fem apotek ved henting av resept på warfarin og NSAIDs. Undersøkelsen viste at man oppdaget rundt ¼ av tilfellene der samme pasient fikk warfarin og NSAIDs når pasientene hentet ut legemidlene. Kartleggingsundersøkelsen viser at den potensielt farlige legemiddelkombinasjonen ikke er helt uvanlig. Dette er et svært viktig problemområde fordi

det innebærer stor risiko for alvorlige komplikasjoner, i verste fall død.

Data fra reseptregisteret viser at det i 2007 var ca. 82000 personer som fikk minst en resept på warfarin i Norge. Eksakte tall for NSAIDs bruk er vanskelig å finne fordi medikamentene kan kjøpes reseptfritt. I følge søk i reseptregisteret for 2007 var det omtrent 10 % av befolkningen som hadde hentet ut resept på NSAIDs (16). Av warfarin brukere anslås det at ca 20 % til tider står på lengre eller kortere kurer med NSAIDs (17).

Legemiddelverket mottok i 2007 ca 70 meldinger om alvorlige blødninger hos pasienter som brukte warfarin. 35 av disse var fatale intrakranielle eller gastrointestinale blødninger. I 2007 ble det innrapportert ca 75 tilfeller med alvorlige bivirkninger i forbindelse med uselektive NSAIDs (18). I 2001 endte 11 av 119 bivirkninger i forbindelse med NSAIDs bruk fatalt (19). Blødning/perforasjon av ulcus er den viktigste årsak til NSAIDs-relaterte dødsfall og NSAIDs er den nest hyppigste årsaken til ulcus (20). I en case-control studie av Griffin et al og en metaanalyse av Gabriel SE et al ble det vist at det er signifikant større risiko for gastrointestinal sykdom/ulcus hos NSAIDs brukere, sammenlignet med pasienter som ikke brukte NSAIDs. Risikoen var særlig økt hos de over 60 år (21,22).

I en retrospektiv kohortstudie av Shorr et al viste at 14% av de på antikoagulasjonsbehandling brukte NSAIDs, og at 10% av alle sykehusinnleggelses på grunn av blødende ulcus hos personer på antikoagulasjonsbehandling kunne tilskrives bruk av NSAIDs (23). I en case-control studie av Battistella et al fant man at det var signifikant mer sannsynlig at warfarinbrukere hadde brukt NSAIDs i løpet av de siste 90 dagene før en akutt innleggelse på grunn av gastrointestinal blødning, enn ikke (OddsRatio 1,9). De fant ingen signifikant forskjell i økt blødningsrisiko med tanke på om pasienten hadde brukt selektive COX II hemmere, eller klassiske uselektive NSAIDs (24).

### **Warfarin og NSAIDs**

Warfarin er en vitamin K antagonist som virker på koagulasjonsfaktorene og brukes som antitrombotisk middel. Indikasjonene for bruk er blant annet venøse tromber/embolier, atrieflimmer og sekundærprofylakse etter hjerteinfarkt, bypassoperasjon og ved innsettelse av klaffer (25).

Warfarin gir en veldokumentert reduksjon av tromboserisiko, men øker samtidig



blødningstendensen fra gastrointestinaltraktus, hjerne og hud (25, 26) Hos 2-5 % er disse blødningene alvorlige og relateres gjerne til INR nivå, alder og annen sykdom (25). I kombinasjon med NSAIDs øker blødningsrisikoen på grunn av nedsatt trombocytffunksjon (25, 27). I spesielle situasjoner, hvor nytten klart overstiger risikoen kan kombinasjonen benyttes. Akutte/kroniske smerter eller betennelsestilstander nevnes ikke som et unntak (25).

NSAIDs brukes som et antiinflammatorisk, analgetisk og antipyretisk middel i forbindelse med akutte og kroniske inflammasjoner i muskel- og skjelettsystemet, samt ved feber, artrose og generelle smertetilstander. De virker blant annet ved å hemme Cox1-enzymet som gjør at balansen mellom beskyttende og skadelige faktorer i gastrointestinalslimhinnen i forstyrres. Dette fører til økt blødningstendens og økt risiko for ulcus/perforasjon (25). Bruk av protonpumpehemmere kan beskytte noe mot gastrointestinale blødninger og anbefales gjerne til pasienter som må bruke NSAIDs mens de står på warfarin (20).

### **Oppsummering**

Omtrent 80 000 nordmenn stod på warfarin i 2007 og andelen er økende. Årlig opplever ca 70 personer alvorlige bivirkninger i forbindelse med denne bruken, hvorav ca 35 ender fatalt. Det anslås videre at mellom 14-20% av warfarinbrukere har brukt kortere eller lengre kurer med NSAIDs. I følge Shorr et al kan 10% av alle akutte innleggelser på grunn av blødende ulcus hos warfarinbrukere tilskrives samtidig NSAIDs bruk.

Vi har ikke noen estimat på hva en reduksjon av andelen pasienter på denne kombinasjonen vil ha å si for blødningskomplikasjonene eller noen tall på number needed to treat. Men man får likevel en indikasjon på at man kan spare pasientene for store ubehag, sykehusinnleggelser, varige men etter blødning og man sparer menneskeliv dersom man får ned andelen pasienter som får NSAIDs mens de står på warfarin. Ressurser og penger vil også kunne bli spart dersom man unngår sykehusopphold på grunn av blødningskomplikasjoner relatert til warfarin/NSAIDs bruk. Skal en kombinere warfarin og NSAIDs bør det i det skjede under nøye overveielser og overvåking, og da helst i kombinasjon med en protonpumpehemmer som reduserer risikoen for ulcus til en viss grad.

## **FORBEDRINGSARBEIDET**

## **Evidensgrunnlaget for tiltaket, observasjoner og praksis**

Vi snakket med til sammen åtte tilsynsleger ved tilfeldig utvalgte sykehjem i Oslo og omegn for å finne ut om det er et gap mellom kunnskap og praksis og for å få innspill og synspunkter på problemstillingen og det konkrete tiltaket. Vi benyttet semistrukturerte telefonintervjuer og gjorde en enkel survey. En av tilsynslegene var ikke tilgjengelig for telefonsamtale, men svarte på mail.

Vi fikk inntrykk av at de fleste var enige om at merking kunne være effektivt for å sette fokus på et farmakologisk problem. Sykehjemslegene var stort sett positive til bruk av klistremerker, særlig på dosett, i noe mindre grad på kardeks da flere mente at det kunne bli oversett. Noen mente også at det burde merkes for flere uheldige legemidler og legemiddelkombinasjoner. Samtidig så de problemet med mange påminnelser, som kanskje ikke får sin tilsiktede virkning nettopp fordi det blir for mange av dem.

Videre mente tilsynslegene at det var viktig å informere lege/sykepleier om tiltaket, å gi opplæring til medisinsansvarlig personell og å få apotekene involvert. For å få tiltaket til å vare over tid ble det foreslått å få til et samarbeid med farmasøyt, som periodevis og regelmessig kunne oppfriske kunnskaper om uheldige legemiddelinteraksjoner. På spørsmål om hvem som skulle være ansvarlig for at tiltakene ble fulgt opp, ble legen eller tilsynslegen entydig utpekt, men man mente også at ansvaret kunne delegeres til avdelingssykepleier eventuelt ansvarlig sykepleier.

Tilsynslegene syntes stort sett at problemet vi tar opp er viktig og at det ikke må overses. Det ble vektlagt at en helhetsvurdering og prioritering hos multimorbide pasienter alltid bør gjennomføres, samtidig som det ble understreket at polyfarmasi hos eldre er en utfordring for tilsynslegene. Alle var enige om at blødningsfare burde reduseres til et minimum. Det ble samtidig påpekt at selv om merkingen kunne få ned andelen pasienter som står på den uheldige kombinasjonen, ville dette kanskje ikke alltid vil være til det beste for pasientene. Tilsynslegene begrunnet dette med at pasientene kunne risikere kronisk utilstrekkelig smertelindring istedenfor potensiell blødning.

Vi fikk inntrykk av at kombinasjonen warfarin/NSAIDs ikke var et stort problem på de aktuelle sykehjemmene, og i følge legene forekom kun sporadisk bruk av NSAIDs. Noen leger anså ikke legemiddelkombinasjonen som noe stort problem fordi "eldre ganske enkelt ikke skal ha NSAIDs". Det ble poengtert at NSAIDs kun skal gis i unntakstilfeller som ved eksempel akutt artritt. Det skulle da i tilfelle bare være for en kort periode og at det allerede ved ordineringsdato skulle settes en seponeringsdato.

I den andre enden fant man en lege som ikke var kjent med at kombinasjonen warfarin/NSAIDs utgjorde noen økt risiko for pasientene og mente at NSAIDs var nødvendige medikamenter for mange eldre med smerter. En annen lege mente at man ved å følge INR hadde god kontroll på den økte blødningsrisikoen ved kombinasjonen warfarin/NSAIDs. NSAIDs vil i mange tilfeller ikke gi utslag på INR.

Det ble nevnt flere grunner til hvorfor kombinasjonen ordineres til tross for de retningslinjene som finnes. Manglende oppdatering av egen kunnskap blant leger og annet helsepersonell og /eller at pasientenes medisinalister ikke oppdateres regelmessig. En annen viktig grunn kan være at man i endel tilfeller vurderer risiko for blødning opp mot nedsatt livskvalitet på grunn av smerter, og konkluderer med at det beste og viktigste for pasienten er å bli smertelindret. I en del tilfeller er alternative analgetika som opioider ikke en god erstatning for NSAIDs, fordi opiatet virker så sløvende at det fører til svekket livskvalitet. Det skal være god indikasjon for å gi NSAIDs samtidig med warfarin og det er viktig at pasienten og de pårørende er inneforstått med den økte risikoen og er med på avgjørelsen.

Vi kan fra denne enkle undersøkelsen, med de forbehold man må ta med et så lite materiale, konkludere med at merking kan være effektivt for å fokusere på et viktig farmakologisk problem. At en av tilsynslegene vi snakket med ikke var kjent med den uheldige kombinasjonen og at en annen lege ikke var kjent med at NSAIDs ikke alltid vil ha innvirkning på INR, viser at det er manglende kunnskap på området, og at tiltaket her kan ha god effekt ved at man setter fokus på problemer med samtidig bruk av warfarin og NSAIDs.

### **Indikatorvalg**

Med merking og påsetting av klistremerker på kurve/kardeks/dosett ønsker man å redusere andelen på kombinasjonen warfarin/NSAIDs i den valgte pasientgruppen. Andelen av de som står på kombinasjonen warfarin/NSAIDs vil derfor fungere som en valid og representativ indikator for effekten av tiltaket. Som tidligere nevnt står kombinasjonen på listetoppen blant uheldige legemiddelkombinasjoner, den gir økt blødningstendens, og vil derfor være et velbegrunnet valg for et forbedringsarbeid. Indikatoren er enkel å måle, da man kan telle opp pasientene som står/ikke står på denne kombinasjonen. Vår indikator er også godt egnet til å ha klare kriterier og standarder, noe man blant annet finner i anbefalinger og i nevnte lister over uheldige kombinasjoner. NSAIDs i kombinasjon med warfarin er allikevel ikke absolutt kontraindisert, og vi forventer derfor ikke at vår indikator går mot null. Det viktigste vil være at man får en strengere vurdering av denne legemiddelkombinasjonen. Andelen av de med

denne uheldige kombinasjonen vil være et indirekte mål, fordi man med utgangspunkt i den undersøkte pasientgruppen (14%) ikke med sikkerhet kan fastslå om NSAIDs var indisert eller ikke. Poenget her vil altså være om det objektivt sett er bedre for pasienten å ikke få et NSAIDs preparat for om mulig å unngå blødningkomplikasjoner, eller om den aktuelle smertetilstanden der og da er tilstrekkelig indikasjon for å bruke slike preparater, slik at dette fremstår som det beste alternativet man har. At indikatoren faller gir likevel en god indikasjon på om tiltaket har effekt eller ikke.

### **Begrunnet tiltak**

Vi har valgt å sette fokus på et farmakologisk problem ved hjelp av merking, informasjon og undervisning av ansatte (Se punkt 10 "Prosess og organisering for bedre praksis"). Tiltaket er tiltenkt sykehjem fordi samtidig behov for antikoagulasjon og smerteproblematikk oftere forekommer hos eldre, og fordi problemet ser ut til å være større på sykehjem enn hos hjemmeboende pasienter (1). I mange tilfeller kan ikke den medikamentelle behandlingen hos eldre bli helt optimal fordi man må balansere og gjøre avveininger mellom flere sykdommer, medikamenter og bivirkninger.

Man kunne i dette forbedringsarbeidet tatt for seg flere problemområder innenfor medikamentell behandling hos eldre. Det er vel kjent at warfarin interagerer med en rekke andre medikamenter og at eldre er spesielt utsatt for bivirkninger ved bruk av NSAIDs. Skulle man prøvd å advare mot mange uheldige kombinasjoner kan man tenke seg at den lange listen fort blir lagt bort og at merking ikke vil bli like effektivt. Med merking av kardeks, warfarinkort og dosett blir advarselen knyttet til warfarinbrukeren og påminnelsen kommer i den konkrete situasjonen ved ordinerings og utdeling av medisiner. Vi har derfor valgt å fokusere på kun ett aktuelt problem illustrert med kartleggingsundersøkelsen i Buskerud for å øke effekten av intervensjonen og avgrense oppgaven.

I en oversiktsartikkel om ulike intervensjoner som kan forbedre forskrivningspraksis blir merking/påminnelser rangert som et generelt effektivt tiltak. Elektronisk eller papirbaserte påminnelser gjør helsearbeidere oppmerksomme på anbefalt forskrivning eller advarsler knyttet til pasientens sykehistorie (28, 29). Kortfattet temafokusert undervisning kombinert med skriftlig informasjon rangeres også som generelt effektive tiltak (28).

Vi har valgt en manuell form for merking. Begrunnelsen for å ikke velge en påminnelse i elektronisk journal system er at mange sykehjem foreløpig ikke har elektroniske journalsystemer. En videreføring av prosjektet kunne være å innføre en tilsvarende merking i

den elektroniske journalen. I alle tilfeller kan det være nødvendig å gjøre lokale tilpasninger ved det enkelte sykehjem. Merking med klistremerke sammen med tilpasset undervisning har vist effekt ved å øke bruken av tromboseprofylakse.(30)

Istedenfor merking og opplæring kunne man valgt andre tiltak. Man kunne gjort en intervensjon i sykehjem hvor legene får tilbakemelding på sin forskrivning, såkalt kollega-basert terapiveiledning. Den relative effekten av kollegabasert terapiveiledning blir størst når etterfølgelsen av retningslinjer er dårlig og tilbakemeldingen er god og konstruktiv (31). Det kan være effektivt for å forbedre praksis, men effektene er små til moderate og en metastudie har vist varierende effekt (28). En annen ulempe ved denne type intervensjon er at den ikke øker kunnskap og bedrer praksis hos sykepleierne. På sykehjem er sykepleierne sentrale i utdeling av behovsmedisiner. Kartleggingsundersøkelsen viste at flere sykepleiere ikke kjente til den økte blødningsfaren (1). Hvis medikamentansvarlig sykepleier også får opplæring blir det flere barrierer som hindrer at kombinasjonen blir gitt.

Tiltaket er enkelt, krever ikke mye tid eller ressurser og bør være lett gjennomførbart. (Se pkt .10 ”Prosess og organisering for bedre praksis”). Dersom det gis god informasjon om tiltaket og både sykepleiere og leger får kunnskap om hvorfor kombinasjonen er uheldig vil dette være med på å øke effekten. Man kan tenke seg at uten god informasjon om tiltaket og omfanget av problemet, vil noen leger og sykepleiere utvise motstand mot en slik intervensjon. Leger kan oppleve tiltaket som unødvendig tidsbruk siden legemidler er ”noe de kan”, mens sykepleiere kan synes at tiltaket er irrelevant for dem siden de ikke selv forskriver medisiner. Det er viktig med medvirkning og engasjement fra begge grupper for å redusere motstand mot intervensjonen.

Innvendinger mot tiltaket som ikke har vært nevnt er at tiltaket kan virke sløvende over tid. For å motvirke dette kan man gjenta informasjon/ undervisningen en tid etter den første intervensjonen. Dette er også viktig med tanke på stadig utskifting av personalet. Ved å merke kardeks med mange potensielt interagerende medikamenter vil man kanskje unngå andre uheldige bivirkninger. Samtidig vil det man ønsker å fokusere på kunne oversees. Her vil kanskje andre intervensjoner ha større effekt.

Vi mener at tiltaket potensielt kan ha kostnad-nytte verdi fordi legemiddelrelaterte bivirkninger er et nokså vanlig problem i sykehjem, og fordi tiltaket ikke krever store økonomiske investeringer og kan forhindre alvorlige komplikasjoner hos pasientene.

Merkingen blir en påminnelse og en bevisstgjøring, men det er til siste instans en vurdering legen må ta og i mange tilfeller gjøre vanskelige avveininger i forhold til indikasjoner, interaksjoner, komorbiditet og pasientens livskvalitet. I noen tilfelle kan det bli et etisk dilemma om hva som er det beste for pasienten.

Ideen for tiltaket fikk vi på bakgrunn av artikkelen i ” Dagens Medisin”. Vi la vekt på å velge et tiltak som skulle være lett å gjennomføre. Vi forhørte oss med de som hadde gjennomført kartleggingsundersøkelsen, gjennomførte en enkel survey blant tilsynsleger og snakket med en sykepleier om medikamentrutiner ved sykehjem for å få vite mer om situasjonen og problemstillingen. I tillegg har vi søkt på relevant litteratur om intervensjoner for å bedre forskrivning.

## **PROSESS OG ORGANISERING FOR BEDRE PRAKSIS**

### **Praktisk gjennomføring av tiltaket**

Som indikator for evaluering av forbedringsarbeidet har vi valgt å måle andelen pasienter ved institusjonene som får kombinasjonen warfarin og NSAIDs. Ved medisinliste-gjennomgang registrerer man andelen pasienter som får kombinasjonen warfarin og NSAIDs før tiltaket settes i verk (utgangsverdi).

Etter at registrering av utgangsverdi er fullført, starter man umiddelbart opp med gjennomføring av tiltaket: Et klistremerke med teksten ”Marevan?- UNNGÅ NSAIDs” og en liten fotnote med de vanligste NSAIDs (voltaren, ibux, naproxen) settes på warfarinkortet, medisinkardeksen og dosetten til alle pasienter som bruker warfarin. Når merking med klistrelapp skal gjennomføres vil avhenge noe av hvordan hvert sykehjem er lagt opp, men er ment å gjennomføres for alle pasientene i en bolk, for eksempel ved ukentlig medisinliste-gjennomgang. Tanken bak innføringen av klistremerkene er å bevisstgjøre lege og sykepleiere og annet pleiepersonal på at denne kombinasjonen bør unngås.

Det er nødvendig med en som er leder og ansvarlig for kvalitetsforbedringstiltaket. Lederen vil her være en ekstern, men vedkommende bør tilstrebe å raskt oppnå en allianse og godt samarbeid med både formelle og uformelle ledere ved sykehjemmet for å få gjennomført tiltaket. Ekstern leder er ansvarlig for å forklare til aktuelle medarbeidere om prosessen og hvorfor det er ønskelig at den gjennomføres, samt svare på spørsmål rundt tiltaket. Leder må forsøke å motivere alle medarbeiderne på sykehjemmet til endring av praksis og la de lokale medarbeiderne ta del i beslutningsprosessen om hvordan tiltaket best gjennomføres. Det er

ønskelig at forbedringsprosjektet etter hvert "eies" av medarbeiderne på sykehjemmet, slik at leder etter hvert bare får en liten rolle i selve utførelsen og gjennomføringen av prosjektet.

Påsetting av klistremerker foreslås i utgangspunktet gjort enten av legen selv ved medisingjennomgang, eller ved at en ansatt (fortrinnsvis sykepleier) får fritak fra sine vanlige arbeidsoppgaver i den tiden det tar å se over medisinalistene til hver pasient ved den enkelte institusjon/ avdeling der man ønsker forbedring. Å lime på klistremerket hos alle pasienter som får warfarin på pasientens medisinkardeks, warfarinkort og dosett burde ikke ta mer enn fire minutter per pasient, så det er ikke snakk om stor tidsbruk.

Samtidig som klistremerketiltaket implementeres, skal det holdes et kort informasjon/ undervisningsmøte for medisinsvarlige sykepleiere og tilsynslege(r). Møtet skal gi kunnskap om de to medikamentene, hvorfor interaksjonen er farlig, og hvor vanlig det likevel er at denne kombinasjonen gis. Ved avslutning deles det ut kortfattet, skriftlig informasjon om det som muntlig ble gjennomgått. Målet med møtet er å øke kunnskapen om denne interaksjonen hos de yrkesgrupper som har medisindeling på sykehjem å gjøre, og å bevisstgjøre for å motvirke at disse medikamentene gis i kombinasjon ved et uhell.

Effekten av forbedringsarbeidet registreres ved fornyet måling av indikator, altså andelen pasienter som får kombinasjonen av warfarin og NSAIDs, 1 måned og 12 måneder etter at tiltaket var gjennomført. Ved registrering etter 1 måned ønsker vi å måle umiddelbar effekt av tiltaket, og ved 12 måneder ønsker vi å finne ut om tiltaket også har effekt på lengre sikt. Vi ønsker å inkludere noen få sykehjem til et pilotprosjekt for å se om dette er gjennomførbart. I løpet av hele tidsperioden, registreres problemer som vanskeliggjør gjennomføring, og eventuelt løsninger man fant på problemene for å bygge opp en kunnskapsdatabase om tiltak som letter gjennomføring av forbedringsarbeid ved andre sykehjem.

Dette er et enkelt tiltak som ikke krever mye ressurser. Av menneskelige ressurser kreves noe tid til registrering og påsetting av klistrelapper og en fagperson til å holde informasjonsmøte. Forøvrig trengs materiell i form av brosjyrer og klistremerker.

## **EVALUERING**

Indikator for å evaluere forbedringsarbeidet er andel pasienter på utvalgte sykehjem som får kombinasjonen warfarin og NSAIDs. For å vurdere om vi oppnådde ønskede resultater sammenligner vi indikator før oppstart av tiltaket med indikatoren etter en og 12 måneder etter oppstart. Vi forventer at andelen pasienter går ned dersom tiltaket har effekt, men vi forventer ikke at andelen faller helt mot null, da det kan være veloverveide grunner til at kombinasjonen gis. Dersom andelen faller ved måling av indikator en måned etter at tiltaket er satt i verk, viser det at tiltaket har umiddelbar effekt. Dersom indikator holder seg lav også ved 12 måneder har tiltaket hatt langtidseffekt. Ved å måle indikator ved hvert enkelt sykehjem får man kunnskap om forbedringstiltaket har gitt ønskede resultater lokalt. I en slik evaluering er det ikke nok å se bare på indikator, men man bør også gjøre seg opp en mening om hvordan endringen har påvirket situasjonen for pasientene, for de ansatte, og registrere barrierer som motvirker endring. Alle disse faktorene bør tas i betraktning i en totalvurdering av kostnad-nytte-effekt ved tiltaket.

Det er vanskelig å måle om denne måten er bedre enn andre måter til å forbedre praksis på, da vi ikke gjør noen alternative intervensjoner på andre sykehjem som kunne bli brukt til å sammenligne forbedring. Ved å gjennomføre tiltaket på noen få steder kan man få erfaringer om tiltaket som kan brukes til å eventuelt modifisere og ytterligere forbedre tiltaket vårt.

## **DISKUSJON**

Vi har foreslått et tiltak (merking og undervisning) som i utgangspunktet er lite ressurskrevende. Indikatoren er lett å måle, men vi er samtidig klar over at den bare gir oss et indirekte mål på om tiltaket har effekt. Andelen pasienter som står på kombinasjonen warfarin/ NSAIDs omfatter også de tilfellene hvor man etter en helhetsvurdering finner god indikasjon for NSAIDs, selv om pasienten står på warfarin. Spørsmålet om hvorvidt kombinasjonen warfarin/NSAIDs alltid bør unngås, er med andre ord ikke så lett å gi et klart svar på. Dermed oppstår også et nytt spørsmål, nemlig: ”Bør tiltaket gjennomføres i praksis?” Det som taler i mot, er at det er vanskelig å gi noen eksakte tall på hvor mange pasienter dette virkelig er til nytte for, selv om indikasjonen er klar nok. Nytteverdien av å få ned andelen kan derfor være vanskelig å vurdere, fordi eldre pasienter ofte har komplekse og sammensatte behandlingsbehov. Det som taler for tiltaket, og som også fremgår av studier vi har referert til, er at 1 av 10 sykehusinnleggelser på grunn av blødende ulcus hos personer på antikoagulasjonsbehandling kan tilskrives bruk av NSAIDs. Tiltaket setter også fokus på ett farmakologisk problem og bevisstgjør leger og sykepleiere om at denne legemiddelkombinasjonen ikke bør gis. Tiltaket vil på denne måten ha effekt ved å redusere risikoen for



blødning. Vi mener derfor en intervensjon for å få ned andelen pasienter på kombinasjonen er viktig. En positiv tilleggseffekt av tiltaket er at det kanskje fører til en diskusjon og en bevisstgjøring om legemiddelbruk generelt.

Vårt forslag til kvalitetsforbedring illustrerer hvor vanskelig det er å drive denne type arbeid, fordi man ofte underveis møter nye problemstillinger som man i utgangspunktet ikke hadde tenkt på. Hele prosessen med å utarbeide kvalitetsforbedrende tiltak har vært lærerik og nyttig, og har gitt oss innblikk i problemstillinger vi som framtidige leger utvilsomt bør ha kunnskaper om.

## REFERANSELISTE

1. Dagens Medisin: Gir fortsatt "forbudt" legemiddelkombinasjon. Hentet 9. desember 2008 fra: <http://www.dagensmedisin.no/nyheter/2008/11/20/gir-fortsatt-forbudt-legem/index.xml>
2. Medication Management Project: Top Ten Dangerous Drug Interactions in Long-Term Care. Hentet 11. januar 2009 fra: <http://www.scoup.net/M3Project/topten/index.htm#1>
3. Norsk legemiddelhåndbok for helsepersonell. (2007). s 837
4. Reikvam, Å. & Sandset, P. M. Warfarinbehandling i praksis. Tryggere antikoagulasjon. *Den norske lægeforening*. 2005.
5. Strand, J., Fetveit, A., Rognstad, S., Gjeldstad, S., Brekke, S. & Dalen, I. A cluster randomized educational intervention to reduce inappropriate prescription patterns for elderly patients in general practice- The prescription Peer Academic Detailing study. *BMC Health service Research*, 2006; 6:72 doi: 10.1186/1472: 6963-5-72.
6. Fastbom, J. Kungsholmprosjektet 1994-1996. *Läkartidningen* 2001;98: 1674-79.
7. Straand, J. & Rokstad, K. Elderly patients in general practice: diagnoses, drugs and inappropriate prescriptions. A report from the Møre and Romsdal prescription study. *Family Practice*. 1999; 16:380-88.
8. Curtis, L. H., Østbye, T., Sendersky, V., Hutchison, S., Dans, P. E., Wright, A., Woosley, R. L., Schulman, K. A. Inappropriate prescribing for elderly Americans in a large outpatient population. *Arch Intern Med*. 2004; 164: 1621-5.
9. Goulding, M. R. Inappropriate medication prescribing for elderly ambulatory care patients. *Arch Intern Med*. 2004; 164: 305-12.
10. Barker, K. Medication Errors observed in 36 Health Care Facilities. *Arch Intern Med*. 2002; 162: 1897-03.
11. Steinar, H. *Allmenntmedisin*, 2. utgave, Oslo: Gyldendal akademisk.

12. Breivik, H. Behandling av akutt og kronisk smerte. *Tidsskr Nor Lægeforen*, 2004; 124:2078.
13. Kongsgaard, U., Wyller, T., Breivik, H. Eldre trenger bedre smertebehandling. *Tidsskr Nor Lægeforen*, 2008; 128:590-1.
14. Mahè, I., Bertrand, N., Drouet, L., Simeoneau, G., Mazoyer, E., Bal dit Sollier, C., Caulin, C., Bergmann, J. F. Paracetamol: a haemorrhagic risk factor in patients on warfarin. *Br J Clin Pharmacol*, 2005 Mar; 59(3):371-4.
15. Slørdal, L., Spigset, O., Helland, A., Rygnestad, T. Ikke-opioide analgetika ved akutte smerter: Hva virker best? *Tidsskr Nor Lægeforen*, 2004; 124:2098-9.
16. Velkommen til Nasjonalt reseptbasert legemiddelregister – Reseptregisteret. Hentet 21. februar 2009 fra: <http://www.Reseptregisteret.no>
17. Pettersen, M. H. (2008). Samtidig bruk av warfarin og smertestillende legemidler. Masteroppgave i farmasi. Universitetet i tromsø.
18. Statens legemiddelverk. Bivirkningsrapport 2007. Hentet 11. januar 2009 fra:<http://www.legemiddelverket.no/upload/90826/Bivirkningrapport%202007-enderlig070320101.pdf>
19. Dagens Medisin: Legemidler tok trolig 108 liv. Hentet 21. februar 2009 fra:<http://www.dagensmedisin.no/nyheter/2002/05/10/legemidler-tok-trolig-108-1/index.xml>
20. Ulcusprofylakse ved bruk av NSAIDs. Hentet 21. februar 2009 fra:<http://hp.halsbrann.com/502341/?itemId=314932&nav=yes#>
21. Griffin, M. R. et al. Nonsteroidal anti-inflammatory drug use and increased risk for peptic ulcer disease in elderly persons. *Ann Intern Med*, 2004; 114(4): 257-63.
22. Gabriel, S. E. et al. Risk for serious gastrointestinal complications related to use of nonsteroidal anti-inflammatory drugs. A meta-analysis. *Ann Intern Med*, 1991; 115(10): 787-96.

23. Shorr, R. I. et al. Concurrent use of nonsteroidal anti-inflammatory drugs and oral anticoagulants places elderly persons at high risk for hemorrhagic peptic ulcer disease. *Arch Intern Med*, 1993; 153(14): 1665-70.
24. Battistella, M. et al. Risk of Upper Gastrointestinal Hemorrhage in Warfarin Users Treated With Nonselective NSAIDs or COX-2 Inhibitors. *Arch Intern Med*, 2005; 165: 189-192.
25. Norsk Legemiddel Håndbok for helsepersonell 2007, side 845-847 og 1113-1126.
26. Bratland, B. (2006). Warfarinbehandling i allmennpraksis. *Tidsskr Nor Lægeforen*, 2006; 126:162-5.
27. Johnson, S. G., Rogers, K., Delate, T., Witt, D. W. (2008). Outcomes Associated With Combined Antiplatelet and Anticoagulant Therapy. *CHEST*, 2008; 133(4): 948-954.
28. Sketris, S. I., Ingram, E. M. L. & Lummis, H. L. Strategic opportunities for effective optimal prescribing and medication management. *CanJ Clin Pharmacol* . Volum16 (1). January 30 2009. e103- e125.
29. Grimshaw, J. M. et al. Effectiveness and efficiency of guideline dissemination and implementation strategies. *Health Technology Assessment*. 2004; Vol. 8: No. 6.
30. Gladding, P., Larsen, F., Durrant, H. & Black, P. Education together with a preprinted sticker improves the prescribing og prophylactic enoxaparin. *Journal of New Zealand Medical Association*. 23 March 2007. Volum 120. NO 1251.
31. Jamtvedt G., Young, J. M., Kristoffersen, D. T., O'Brien, M. A., Oxman, A. D. Audit and feedback:effect on professional practice and health care outcomes (Review). *The Cochrane collaboration*. 2009