

# Legemiddelinteraksjoner hos sykehuspasienter – forekomst og klinisk betydning

Hege Salvesen Blix<sup>1,2,3</sup>, Kirsten K. Viktil<sup>1,4</sup> og Åsmund Reikvam<sup>1</sup>

1) Institutt for farmakoterapi, Det medisinske fakultet, Universitetet i Oslo

2) Lovisenberg Diakonale sykehus, Oslo

3) Nasjonalt folkehelseinstitutt, avdeling for legemiddelepideologi

4) Diakonhjemmet sykehusapotek, Oslo

Korrespondanse: Hege Salvesen Blix, Nasjonalt folkehelseinstitutt, avdeling for legemiddelepideologi, Pb 4404 Nydalen, NO-0403 Oslo  
E-post: hege.salvesen.blix@fhi.no Telefon: 23408163 Telefax: 23408146

## SAMMENDRAG

Legemiddelinteraksjoner er viktig å identifisere fordi de kan gi både bivirkninger og endret medikamenteffekt, samt medføre sykdom og død. Målet med studien var å undersøke forekomsten av legemiddelinteraksjoner hos sykehuspasienter, samt å vurdere hvor stor andel av pasientene som hadde klinisk problematiske interaksjoner. Vi benyttet en interaksjonsdatabase, DRUID, til å screene pasientenes legemiddelregimer med henblikk på forekomst av interaksjoner. Denne interaksjonsdatabasen klassifiserer legemiddelinteraksjoner etter alvorlighetsgrad med kategorier fra A til D. 827 pasienter ble fulgt prospektivt under sykehusoppholdet. Legemiddelrelaterte problemer (LRP), hvorav legemiddelinteraksjoner er én kategori, ble identifisert av kliniske farmasøyer og diskutert i tverrfaglig team ledet av lege. Ved computerscreening ble det funnet at 66% av sykehuspasientene hadde potensielle legemiddelinteraksjoner, og en høy andel av disse var knyttet til medikasjon igangsatt under sykehusoppholdet. Ved klinisk vurdering hadde bare 9% av pasientene klinisk problematiske interaksjoner. Alvorlighetsgrad, klassifisert av interaksjonsdatabasen, var i begrenset grad veiledende for om interaksjonene var problematiske og klinisk relevante. Legemidler som hyppigst forårsaket nye og klinisk signifikante legemiddelinteraksjoner på sykehus var warfarin, acetylsalisylsyre, digitoxin og kombinasjonspreparater av kodein/paracetamol. Majoriteten av sykehuspasienter har potensielle legemiddelinteraksjoner, men bare få av disse har klinisk betydning. Alvorlighetsgrad bedømt ved computerprogram har begrensninger som hjelpemiddel for å plukke ut klinisk viktige interaksjoner. Et alternativ er å bruke utvalgte indikatorlegemidler, dvs. legemidler som hyppig forårsaker interaksjoner, som grunnlag for legemiddelgjennomgang med tanke på å identifisere legemiddelinteraksjoner.

Blix HS, Viktil KK, Reikvam Å. **Drug interactions in hospitalised patients – frequency and clinical implications.** *Nor J Epidemiol* 2008; 18 (2): 179-184.

## ENGLISH SUMMARY

**Introduction:** Little is known about the occurrence of drug interactions of hospitalised patients. We aimed to identify the frequency of potential drug interactions among hospitalised patients and, furthermore, to evaluate how many of these were problematic and clinically significant.

**Methods:** We investigated drug interactions by two methods: by applying a computerised drug-drug interaction programme and by prospective clinical evaluation. The study was carried out at departments of internal medicine and rheumatology in five Norwegian hospitals in 2002. Patient characteristics and information on drug use were recorded for 827 patients consecutively included. Medication reviews were carried out by clinical pharmacists and drug-related problems (DRPs), among which drug interactions is one category, were identified and discussed in the hospital multidisciplinary team, chaired by a physician. Retrospectively, the patients' drug regimens were screened by using a computer programme for drug-drug interactions, DRUID. This programme is universally used in Norway and classifies DDIs into four categories according to assumed severity: A, avoid; B, avoid/take precautions; C, take precautions; D, no action needed.

**Results:** A total of 1513 DDIs were found in 544 patients (66% of the total sample of 827 patients) by computer screening. Many of these were related to drugs started in the hospital, that is they were new drug interactions. By bedside evaluation, 99 DDIs were found in 73 patients (9%). Of these, 89 were also identified by computer screening. Thus, only 6% of the computer identified drug interactions were assessed to be clinically problematic. Interactions of all degrees of severity, according to the computer programme, were identified as problematic by bedside screening. Drugs most often causing new drug interactions were warfarin, acetylsalicylic acid, digitoxin and combinations of codeine and paracetamol.

**Conclusions:** The majority of hospitalised patients have potential drug interactions, however, less than one in ten have interactions of clinical importance. Computer graded severity has limitations when intended to be used as an indicator for clinical importance. Another way of picking up new, possibly serious drug interactions would be to select indicator drugs, which are drugs frequently known to be involved in interactions, and then undertake the main interaction search on these drugs.

## INNLEDNING

Legemiddelinteraksjoner kan forårsake problemer hos medikamentbrukeren ved at effekt av involverte legemidler endres. Interaksjonene får klinisk betydning når konsekvensen er dårligere behandling av sykdom, bivirkninger, dårligere livskvalitet og økt morbiditet eller mortalitet (1,2).

Ved innleggelse i sykehus blir pasientens legemiddelregime ofte justert ved tillegg/seponering av legemiddel eller ved doseendring. Pasienten er vanligvis på dette tidspunktet i en akutt og ekstraordinær situasjon. Den akutte tilstanden er i seg selv en risikofaktor fordi en ustabil sykdomsfase kan påvirke legemidlenes farmakokinetikk og farmakodynamikk. Videre kan tillegg av nye legemidler introdusere nye legemiddelinteraksjoner, eller skape ubalanse i stabile legemiddelinteraksjoner. Det er derfor viktig at behandlende helsepersonell identifiserer mulige legemiddelinteraksjoner. Men det finnes utallige problematiske legemiddelkombinasjoner, og det er vanskelig for forskrivere å holde seg oppdatert i dette feltet. Videre kan klinisk betydning av en legemiddelinteraksjon variere fra pasient til pasient, avhengig av genetisk disposisjon, patofysiologiske forhold, komorbiditet og komedisinering (3,4). Kunnskapen om og forståelsen av legemiddelinteraksjoner øker stadig og litteraturen blir mer omfattende. Utfordringen blir å ta i bruk kunnskapen i den kliniske hverdag.

Vi vet lite om forekomsten av interaksjoner hos pasienter innlagt på sykehus i Norge og også lite om alvorlighetsgraden av interaksjonene, dvs. hvor ofte interaksjonene har klinisk betydning. I dag er det mulig å identifisere legemiddelinteraksjoner ved hjelp av databasesystemer (computerscreening) som saumfarer de legemidlene pasienten bruker. Ved slik computerscreening gis det innblikk i forekomsten av potensielle legemiddelinteraksjoner. Men denne metoden tar ikke hensyn til det foreliggende sykdomsbilde eller forekomst av komorbiditet. Dette gjøres imidlertid ved en annen metode, den direkte pasientnære kliniske tilnærmingen til interaksjonsproblemer. Vi har her benyttet begge metoder – computerscreening og klinisk evaluering – for å finne forekomst av både potensielle interaksjoner og klinisk viktige interaksjoner hos sykehuspasienter.

## MATERIALE OG METODE

### *Pasienter og design*

Vi inkluderte pasienter fra fem sykehus i Norge – Ullevål universitetssykehus, Aker universitetssykehus, Lovisenberg Diakonale sykehus, Diakonhjemmet sykehus og Haukeland universitetssykehus – i perioden mai til desember 2002. Pasienter innlagt ved reumatisk eller indremedisinsk avdeling (geriatri-, hjerte-, lungeavdeling) ble fulgt prospektivt under oppholdet. Følgende data ble samlet inn: alder, kjønn, årsak til innleggelse, diagnoser, legemiddelbruk og resultat fra

laboratorieundersøkelser. Sentrale spesifikke faktorer som i litteraturen er vist å kunne påvirke legemiddelbruk, ble registrert. Disse, som benevnes kliniske-farmakologiske faktorer, var: polyfarmasi (definert som 5 eller flere legemidler ved innleggelse), redusert nyrefunksjon (kreatinin clearance under 50 ml/min estimert ved Cockcroft Gault metoden eller serumkreatinin over normalverdi), redusert leverfunksjon (aspartat aminotransferase eller alanin aminotransferase tre ganger over normal verdi), forekomst av hjertesvikt, diabetes, legemiddelallergi eller tidligere bivirkning av legemidler, bruk av legemidler med smal terapeutisk bredde, antatt dårlig medikamentetterlevelse (compliance), samt andre forhold av betydning for legemiddelbruk, for eksempel svelgeproblemer og alkoholmisbruk.

Kliniske farmasøyter samlet data fra legemiddelkurver, medisinsk journal, morgenmøte/previsitt med lege og sykepleier, eventuelt også etter samtale med pasienten. Legemidlene ble klassifisert etter ATC-systemet (5).

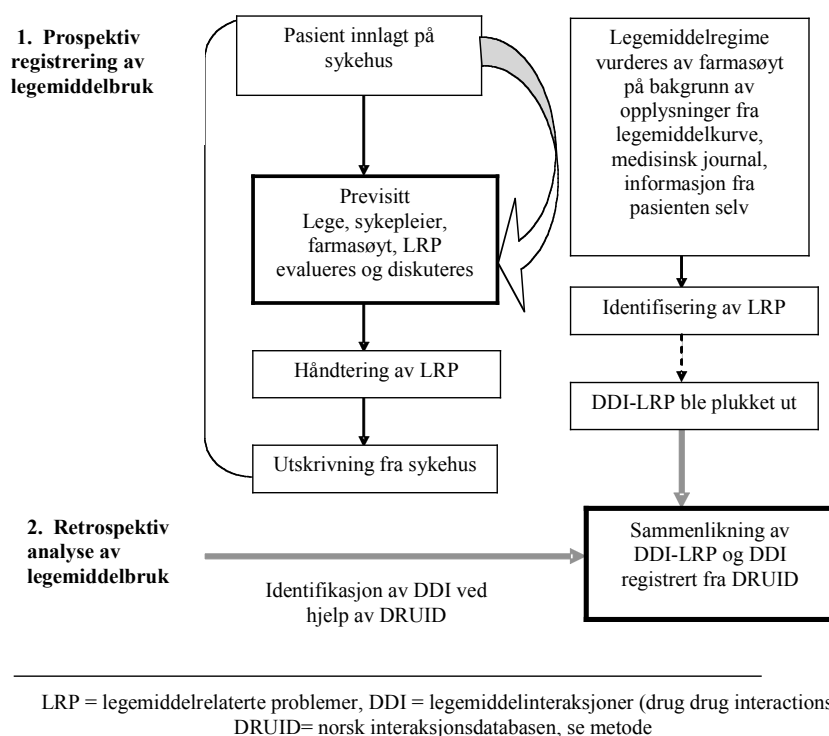
### *Klinisk vurdering*

Kliniske farmasøyter i sykehusteamet vurderte på bakgrunn av disse opplysningene om pasientene hadde legemiddelrelaterte problemer (LRP). Mulige LRP ble tatt opp i revisitt, der blant annet pasientens sykdomsbilde og legemidler ble diskutert, Figur 1.

Et legemiddelrelatert problem er definert som "*en hendelse eller et forhold i forbindelse med legemiddelbehandling som reelt eller potensielt interfererer med ønsket helseeffekt*" (6). Legemiddelrelaterte problemer deles inn i ulike kategorier (7), hvorav en av kategoriene er legemiddelinteraksjoner. For at en legemiddelinteraksjon skulle bli ansett å være et LRP ved klinisk vurdering måtte interaksjonen være spesielt risikabel for pasienten eller ha forårsaket et reelt problem, for eksempel en bivirkning, eller gitt endret effekt av et av legemidlene involvert i interaksjonen. De kliniske farmasøytene benyttet Felleskatalogen (8), Legemiddelhåndboken (9) eller DRUID (10) til å identifisere problematiske legemiddelinteraksjoner hos pasientene. Disse ble så diskutert i møte ledet av ansvarshavende lege og nødvendige tiltak ble iverksatt. Det vises til mer omfattende omtale av metoden og andre aspekter ved legemiddelinteraksjoner som vi har undersøkt tidligere (11-13).

### *Computerscreening*

Ved hjelp av den internet-baserte DRUID-databasen ble pasientenes legemiddelregimer retrospektivt screenet for interaksjoner (mars 2006) (10), Figur 1. DRUID er en kontinuerlig oppdatert database som inkluderer legemiddel-legemiddelinteraksjoner for preparater registrert på det norske marked. Andre legemiddelinteraksjoner, som interaksjoner knyttet til legemidler som ikke er registrert i Norge (spesialproduserte legemidler eller legemidler som er tatt inn etter



**Figur 1.** Metoder for vurdering av legemiddelinteraksjoner (DDI): prospektiv klinisk undersøkelse sammenholdt med retrospektiv analyse ved hjelp av computerscreening.

spesiell søknad) eller interaksjoner med naturlegemidler, alkohol, sigarettøyking eller mat, er ikke inkludert. I DRUID deles legemiddelinteraksjoner inn i fire klasser: A: Legemiddelkombinasjoner som alltid skal unngås. Legemidlene kan unntaksvis kombineres etter en grundig risiko-nyttevurdering på individuelt grunnlag; B: Legemidlene kan kombineres forutsatt at det tas forholdsregler; C: Legemidlene kan kombineres, forutsatt at det går minst 2-3 timer mellom inntak av dem; D: Legemidlene kan uten videre kombineres, interaksjonen har hovedsakelig akademisk interesse, men kan unntaksvis gi kraftigere utslag hos enkelt-individer.

For legemiddelinteraksjoner i klasse A, B og C ble det også registrert om legemiddelinteraksjonen var ny, dvs. fremkommet under sykehusoppholdet.

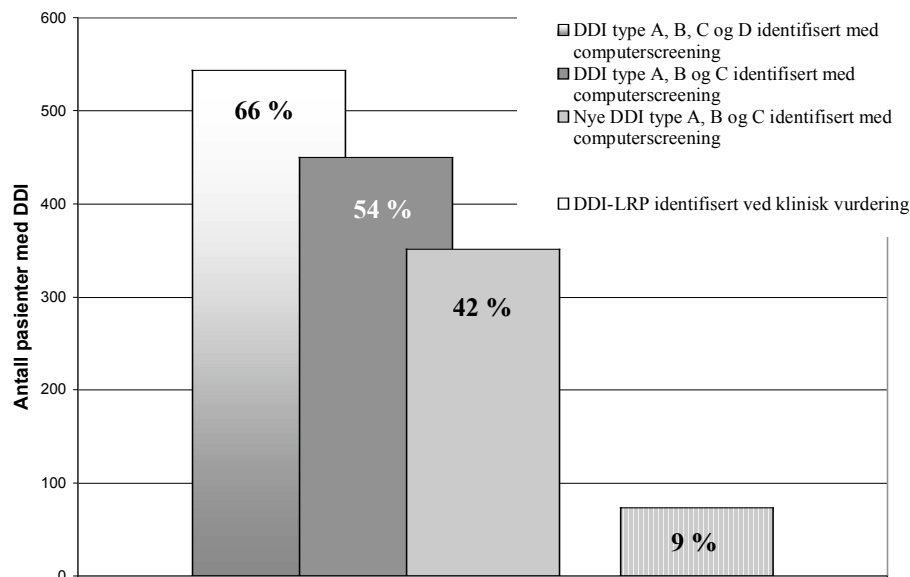
Den retrospektive screeningen ble gjort i 2006, dvs. fire år etter innsamling av kliniske data. I løpet av disse årene kan det ha tilkommet nye interaksjoner i databasen. Da den angjeldende sammenlikningen ble initiert, var det ikke mulig å gjøre en screening med 2002-versjonen av DRUID. Forut for oppstart av analysen sammenliknet vi derfor papirversjonene av DRUID 2002 og DRUID 2006 og fant at oppdateringen hovedsakelig dreide seg om interaksjoner knyttet til legemidler som kom på markedet etter 2002. For legemiddelregimene i vår studie var det kommet til bare noen få nye interaksjoner. Således ville bruk av DRUID 2002 bare i minimal grad gi andre resultater enn bruk av 2006-versjonen. Vi fant derfor at studien kunne gjennomføres som skissert.

## RESULTAT

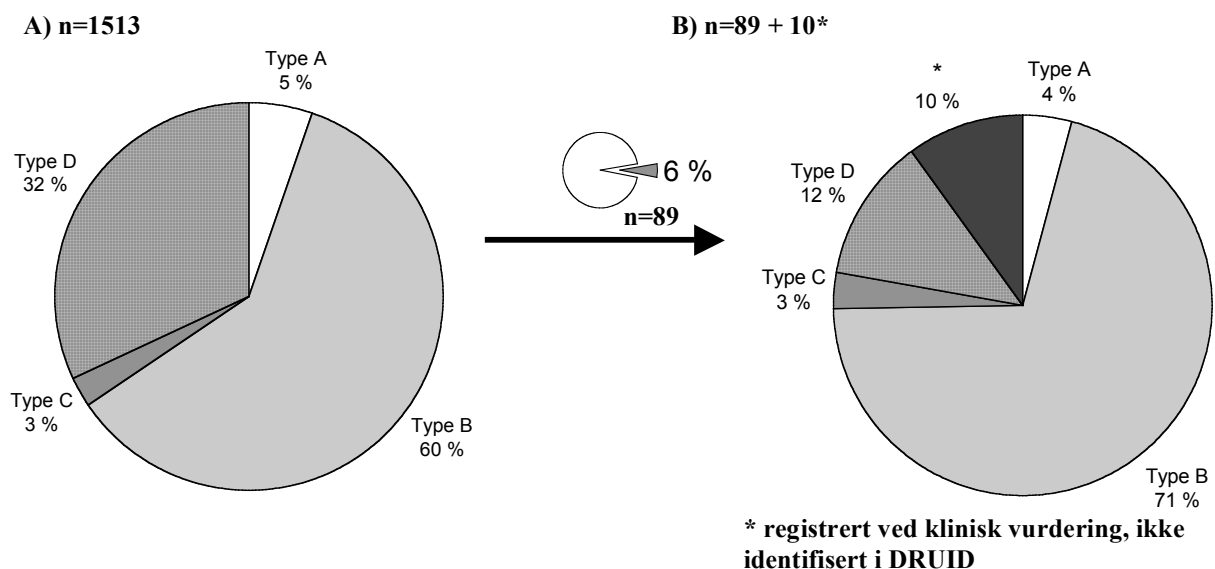
Totalt 827 pasienter brukte 7154 legemidler; av disse var 3705 faste medisiner ved innleggelse. Computerscreening identifiserte 1513 legemiddelinteraksjoner i legemiddelregimene til 544 pasienter (66% av pasientene). Ved prospektiv klinisk gjennomgang ble 99 legemiddelinteraksjoner hos 73 pasienter (9%) vurdert å være problematiske, dvs. å være et LRP, Figur 2. Av disse ble 89 interaksjoner også identifisert ved computerscreening (6% av alle computerregistrerte legemiddelinteraksjoner), mens 10 interaksjoner ikke ble funnet ved computerscreening, Figur 3.

Computerdatabasen identifiserte 78 legemiddelinteraksjoner som type A (5% av alle interaksjoner), 915 (60%) type B, 38 (2%) type C og 482 (32%) type D. Ved den prospektive kliniske evalueringen ble ikke interaksjonene klassifisert etter alvorlighetsgrad utover at de ble vurdert å være et problem for pasienten. Men av de 89 legemiddelinteraksjoner som ble identifisert ved begge metoder var 4 type A (4% av interaksjonene funnet ved klinisk evaluering), mens 70 var type B (71%), 3 type C (3%) og 12 type D (12%), Figur 3.

Av de 450 pasientene som hadde computeridentifiserte legemiddelinteraksjoner av type A, B og C, hadde 351 (42% av alle pasientene), legemiddelinteraksjoner knyttet til legemiddelendringer under sykehusoppholdet, dvs. nye interaksjoner. Av de 769 legemidlene som medførte nye legemiddelinteraksjoner var 586 igangsatt som fast medisin mens 183 var introdusert som "eventuell medisin". Av ny fast medi-



**Figur 2.** Antall pasienter med legemiddelinteraksjoner (DDI\*) av ulike alvorlighetsgrad (Type A, B, C, D, se metode) identifisert ved hjelp av DRUID-databasen, og DDI-LRP identifisert ved klinisk vurdering. % i kolonnene angir hvor stor andel pasientene utgjorde av total pasientpopulasjon (827 pasienter).



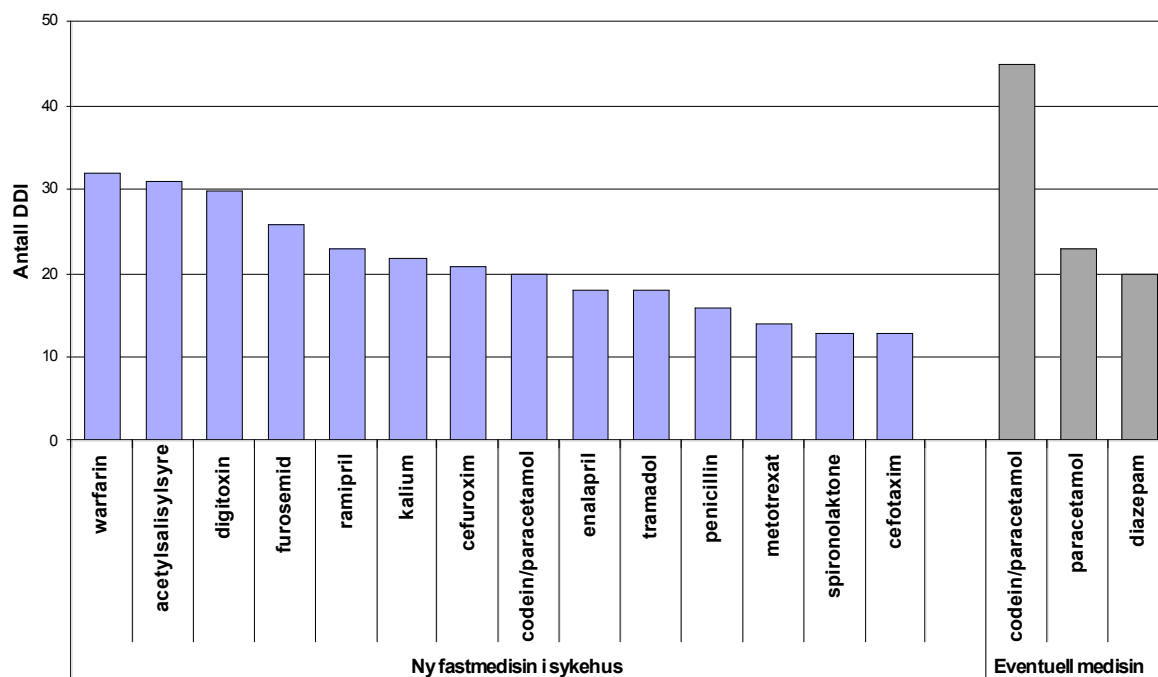
**Figur 3.** Interaksjoner inndelt etter alvorlighetsgrad, basert på DRUIDs klassifisering. A) computerscreening, B) klinisk evaluering.

sin forårsaket 14 substanser 50% av alle nye legemiddelinteraksjoner, Figur 4. 138 (24%) av de nye faste legemidlene var antibiotika som ble seponert i forbindelse med utskrivning. Av "eventuell medisin" forskrevet på sykehus forårsaket tre substanser 50% av nye interaksjoner, Figur 4.

## DISKUSJON

Et høyt antall interaksjoner ble identifisert ved computerscreening, men bare 6% av disse ble identifisert som LRP ved klinisk vurdering. Dette er i overens-

stemmelse med en amerikansk studie hvor det ble funnet at bare 5% av potensielle interaksjoner var klinisk relevante (14). Dette betyr at computerscreening identifiserer mange potensielle interaksjoner som ikke representerer et reelt klinisk problem. Dog kan det være at noen av de computeridentifiserte interaksjonene kan få klinisk betydning, men fordi de er "stabile", utgjør de på undersøkelsestidspunktet ingen fare, dvs. de registreres ikke som LRP ved klinisk vurdering. Noen medikamentkombinasjoner er nok også igangsatt til tross for kunnskap om potensiell alvorlig interaksjon – fordi en ønsker å nyttiggjøre seg positive



**Figur 4.** Legemidler som oftest er involvert i nye legemiddelinteraksjoner i sykehus. Gjelder interaksjoner som ble identifisert ved computerscreening (DRUID-databasen).

effekter av flere medikamenter. For eksempel kan bruk av acetylsalisylsyre og warfarin samtidig øke den antitrombotiske effekten (15). Andre ganger kan det være at interaksjonen må aksepteres som et nødvendig onde, for eksempel kan en pasient med reumatoid artritt få et per oralt NSAID og metotrexat samtidig fordi han trenger smertebehandling i tillegg til den sykdomsmodifiserende behandlingen som oppnås med metotrexat (16). Begge de nevnte interaksjonene er i DRUID-databasen klassifisert i grupper med høy alvorlighetsgrad, henholdsvis type B og type A. Allikevel forskrives de ikke sjelden. For leger med kompetanse innen henholdsvis kardiologi og revmatologi kan slike vanskelige terapeutiske avveielser gjennomføres ganske greit, men for andre leger er håndteringen av kombinasjonene mer problematisk. Dette illustrerer viktigheten av å ha generelt gode kunnskaper om anbefalt legemiddelterapi og god klinisk vurderingsevne når opplysninger fra computerdatabaser evalueres.

Andre studier har funnet tilsvarende forekomst av potensielle legemiddelinteraksjoner hos sykehuspasienter som oss. Forekomsten av interaksjoner er funnet hos 52% til 70% av pasientene, avhengig av om en vurderer legemiddelbruken ved innleggelse, under sykehusoppholdet eller ved/etter utskrivning fra sykehus (17-20). Like interessant som totalt antall potensielle legemiddelinteraksjoner er forekomsten av nye legemiddelinteraksjoner hos pasienter som legges inn på sykehus. Vi fant nyoppståtte interaksjoner hos nesten halvparten av pasientene. Disse interaksjonene er viktig å følge nøye for å unngå uheldige konsekvenser under sykehusoppholdet, da pasientene er i en ustabil

fase. Nyoppståtte potensielle interaksjoner som oppfattes å innebære høy risiko for bivirkninger, overdosering eller redusert effekt, bør overvåkes også etter utskrivning fra sykehus.

Den enkelte forskriver kan ikke huske alle uheldige legemiddelkombinasjoner, og det er derfor nyttig å ha hjelpemidler som kan identifisere potensielle legemiddelinteraksjoner. Et computerbasert legemiddelinteraksjonsprogram, for eksempel DRUID som vi brukte, er til tross for svakhetene beskrevet ovenfor, en nyttig kunnskapskilde. Det kan kobles opp mot sykehusenes journal- og forskrivningssystem. Ved hjelp av varslingsvinduer ("pop-up") kan en forskriver bli minnet om potensielt farlige interaksjoner.

DRUID er i dag installert som et verktøy i apotekenes dataprogram for reseptregistrering. Oftest er det stilt inn slik at programmet bare varsler interaksjoner av en viss alvorlighetsgrad (konferer graderingen A-D i DRUID-programmet). Grunnen er at for mange signaler er tidkrevende å forholde seg til, og mange "falske" alarmer kan føre til at varslingen skrur av (21). Vi fant at interaksjoner av alle ulike alvorlighetsgrader – ifølge DRUID – kunne bli oppfattet som problematiske når de ble vurdert klinisk. Dette viser at innstilling av varselsystemet i databasen ikke uten videre kan basere seg på den alvorlighetsgradering som computerscreeningen benytter. En annen løsning i den kliniske hverdagen kan være å bruke indikatorlegemidler, dvs. at datasystemet reagerer på de legemidler som oftest gir nye legemiddelinteraksjoner. I vår studie var dette warfarin, acetylsalisylsyre, digitoxin og kombinasjonen codein/paracetamol.

## KONKLUSJON

Potensielle legemiddelinteraksjoner ble funnet hos et høyt antall norske sykehuspasienter og nye interaksjoner forekom hyppig under sykehusoppholdet. Andelen klinisk problematiske interaksjoner blant potensielle interaksjoner var lav. En computerbasert screening-

database kan være nyttig som bakgrunnsinformasjon, men gir uforholdsmessig mange "falske" varsler. Våre resultater indikerer at når elektronisk varsling følges opp med vurdering av personell med spesiell legemiddelkompetanse, for eksempel kliniske farmasøyer, oppnås den beste overvåkning av legemiddelinteraksjoner.

## REFERANSER

1. Hamilton RA, Briceland LL, Andritz MH. Frequency of hospitalization after exposure to known drug-drug interactions in a Medicaid population. *Pharmacotherapy* 1998; **18** (5): 1112-20.
2. Seymour RM, Routledge PA. Important drug-drug interactions in the elderly. *Drugs Aging* 1998; **12** (6): 485-94.
3. Arranz MJ, de Leon J. Pharmacogenetics and pharmacogenomics of schizophrenia: a review of last decade of research. *Mol Psychiatry* 2007; **12** (8): 707-47.
4. Brodtkorb E, Mula M. Optimizing therapy of seizures in adult patients with psychiatric comorbidity. *Neurology* 2006; **67** (12 Suppl 4): S39-44.
5. WHO Collaborating Centre for Drug Statistics Methodology. ATC Index with DDDs 2002. Oslo, WHO Collaborating Centre, 2002.
6. van Mil JW, Westerlund LO, Hersberger KE, Schaefer MA. Drug-related problem classification systems. *Ann Pharmacother* 2004; **38** (5): 859-67.
7. Blix HS, Viktil KK, Reikvam A, et al. The majority of hospitalised patients have drug-related problems: results from a prospective study in general hospitals. *Eur J Clin Pharmacol* 2004; **60** (9): 651-8.
8. Felleskatalogen, 44 Utg. Oslo: Felleskatalogen AS, 2002.
9. Norsk Legemiddelhandbok for Helsepersonell, 2001. Oslo: Foreningen for utgivelse av Norsk Legemiddelhandbok.
10. Spigseth O (editor). Norwegian Drug Information Database. <http://www.interaksjoner.no>.
11. Blix HS, Viktil KK, Moger TA, Reikvam A. Characteristics of drug-related problems discussed by hospital pharmacists in multidisciplinary teams. *Pharm World Sci* 2006; **28** (3): 152-8.
12. Viktil KK, Blix HS, Moger TA, Reikvam A. Polypharmacy as commonly defined is an indicator of limited value in the assessment of drug-related problems. *Br J Clin Pharmacol* 2007; **63**: 187-95.
13. Blix HS, Viktil KK, Moger TA, Reikvam A. Identification of drug interactions in hospitals – computerized screening vs. bedside monitoring. *J Clin Pharm Ther* 2008 (in press).
14. Peng CC, Glassman PA, Marks IR, et al. Retrospective drug utilization review: incidence of clinically relevant potential drug-drug interactions in a large ambulatory population. *J Manag Care Pharm* 2003; **9** (6): 513-22.
15. Delaney JA, Opatrny L, Brophy JM, Suissa S. Drug drug interactions between antithrombotic medications and the risk of gastrointestinal bleeding. *CMAJ* 2007; **177** (4): 347-51.
16. Frenia ML, Long KS. Methotrexate and nonsteroidal antiinflammatory drug interactions. *Ann Pharmacother* 1992; **26**: 234-237.
17. Glintborg B, Andersen SE, Dalhoff K. Drug-drug interactions among recently hospitalised patients – frequent but mostly clinically insignificant. *Eur J Clin Pharmacol* 2005; **61** (9): 675-81.
18. Kohler GI, Bode-Boger SM, Busse R, et al. Drug-drug interactions in medical patients: effects of in-hospital treatment and relation to multiple drug use. *Int J Clin Pharmacol Ther* 2000; **38** (11): 504-13.
19. Nielsen EW, Dybwik K. Legemiddelinteraksjoner i en intensivavdeling. *Tidsskr Nor Lægeforen* 2004; **124** (22): 2907-8.
20. Saltvedt I, Spigset O, Ruths S, et al. Patterns of drug prescription in a geriatric evaluation and management unit as compared with the general medical wards: a randomised study. *Eur J Clin Pharmacol* 2005; **61** (12): 921-8.
21. Magnus D, Rodgers S, Avery AJ. GP's views on computerized drug interactions alert: questionnaire survey. *J Clin Pharm Ther* 2002; **27** (5): 377-82.