

Forebygging av legemiddelskade hos eldre

Notat

Desember 2010

kunnskapssenteret

Bakgrunn: En nasjonal pasientsikkerhetskampanje, med planlagt oppstart i 2011, er under forberedelse. For å støtte beslutningsprosessen rundt valg av tiltak, har vi foretatt en hurtigoppsummering av kunnskapsgrunnlaget om effekt av tiltak for å forebygge død og skade hos eldre pasienter. **Metode:** Forskerne benyttet en trinnvis tilnærming og startet med å søke etter nye og oppdaterte Kunnskapssenterets rapporter og systematiske oversikter i Cochrane database of systematic reviews (CDSR-databasen), i Database of abstracts of reviews and abstracts (DARE) og Health technology assesment database (HTA) via Cochrane library. **Resultat:** To Cochrane oversikter, fire HTA rapporter og 12 andre systematiske oversikter ble funnet å muligens oppfylle inklusjonskriteriene. Mulige relevante publikasjoner fra Kunnskapssenteret omfattet fem publiserte rapporter.

Konklusjon: Sammensatt tiltak som legemiddelgjennomgang, undervisning, opplæring og oppfølging kan redusere uhensiktsmessig legemiddelbruk. For å kunne trekke sikrere konklusjoner av forskning er det et stort behov for standardisering av tiltak og målemetoder.

Nasjonalt kunnskapssenter for helsetjenesten
Postboks 7004, St. Olavs plass
N-0130 Oslo
(+47) 23 25 50 00
www.kunnskapssenteret.no
Notat: ISBN 978-82-8121-390-6

Desember 2010

 kunnskapssenteret

Tittel	Forebygging av legemiddelskade hos eldre
English title	Prevention of drug related harm amongst elderly
Institusjon	Nasjonalt kunnskapssenter for helsetjenesten
Ansvarlig	John-Arne Røttingen, <i>direktør</i>
Forfattere	Vigdis Lauvrak, <i>forsker</i> Inger Natvig Norderhaug, <i>forskningsleder</i> Marianne Klemp, <i>forskningsleder</i>
ISBN	978-82-8121-390-6
Rapport	Notat 2010
Prosjektnummer	612
Rapporttype	Hurtigoversikt
Antall sider	23 inkludert vedlegg
Oppdragsgiver	Sekretariatet for pasientsikkerhetskampanjen 2011, Nasjonalt kunnskapssenter for helsetjenesten
Nøkkelord	Pasientsikkerhetskampanje, legemidler, legemiddelskade, eldre, forebygging, sammensatte tiltak, legemiddelgjennomgang, patient safety campaign, fall, older, elderly, multifactorial interventions, medication reconciliation
Sitering	Lauvrak V, Norderhaug IN. Forebygging av legemiddelskade hos eldre, hurtigoversikt kunnskapsgrunnlag. Oslo: Nasjonalt kunnskapssenter for helsetjenesten, 2010.
	Nasjonalt kunnskapssenter for helsetjenesten fremskaffer og formidler kunnskap om effekt av metoder, virkemidler og tiltak og om kvalitet innen alle deler av helsetjenesten. Målet er å bidra til gode beslutninger slik at brukerne får best mulig helsetjenester. Senteret er formelt et forvaltningsorgan under Helsedirektoratet, uten myndighetsfunksjoner. Kunnskapssenteret kan ikke instrueres i faglige spørsmål.
	Kunnskapssenteret tar det fulle ansvaret for synspunktene som er uttrykt i rapporten
	Nasjonalt kunnskapssenter for helsetjenesten

Sammendrag

Bakgrunn

En nasjonal pasientsikkerhetskampanje, med planlagt oppstart i 2011, er under forberedelse. For å støtte beslutningsprosessen rundt valg av tiltak, har vi foretatt en hurtigoppsummering av kunnskapsgrunnlaget om effekt av tiltak for å forebygge død og skade hos eldre pasienter. De på forhånd spesifiserte tiltakene var legemiddelgjennomgang, opplæring, tiltak for håndtering av risikomedikamenter, elektronisk ordinerings og kontrollsystem for overflytting/utskrivning inkludert bruk av multidosepakkerbestemte.

Oppdrag

Oppdraget ble gitt av Nasjonalt kunnskapssenter for helsetjenesten, sekretariatet for pasientsikkerhetskampanjen 2011.

Hovedkonklusjoner (gradert vitenskapelig kunnskapsgrunnlag)

- Sammensatte tiltak som legemiddelgjennomgang (samstemming av medisinalister), undervisning, opplæring og oppfølging kan redusere uhensiktsmessig legemiddelbruk (svært lav ⊕○○○ til lav kvalitet ⊕⊕○○).
- Det er utilstrekkelig kunnskapsgrunnlag til å bedømme om ett enkelt tiltak, eller ett sammensatt tiltak, kan gi færre legemiddelrelaterte dødsfall, færre skader eller økt livskvalitet.
- Det er utilstrekkelig kunnskapsgrunnlag til å bedømme om elektronisk ordinerings og kontrollsystem for overflytting og utskrivning alene påvirker legemiddelbruk.

Vi trakk konklusjonene etter gjennomgang av en svensk HTA rapport og en ny rapport fra Nasjonalt kunnskapssenter for helsetjenesten. En rask gjennomgang av sammendraget til 28 andre rapporter og systematiske oversikter utgitt etter 2005 ga støtte til konklusjonene.

Executive summary

Background

A national patient safety campaign, planned to start in 2011, is being prepared. To support decisions regarding interventions, we have performed a rapid summary of evidence supporting interventions to prevent drug related death and harm amongst elderly. Pre-stated interventions were medication reconciliation, education, interventions for handling of drugs that pose special risks, electronic ordination and control systems for transfer and discharge, including dose dispensing systems.

Commission

The summary was performed on commission of The Norwegian Knowledge Centre for the Health Services, The secretary of the patient safety campaign 2011.

Main conclusions (graded body of evidence)

- Multifactorial interventions like medication reconciliation, education and patient follow up may reduce inappropriate use of drugs (very low ⊕○○○ to low quality ⊕⊕○○).
- There is insufficient evidence to judge if any single intervention, or a multifactorial intervention, may lead to reduced medication associated mortality, less medication associated harm or improved quality of life.
- There is insufficient evidence to judge if electronic ordination, or any particular control system for transfer or discharge on its own may influence the use of drugs.

The conclusions were made based on results in a Swedish HTA report and a recently published report from The Norwegian Knowledge Centre. A rapid review of abstracts of 28 systematic reviews and reports published after 2005 gave support to the conclusions

Forord

I juni 2009 fikk Nasjonalt kunnskapssenter for helsetjenesten i oppdrag fra Helse og omsorgsdepartementet (HOD) via Helsedirektoratet å forberede en pasientsikkerhetskampanje i Norge med planlagt start i 2011.

Sekretariat for kampanjen ga i februar 2010 Avdeling for kunnskapsbasert praksis i oppdrag å utarbeide hasteoppsummeringer om effekt av mulige tiltak innen aktuelle innsatsområder for kampanjen. En plan for arbeidet ble utformet og er tilgjengelig via våre nettsider www.kunnskapssenteret.no. I dette notatet har vi besvart spørsmål om effekt av tiltak for forebygging av legemiddelrelatert død og skade hos eldre pasienter.

Arbeidet med dette notatet har vært utført av prosjektleder Vigdis Lauvrak og forskningsleder Inger Natvig Norderhaug i nært samarbeid med sekretariatet for pasientsikkerhetskampanjen. Et utkast til notatet ble i mai 2010 fremlagt en faggruppe med mandat til å vurdere innsatsområder. Notatet ble deretter ferdigstilt uten vesentlige endringer i konklusjonene. Notatet er basert på en forenklet metode for kunnskapsoppsummering og har ikke vært vurdert av eksterne fagfeller.

Gro Jamtvedt

Vigdis Lauvrak

Marianne Klemp/
Brynjar Fure

Avdelingsdirektør

Forsker, prosjektleder

Prosjektansvarlige

FORORD	4
BAKGRUNN	6
METODE	7
Søk	7
Artikkelutvelgelse og kvalitetsvurdering	8
RESULTATER	9
Hovedfunn i ny Kunnskapssenter rapport (4)	10
Kort beskrivelse av rapporten	10
Hovedfunn (kopiert fra rapport)	10
Sammenfatning av resultater i SBU rapport fra 2009	12
Beskrivelse av oversikten	12
Effekt av tiltak og kvalitetsvurdering	13
Legemiddelgjennomgang, undervisning og elektronisk ordineringsystem	13
Kontrollsystem for overflytting/utskrivning inkludert bruk av multidosepakker.	15
Vår konklusjon	15
Andre konklusjoner i rapporten	15
KOMMENTARER	17
HOVEDKONKLUSJONER	18
Behov for videre forskning	18
REFERANSER	19
VEDLEGG 1 SØKESTRATEGI	20
VEDLEGG 2 MULIG RELEVANTE OVERSIKTER OG RAPPORTER	21
Rapporter fra Nasjonalt Kunnskapssenter for helsetjenesten	21
Cochrane oversikter	21
HTA rapporter	22
Andre systematiske oversikter (fra DARE)	22

Bakgrunn

Medisineringsfeil og legemiddelrelaterte pasientskader har fått stor oppmerksomhet de siste 15-20 årene. I rapporten "To Err Is Human" (1) ble det oppgitt at de hyppigste behandlingspåførte pasientskadene er legemiddelrelaterte. Forebygging av legemiddelrelaterte pasientskader er derfor ett på forhånd prioritert innsatsområde i den planlagte nasjonale pasientsikkerhetskampanjen. Forebygging av legemiddelrelaterte pasientskader var også ett av seks innsatsområder for en stor amerikansk pasientsikkerhetskampanje i 2004 (100 K kampanjen), og det amerikanske Institute of Healthcare Improvement (IHI) har utarbeidet flere anbefalinger om tiltak innen området (www.ihl.org/imap).

Vi kjenner ikke til et nøyaktig tall for hvor mange som blir påført legemiddelrelaterte skader eller dør av feil medisinbruk i Norge, men tall fra nye norske studier bekrefter at legemiddelfeil er vanlige (2) og meldesentralens statistikk for årene 2001-2007 viste at 27 % av meldingene er legemiddelrelaterte hendelser (3). I den amerikanske 100 K kampanjen ble tiltaket *medication reconciliation* fremmet. Prosessen er beskrevet av Institute of healthcare Improvement (www.ihl.org/imap) og i den amerikanske kampanjen fremsto dette som en formalisert prosess som omfattet tverrfaglige team og gjennomgang av all medisin ved forflytning og hjemsending av pasient. Dekkende norske begrep er legemiddelgjennomgang, legemiddelsamstemming eller legemiddelavstemming.

Vi har i dette notatet forsøkt å sammenfatte resultater av oppsummert forskning som beskriver effekt av tiltakene legemiddelgjennomgang eller samstemming (engelske medication reconciliation), opplæring, tiltak for håndtering av risikomedikamenter, elektronisk ordinerings og kontrollsystem for overflytting.

Metode

SØK

For å besvare spørsmål om effekt av tiltak ment å redusere pasientskade som følge av uriktig forskrivning, administrasjon eller samhandling om legemidler ble inklusjonskriteriene vist i tabell 1 utarbeidet.

Tabell 1 På forhånd definerte inklusjonskriterier ved søk og utvelgelse.

Inklusjonskriterier

Populasjon: Eldre pasienter (>64 år)

Tiltak: Tiltak for å redusere pasientskade som følge av uriktig forskrivning, administrasjon eller samhandling om legemidler. Forhindre skade ved overflytting, ved polyfarmasi og ved bruk av risiko medikamenter.

Spesifiserte tiltak:

1. Legemiddelgjennomgang
2. Undervisning/veiledning/opplæring,
3. Tiltak for håndtering av risiko medikamenter,
4. Elektronisk ordinerings,
5. Kontrollsystem for overflytting/utskrivning inkludert bruk av multidosepakker

Kontroll:

Utfall: Død og skade (livskvalitet re-innleggelse, legemiddelbruk, fall)*

Språk: Engelsk eller skandinavisk

Studiedesign: Systematiske oversikter publisert etter 2005, fortrinnsvis den nyeste og mest oppdaterte oversikten av høy kvalitet.

*Utfallsmål i parentes er tilføyd under sammenfatning av resultater, men hadde ikke betydning for søk eller utvelgelse av oversikter

Vi benyttet en trinnvis tilnærming og startet med å søke etter nye og oppdaterte egne rapporter (www.kunnskapssenteret.no) og systematiske oversikter i Cochrane database of systematic reviews (CDSR-databasen), i Database of abstracts of reviews and abstracts (DARE) og Health technology assesment database (HTA) via Cochrane

library www.wiley.com/Cochrane. Fullstendig søkestrategi er gjengitt som vedlegg til notatet.

Vi hadde forhånd kjennskap til arbeidet med en rapport fra Nasjonalt kunnskaps-senter for helsetjenesten *Effekt av tiltak for å redusere potensielt uhensiktsmessig av Forsetlund og medarbeidere* som nylig er blitt publisert (4) og den svenske rap-porten *Äldres läkemedelanvändning- hur kan den förbättras*, en systematisk över-sikt publisert i 2009 (5) av vår svenske søsterorganisasjon, Statens beredning for medicinsk utvärdering (SBU).

ARTIKKELUTVELGELSE OG KVALITETSVURDERING

Én person utførte søket. Titler og sammendrag ble deretter gjennomgått av to per-soner (VL og INN). De samme to personene valgte ut kunnskapsgrunnlaget, vurder-te kvalitet ved hjelp av vår sjekklister for systematiske oversikter (6) og vurderte be-hov for ytterligere søk. I tilfeller hvor det inkluderte kunnskapsgrunnlaget hadde benyttet verktøyet GRADE ble resultatet av denne vurderingen gjengitt. GRADE gir følgende gradering av kvalitet:

Høy kvalitet ⊕⊕⊕⊕: Det er usannsynlig at videre forskning vil påvirke vår tillit til effektestimater.

Middels kvalitet ⊕⊕⊕○: Det er sannsynlig at videre forskning vil påvirke vår tillit til effektestimater. Videre forskning kan også endre estimatet.

Lav kvalitet ⊕⊕○○: Det er svært sannsynlig at videre forskning vil påvirke vår tillit til resultatene. Videre forskning vil sannsynligvis endre estimatet.

Svært lav kvalitet ⊕○○○: Effektestimater er veldig usikkert.

I utgangspunktet blir resultater fra randomiserte kontrollerte studier vurdert å ha høy kvalitet, mens resultater fra ikke randomiserte studier blir vurdert å ha lav kvali-tet. Svakheter ved studiedesign, indirekte kunnskapsgrunnlag, heterogene resulta-ter, vide konfidensintervall, få hendelser og fare for publikasjonsskjevhet kan føre til nedgradering av kvalitet. Stor effekt, ingen effekt kombinert med at trolige konfoun-dere vil bidra til å redusere effekten, og/eller en dose respons gradient kan føre til oppgradering av kvaliteten.

Resultater

Søk i Cochrane library ble gjennomført 25.02.2010 og søk etter egne publikasjoner ble gjennomført 08.04.2010. For fullstendig søkestrategi se vedlegg 1. Søket ga totalt 104 treff, 24 i CDSR- databasen, 27 treff i DARE, 13 i HTA og 40 blant egne publikasjoner.

To Cochrane oversikter, 4 HTA rapporter og 12 andre systematiske oversikter ble funnet å muligens oppfylle inklusjonskriteriene. Mulige relevante publikasjoner fra Nasjonalt kunnskapssenter for helsetjenesten omfattet i tillegg til den nyeste rapporten (4) fire publiserte rapporter. En fullstendig oversikt over mulig aktuelle systematiske oversikter og rapporter er gitt i vedlegg 2 til dette notatet.

Vår egen rapport publisert sommeren 2010 (4) og SBU rapporten fra 2009 (5) ble ansett å være de mest oppdaterte, omfattende og relevante rapportene for kampanjen (tabell 2).

Tabell 2 Kilder gjennomgått i fulltekst

Referanse	Tiltak	Dato for søk	Kvalitet ¹
Forsetlund 2010 (4) Rapport fra Nasjonalt kunnskapssenter for helsetjenesten	- Legemiddelgjennomgang - Undervisning/veiledning/opplæring	August 2009	Høy
SBU 2009 (5) Svensk HTA rapport	- Legemiddelgjennomgang - Undervisning/veiledning/opplæring - Elektronisk ordinerings - Kontrollsystem for overflytting inkludert multidosepakker	2008 (ulike datoer)	Høy

¹ Kunnskapssenterets sjekkliste vurderer om oversikten har hatt klare kriterier for å søke etter studier, velge ut relevante studier, kvalitetsvurdere og sammenstille resultater, samt sikre mot skjevheter i alle prosesser.

I dette notatet har vi gjengitt hovedfunnene i den nyeste rapporten fra Kunnskaps-senteret og narrativt sammenfattet resultatene i SBU rapporten fra 2009. For effekt-estimat fremkommet i RCTer og gradering av tillitt til disse henviser vi til den nyeste rapporten fra nasjonalt Kunnskaps-senter for helsetjenesten (4). Basert på en rask gjennomgang av sammendragene til de identifiserte oversiktene og rapportene (vedlegg 2) fant vi ingen grunn til å tvile på konklusjonene i Kunnskaps-senter rapporten (4) og SBU rapporten (5).

HOVEDFUNN I RAPPORT FRA KUNNSKAPSSENTERET (4)

Kort beskrivelse av rapporten

Formålet med rapporten var (kopiert fra rapporten):

- *Å identifisere alle tiltak som har hatt som mål å redusere uhensiktsmessig bruk av legemidler i sykehjem og som har vært testet i et randomisert kontrollert forsøk.*
- *Å oppsummere effekten av tiltak for å redusere uhensiktsmessig bruk av legemidler i sykehjem, primært for utfall som måler legemiddelbruk på en eller annen måte og sekundært for helserelaterede utfall som fysisk begrensning, fall, innleggelse og død.*

Omfattende systematiske søk ble utført i september 2009. Det ble søkt etter tiltak som hadde som formål å redusere legemiddelbruk hos sykehjemsbeboere. Utfall var legemiddelbruk på en eller annen måte og helseutfall. Helseutfall omfattet innleggelse i sykehus, fall, fysisk begrensning og dødelighet. helseutfall. Søkene resulterte i inklusjon av 18 RCTer med tiltak fordelt til syv hovedgrupper. Det ble ikke funnet grunnlag for gjennomføring av metaanalyser, men effekttestimat for enkeltstudier ble rapportert og tiltro til effekttestimatene ble vurdert ved hjelp av redskapet GRADE (6).

Hovedfunn (kopiert fra rapport)

- *Pedagogiske oppsøkende tiltak og undervisningstiltak, gitt alene eller som del av en sammensatt pakke rettet mot helsepersonell, er vist i noen sammenhenger å føre til reduksjon av antatt uhensiktsmessig legemiddelbruk. Dokumentasjonen for disse resultatene i sykehjem varierer fra svært lav til lav kvalitet.*
- *Legemiddelgjennomgang med farmasøyt i et tverrfaglig samarbeid med sykehjemslegen og annet relevant helsepersonell er vist i noen sammenhenger å føre til reduksjon av uhensiktsmessig legemiddelbruk. Dokumentasjonen for disse resultatene varierer fra svært lav til lav kvalitet.*
- *Bruk av geriatrik team som ansvarlig for all medisinsk behandling av de eldre viste en statistisk signifikant effekt på forskrivning av legemidler i*

én studie med få deltagere og med høy risiko for systematisk skjevhet i resultatet. Dokumentasjonsgrunnlaget blir derfor av for lav kvalitet til å kunne bedømme om tiltaket kan påvirke uhensiktsmessig bruk av legemidler.

- Tidlig psykiatrisk intervensjon viste ingen statistisk signifikant effekt på bruk av psykofarmaka. Ettersom kvaliteten av dokumentasjonen for dette resultatet er svært lav kan vi ikke avgjøre om tiltaket påvirker bruk av legemidler.
- Aktivitetstiltak til beboere gitt sammen med utdanningsmøter for helsepersonell viste ingen statistisk signifikant effekt på bruk av antipsykotika eller antall legemidler totalt. Ettersom kvaliteten av dokumentasjonen for dette resultatet er svært lav kan vi ikke avgjøre om tiltaket påvirker bruk av legemidler.
- Kvaliteten av dokumentasjonsgrunnlaget er for lav til å bedømme om tiltak for å redusere antatt uhensiktsmessige legemidler påvirker helseutfall.

Vi konkluderte med at rapporten viste at det var utilstrekkelig kunnskapsgrunnlag til å kunne bedømme om de identifiserte tiltakene påvirker død, fall eller fysisk begrensning hos sykehjemsbeboere. Vi har angitt en mulig positiv effekt for utfallsmålet legemiddelbruk i tabell 2. For effektestimater og fullstendig gradering av kvalitet henvises det til selve rapporten (4).

Tabell 2 Identifiserte tiltak og hovedfunn med hensyn til utfallsmålet legemiddelbruk basert på resultater i utkast til ny rapport fra Nasjonalt Kunnskapscenter (4)

Identifiserte tiltak	Positiv effekt med hensyn til mål relatert til legemiddelbruk*	Antall studier/ Kvalitet (GRADE)
1. Pedagogisk oppsøkende tiltak	Ja	2 RCT/ svært lav til lav
2. Gruppebaserte undervisnings-tiltak	Ja	4 RCT / svært lav til lav
3. Gruppebaserte undervisning med tilleggstiltak	Ja	3 RCT lav
4. Legemiddelgjennomgang (med farmasøyt)	Ja	6 RCT svært lav til lav
5. Geriatrisk vurdering - og omsorgsteam	usikkert	1 RCT svært lav
6. Tidlig psykiatrisk intervensjon mot depresjon	usikkert	1 RCT svært lav

7. Aktivitetstiltak for beboerne	usikkert	1 RCT svært lav
---	----------	--------------------

*Ulike målemetoder og måltall -ikke grunnlag for meta-analyser

HOVEDFUNN I HTA-RAPPORT FRA SBU (2)

Beskrivelse av rapporten

SBU-rapporten fra 2009 (2) er en Health Technology Assessment (HTA)- rapport som så på følgende overordnede problemstillinger:

1. Hvilke feil (*svensk brister*) i legemiddelbruk og hvilke legemiddelrelaterte problem foreligger hos eldre pasienter?
2. Hvilke metoder kan redusere risiko og gi bedret legemiddelsbruk (hos eldre pasienter)?

For begge problemstillingene ble det utført omfattende systematiske søk i databasene PubMed, EMBASE, CENTRAL og PsychInfo i perioden februar 2007 til februar 2008. Søkene ble utført i seks bolker og resultatene er presentert i kapitell 3 under hovedoverskriftene (kopiert fra rapport):

1. *Mått på kvalitet i äldres läkemedelsanvändning -kriterier och indikatorer*
2. *Riskfaktorer associerade med biverkningar och ogynnsamma effekter*
3. *Metoder som syftar till att förbättra följsamhet till ordinerad läkemedelsbehandling*
4. *Metoder som syftar till att minska förekomsten av läkemedelsrelaterade problem*
5. *System för dosdispensering –ApoDos eller liknande modeller*
6. *Hälsoekonomiska aspekter*

Søkene var basert på definerte spørsmål og inklusjonskriterier for populasjon, tiltak og utfallsmål. Rapporten inkluderte fortrinnsvis RCTer, men også andre studiedesign som kohort, kasus kontroll og pasientserier avhengig av spørsmål. Rapporten beskrev resultatene uten bruk av metaanalyser. I rapporten ble kvaliteten av kunnskapsgrunnet (sv *vidensstyrka*) vurdert basert på en rangering fra 1-3 hvor 1 er høyt vitenskapelig belegg (sv *starkt vetenskapligt underlag*), 2 er moderat og 3 er begrenset vitenskapelig belegg. I tillegg ble kategoriene utilstrekkelig vitenskapelig belegg og motstridende vitenskapelig belegg benyttet. Vi vurderte rapporten til å være av høy kvalitet basert på vår sjekklister for systematiske oversikter (4). Det ble ikke gjennomført metaanalyser og vi har ikke gjengitt enkeltstående effektestimater eller vurdert tillitt til disse ved GRADE. Vi har oppsummert hovedresultatene nedenfor. Tiltak med mulig positiv effekt er oppsummert i tabell 3.

Tabell 3 Tiltak identifisert i SBU rapport fra 2009 (2) med antatt positiv effekt.

SBU problemstilling	Totalt inkludert	Type tiltak	Utfall	Effekt i favør av tiltak	Studiedesign/kvalitet (SBU skala)
Tiltak for å øke overholdelse av foreskrevet medisin, rettet mot pasienter	21 RCTer	Ulike sammensatte tiltak	Overholdelse (compliance/adherence)	Ja*	14 RCT Evidensstyrke 3
Tiltak for å begrense legemiddelrelaterte problem, rettet mot personale pasient og organisasjon	34 studier hvorav 18 RCT	Ulike sammensatte tiltak (inkludert legemiddel gjennomgang med farmasøyt)	Bruk av risikomedisin	Ja*	7 studier (2 RCT) Evidensstyrke 3 27 studier (15 RCT) Evidensstyrke 3

* *Bruk av ulike målemetoder og måltall ga ikke grunnlag for meta-analyser, felles effektestimater ble ikke beregnet. SBU skala: 1= høyt vitenskapelig belegg, 2= moderat vitenskapelig belegg og 3=begrenset vitenskapelig belegg.*

Effekt av tiltak og kvalitetsvurdering

Etter gjennomgang av inklusjonskriteriene og søkestrategi fant vi at søkene under tre av overskriftene samlet sett så ut til å dekke våre på forhånd spesifiserte inklusjonskriterier når vi så på tiltak og populasjon, men utfallsmålene var i noen tilfeller mer sekundære enn skade og død.

Legemiddelgjennomgang, undervisning og elektronisk ordinerings

I kapittel 3.3 under overskriften *Metoder som syfter till att förbättra följsamhet til ordinerad läkemedelbehandling* (Metoder med hensikt å sikre økt overholdelse (compliance/adherence) av foreskrevet legemiddelbehandling) ble det lagt spesielt vekt på tiltak rettet mot pasient.

Utfallsmål var overholdelse av foreskrevet medisin, behandlingsresultat, helse og/eller legemiddelskiviteringer. 21 RCTer ble inkludert og oppsummert uten at det ble gjort noen form for analyser. Hovedkonklusjonene var (kopierte fra rapport):

1. *Det saknas studier som ger stöd för att någon enskild interventionsmetod på ett avgörande sätt påverkar följsamheten vid läkemedelsbehandling.*

2. *Flera olika åtgärder såsom patientutbildning i kombination med upprepad information, förenklade läkemedelslistor och uppföljning av patientens möjlighet att kontrollera sin läkemedelsbehandling ökar följsamhet till ordinerad behandling (Evidensstyrka 3).*
3. *Det saknas studier som belyser om metoder som syftar till att förbättra följsamhet påverkar mortalitet, morbiditet eller livskvalitet.*
4. *Det saknas studier som belyser långtidseffekter av interventioner som syftar till att förbättra följsamhet. Observationstiderna i studierna uppgår till 6 månader.*

I kapitel 3.4 under overskriften *Metoder som syftar till att minska förekomsten av läkemedelsrelaterade problem* (Metoder med hensikt å senke forekomsten av legemiddelrelaterete problem) ble det lagt vekt på tiltak rettet mot personale, pasient og organisasjon.

Utfallsmål var livskvalitet, sykelighet, bruk av sykehustjenester (liggetid, reinnleggelse og lignende). Sekundære utfallsmål var kvalitet på legemiddelbruk, forekomst av potensielt skadelige legemidler og antall legemidler.

34 studier av type RCT, kontrollerte studier, før og etter studier og kohort studier ble inkludert. For utdannelses tiltak rettet mot personale ble det identifisert totalt syv studier. Ingen av studiene ble bedømt til å ha høy kvalitet (beviskraft), men tre studier bedømt å ha middels kvalitet. Disse beskrev tiltak rettet mot utskrivning og bruk av psykofarmaka. For andre intervensjoner ble det identifisert 27 studier hvorav 16 så på ulike tiltak i regi av farmasøyter. To av studiene ble ansett å ha høy kvalitet og beskrev hjembesøk i regi av farmasøyt og telefonrådgivning i regi av farmasøyt. 16 studier ble bedømt å ha middels kvalitet og omfattet ulike og tildels sammensatte tiltak, inkludert utdanning av farmasøyt kombinert med oppfølging av pasient, klare råd til leger, ulike former for tiltak ledet av farmasøyter rettet mot lege og/eller pasient (inkludert legemiddelgjennomgang) og bruk av dataprogram som identifiserte risikomedisin.

Følgende hovedkonklusjoner ble trukket:

1. *Utbildning og informasjon rettet til lækare og annan sjukvårdspersonal kan minska förskrivning och användning av läkemedel som bedöms öka risken för uppkomst av läkemedelsrelaterade problem hos äldre (Evidensstyrka 3).*
2. *Uppföljning av läkemedelsbehandling genom särskilda insatser som omfattar olika personalkategorier och även inkluderar patienter kan minska förekomsten av läkemedelsrelaterade problem hos äldre (Evidensstyrka3). Merparten av studierna har initierats av farmaceuter.*

3. *Det saknas tillräckligt vetenskapligt underlag för att bedöma om insatser för att minska läkemedelsrelaterade problem kan påverka överlevnad, sjuklighet, livskvalitet eller sjukvårdskonsumtion.*

Vår konklusjon

Det foreligger ikke dokumentasjon på at ett enkelt tiltak eller sammensatt tiltak gir færre dødsfall, skader eller økt livskvalitet. Sammensatte tiltak beregnet på å følge opp pasienten ved å gi pasienten økt kunnskap om egen legemiddelbruk kan gi økt overholdelse av foreskrevet medisin. Sammensatte tiltak, som oftest ledet av farmasøyer (inkludert legemiddelgjennomgang) kan gi mindre bruk av legemidler antatt å være risikomedikamenter og også gi færre legemiddelrelaterede problem

Kontrollsystem for overflytting/utskrivning inkludert bruk av multidosepakker.

I kapitel 3.5 under overskriften *System för dosdispensiering – ApoDos eller liknande modeller*, ble det lagt vekt på effekt av det svenske systemet ApoDos eller liknende doseringssystem. Utfallsmål ble angitt som overholdelse (compliance/adherence) eller antall feil. Totalt ble 13 kontrollerte studier ble inkludert, og etter en narrativ syntese ble følgende konklusjon trukket (kopiert fra rapport):

1. *Det saknas studier som gör det möjligt att avgöra om dosdispensiering/ApoDos förbättrar följsamhet eller ger ökad patientsäkerhet.*

Vår konklusjon

Det foreligger ikke dokumentasjon på at kontrollsystem for overflytting inkludert multidosepakker gir bedret legemiddelbruk.

Andre konklusjoner i rapporten

I kapitel 3.1 under overskriftene *Mått på kvalitet i äldres läkemedelsanvändning - kriterier och indikator*, ble det lagt vekt på å identifisere kunnskapsgrunnlaget for fem brukte eksplisitte kvalitetskriterier/indikatorer i Sverige. I kapitell 3.2 under overskriften *Risikfaktorer associerade med biverkningar och ogynnsamme effekter* ble det lagt vekt på å identifisere kunnskapsgrunnlaget for forekomst av bivirkninger og om disse kan unngås.

Vi vurderte ikke dette som spørsmål om effekt av tiltak, men har likevel valgt å gjengi hovedkonklusjonene da de har betydning for potensial og relevans av tiltak.

Rapporten ga følgende konklusjonern (kopiert fra rapport) .

1. *Läkemedel med antikolinerga effekter och bieffekter kan ge kognitiva störningar hos äldre (Evidensstyrka 1).*

2. *Bensodiazepiner ökar risken för fall/höftfrakturer hos äldre (Evidensstyrka 3). Det finns dock inte vetenskapligt stöd för att bedöma om långverkande bensodiazepiner är förknippade med större risk jämfört med kortverkande preparat.*
3. *NSAID orsakar magsår/magblödningar hos äldre (Evidensstyrka 1).*
4. *NSAID ökar risken för insjuknande i hjärtsvikt hos äldre, eller kan orsaka hjärtinkompensation hos äldre patienter med känd hjärtsvikt (Evidensstyrka 3).*
5. *Användning av läkemedelskombinationer som bedöms kunna ge kliniskt relevanta läkemedelsinteraktioner, kan leda till förstärkt läkemedelseffekt och därmed biverkningar (Evidensstyrka 3).*
6. *Biverkningar är vanligt förekommande bland äldre i alla vårdformer (Evidensstyrka 3).*
7. *En stor del (28–54 procent) av dessa biverkningar har bedömts som undvikbara (Evidensstyrka 3).*
8. *Orsaker till brister i läkemedelsbehandlingen:*
 - Felaktig ordination (Evidensstyrka 3)*
 - Utebliven uppföljning eller ingen reaktion på uppföljningssignaler (Evidensstyrka 3)*
 - Fel i dispensering är ovanliga i relation till andra typer av fell (Evidensstyrka 3)*
 - Polyfarmaci som orsak till ökad förekomst av biverkningar (Evidensstyrka 3).*

I kapitlet 3.6 under overskriften *Hälsoekonomiska aspekter* ble följande slutsatser trukket (kopierat från rapport):

1. *Läkemedelsbiverkningar ger upphov till ökade sjukvårdskostnader (Evidensstyrka 1).*
2. *Det vetenskapliga underlaget är otillräckligt för att belysa om kostnaderna för läkemedelsbiverkningar ökar med patientens ålder (motstridiga resultat).*
3. *Det vetenskapliga underlaget är otillräckligt för att bedöma hur insatser avsedda att minska läkemedelsrelaterade problem hos äldre, påverkar sjukvårdskostnaderna.*
4. *Det vetenskapliga underlaget är otillräckligt för att visa att patientföljsamhet till läkemedelsförskrivningar påverkar sjukvårdskostnaderna (motstridiga resultat).*
5. *Det vetenskapliga underlaget är otillräckligt för att visa att begränsad betalningsförmåga har betydelse för äldres inköp av läkemedel eller de äldres hälsa (motstridiga resultat).*

Kommentarer

Forfatterne av SBU rapporten fra 2009 (2) brukte ikke begrepet legemiddelgjennomgang, samstemming avstemming eller reconciliation, men vi vurderte likevel noen av de oppsummerte studiene til å beskrive et slikt tiltak. Vi har ikke undersøkt om resultatene av den svenske rapporten og den nye Kunnskapssenter rapporten overlapper.

SBU rapporten presenterte dokumentasjon for at en rekke medikamenter, inkludert NSAID, antikolinerge medikamenter og benzodiazepiner, bør betraktes som risikomedikamenter for eldre. Dette betyr ikke at medikamentrelaterte pasientskader hos eldre er avgrenset til disse medikamentene. F.eks utga den norske legeforeningen i 2005 publikasjonen *Tryggere Warfarin behandling i praksis, tryggere antikoagulasjon (7)*. I forordet til publikasjonen står det (*sitat*): *Warfarin er et medikament som i følge bivirkningsmeldingene til Statens legemiddelverk er forbundet med flest bivirkninger og antall meldte skader er 70-80 alvorlige blødninger per år hvorav halvparten med dødelig utgang. Det reelle tallet er trolig høyere*. Publikasjonen gir en lang rekke anbefalinger for god antikoagulasjonsbehandling. Vi ser at det å følge rådene i denne publikasjonen i seg selv kan ansees som et tiltak for å redusere legemiddelrelaterte pasientskader. Vi antar at det foreligger flere slike strategier, retningslinjer og råd rettet mot spesifikke tilstander og medikamenter. Siden vår hensikt har vært å vurdere effekt av generelle tiltak, kan vi ikke utelukke at det foreligger oppsummert forskning om effekt av slike tiltak for å unngå skade ved behandling av spesifikke tilstander.

Vi mener det er viktig å trekke frem at det til tross for et usikkert kunnskapsgrunnlag kan være svært gode grunner til å fremme et tiltak i en kampanje. Momenter som kan spille inn i favør av tiltaket kan være et antatt stort forbedringspotensial, behov for standardisering, erfaringer med tilsvarende tiltak fra andre felt og bred støtte i fagmiljø.

Hovedkonklusjoner

Sammensatte tiltak som legemiddelgjennomgang, undervisning, opplæring og oppfølging kan redusere uhensiktsmessig legemiddelbruk. Det er utilstrekkelig kunnskapsgrunnlag til å bedømme om ett enkelt eller sammensatt tiltak kan gi færre legemiddelrelaterte dødsfall, færre skader eller økt livskvalitet. Det er utilstrekkelig kunnskapsgrunnlag til å bedømme om elektronisk ordinering og kontrollsystem for overflytting og utskrivning alene påvirker legemiddelbruk.

Konklusjonene er basert på gjennomgang av en svensk HTA rapporten fra 2009 og en ny rapport fra Nasjonalt Kunnskapssenter. En rask gjennomgang av sammen-
draget til 28 andre rapporter og systematiske oversikter utgitt etter 2005 gir støtte til konklusjonene.

BEHOV FOR VIDERE FORSKNING

For å kunne trekke sikrere konklusjoner av forskning er det et stort behov for standardisering av tiltak og målemetoder.

Referanser

1. Kohn LT CJDM. To Err Is Human: Building a Safer Health System. Washington, DC, USA: National Academies Press. 1999.
2. Teigen IM, Rendum KL, Slordal L, Spigset O. Feilmedisinering hos pasienter innlagt i sykehus [Medication errors in hospitalised patients]. Tidsskr Nor Laegeforen 2009;129(13):1337-41.
3. Helsetilsynet- Meldesentralen –Oppsummeringsrapport 2001-2007 www.helsetilsynet.no (mai 2010)
4. Forsetlund L, Eike MC, Gjerberg E, Vist G. Effekt av tiltak for å redusere uhensiktsmessig bruk av legemidler i sykehjem: en systematisk oversikt over randomiserte kontrollerte forsøk. Oslo: Nasjonalt kunnskapssenter for helse-tjenesten; Rapport fra Kunnskapssenteret nr 14 - 2010. ISBN 978-82-8121-349-4 ISSN 1890-1298 www.kunnskapssenteret.no (august 2010)
5. SBU -Statens beredning för medicinskutvärdering. Äldres läkemedelsanvändning – hur kan den förbättras? En systematisk litteraturöversikt, rapport nr 193, Maj 2009 www.sbu.se (april 2010)
6. Slik oppsummerer vi forskning. Håndbok for Nasjonalt kunnskapssenter for helsetjenesten. 2.utg. Oslo: Nasjonalt kunnskapssenter for helsetjenesten; 2009. www.kunnskapssenteret.no (mars 2010).
7. Reikvam Å, Sandset PM (red). Warfarinbehandling i praksis. Tryggere anti-koagulasjon. Skriftserie for norske leger: Utdanning og kvalitetsutvikling. Den norske lægeforening 2005.

Vedlegg 1 Søkestrategi

Dato: 25.02.2010

Antall treff: CDSR: 24 ; DARE: 27 ; HTA: 13

Totalt antall treff: 64

Kommentarer: Vi har valgt å avgrense søket til årene 2005-2010.

- #1 (medication reconciliation):ti,ab,kw
- #2 (medication error*):ti,ab,kw
- #3 (medication* and ((safety next management) or (patient next safety))):ti,ab,kw
- #4 (polypharmac* or multipharmac*):ti,ab,kw
- #5 (medication* and (patient *near discharge*)):ti,ab,kw
- #6 MeSH descriptor Patient Discharge, this term only
- #7 (#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6), from 2005 to 2010

Søkestrategi publikasjoner fra Nasjonalt kunnskapssenter for helsetjenesten:

Søketermer: legemiddelfeil, legemiddelskade, legemiddel, legemiddelgjennomgang, elektronisk ordinerings, opplæring, multidose, polyfarmasi, samhandling.

Vedlegg 2 Mulig relevante oversikter og rapporter

Rapporter fra Nasjonalt Kunnskapssenter for helsetjenesten

1. Forsetlund L, Eike MC, Gjerberg E, Vist G. Effekt av tiltak for å redusere uhen-siktsmessig bruk av legemidler i sykehjem: en systematisk oversikt over rando-miserte kontrollerte forsøk. Oslo: Nasjonalt kunnskapssenter for helsetjenesten; 2010. xx s. (Rapport fra Kunnskapssenteret; nr XX utgivelse planlagt sommeren 2010). www.kunnskapssenteret.no (august 2010)
2. Krogstad U, Arntzen E , Baalsrud A, Gilbert M, Nilsen S, Ormstad S, Rygh L Pasientsikkerhet i sykehus - kunnskap eller kampanje?. Rapport fra Kunnskaps-senteret nr 01 - 2007. www.kunnskapssenteret.no (august 2010)
3. Hviding K, Flottorp S Helsetjenester i apotek. En summarisk gjennomgang av rapporterte effekter. Notat 2009. Oslo: Nasjonalt kunnskapssenter for helsetjenesten, 2009. www.kunnskapssenteret.no (august 2010)
4. Pike E, Harboe I, Ringerike T, Klemp M. Legemiddelbehandling hos eldre innlagt for psykisk lidelse. Litteratursøk. Notat 2009. Oslo: Nasjonalt kunnskapssenter for helsetjenesten, 2009. www.kunnskapssenteret.no (august 2010)
5. Nyen B, Thorsen I, Christensen H, Vege A: Gjennomgang og forbedring av arbeidet med multidose i Larvik kommune Rapport 15-2009. Oslo: Nasjonalt kunnskapssenter for helsetjenesten, 2009. www.kunnskapssenteret.no (august 2010)

Cochrane oversikter

1. Durieux P, Trinquart L, Colombet I, Niès J, Walton RT, Rajeswaran A, et al. Computerized advice on drug dosage to improve prescribing practice. Cochrane Database of Systematic Reviews 2008;(3):CD002894.

2. Mistiaen P, Poot E. Telephone follow-up, initiated by a hospital-based health professional, for postdischarge problems in patients discharged from hospital to home. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2006;(4):CD004510.

HTA rapporter

1. SBU -Statens beredning för medicinskutvärdering. Äldres läkemedelsanvändning - hur kan den förbättras? En systematisk litteraturoversikt, rapport nr 193, Maj 2009 www.sbu.se (april 2010). 2010.
2. Danish Centre for Health Technology Assessment. Follow-up visits from nurses after discharge from multidisciplinary pain centre - a health technology assessment. 2007.
3. Danish Centre for Health Technology Assessment. Follow-up home visits at elderly patients after discharge from hospital - a Health Technology Assessment. 2007.
4. Danish Centre for Health Technology Assessment. Intensive Polypharmacological Treatment of type 2-diabetes in daily Clinical Practice : - a Health technology Assessment. 2007.

Andre systematiske oversikter (fra DARE)

1. Ammenwerth E, Schnell-Inderst P, Machan C, Siebert U. The effect of electronic prescribing on medication errors and adverse drug events: a systematic review. *Journal of the American Medical Informatics Association* 2008;15:585-600.
2. Bangalore S, Kamalakkannan G, Parkar S, Messerli FH. Fixed-dose combinations improve medication compliance: a meta-analysis. *American Journal of Medicine* 2007;120:713-9.
3. Chiu WK, Newcomer R. A systematic review of nurse-assisted case management to improve hospital discharge transition outcomes for the elderly. *Professional Case Management* 2007;12:330-6.
4. Frazier SC. Health outcomes and polypharmacy in elderly individuals: an integrated literature review. *Journal of Gerontological Nursing* 2005;31:4-11.
5. George J, Elliott RA, Stewart DC. A systematic review of interventions to improve medication taking in elderly patients prescribed multiple medications. *Drugs and Aging* 2008;25:307-24.
6. Hajjar ER, Cafiero AC, Hanlon JT. Polypharmacy in elderly patients. *American Journal of Geriatric Pharmacotherapy* 2007;5:345-51.

7. Hartikainen S, Lonnroos E, Louhivuori K. Medication as a risk factor for falls: critical systematic review. *Journals of Gerontology Series A - Biological Sciences and Medical Sciences* 2007;62:1172-81.
8. Hickman L, Newton P, Halcomb EJ, Chang E, Davidson P. Best practice interventions to improve the management of older people in acute care settings: a literature review. *Journal of Advanced Nursing* 2007;60:113-26.
9. Holland R, Desborough J, Goodyer L, Hall S, Wright D, Loke YK. Does pharmacist-led medication review help to reduce hospital admissions and deaths in older people: a systematic review and meta-analysis. *British Journal of Clinical Pharmacology* 2008;65:303-16.
10. Kaboli PJ, Hoth AB, McClimon BJ, Schnipper JL. Clinical pharmacists and inpatient medical care: a systematic review. *Archives of Internal Medicine* 2006;166:955-64.
11. Ponniah A, Anderson B, Shakib S, Doecke CJ, Anglely M. Pharmacists' role in the post-discharge management of patients with heart failure: a literature review. *Journal of Clinical Pharmacy and Therapeutics* 2007;32:343-52.
12. Royal S, Smeaton L, Avery AJ, Hurwitz B, Sheikh A. Interventions in primary care to reduce medication related adverse events and hospital admissions: systematic review and meta-analysis. *Quality and Safety in Health Care* 2006;15:23-31.