

# Legemiddelrelaterte akuttmottakbesøk

*Identifisert ved hjelp av AT-HARM10 og validert i henhold til  
vurdering i tverrfaglig team*

Julie Leonora Samdal Pettersen



Masteroppgave i farmasi  
Seksjon for farmakologi og farmasøytisk biovitenskap  
45 studiepoeng

Farmasøytisk Institutt  
Det matematisk-naturvitenskapelige fakultet

UNIVERSITETET I OSLO

Mai 2023



# Legemiddelrelaterte akuttmottakbesøk

*Identifisert ved hjelp av AT-HARM10 og validert i henhold til  
vurdering i tverrfaglig team*

Julie Leonora Samdal Pettersen



## **Veiledere:**

Kirsten K. Viktil,  
Ph.d., cand.pharm., Førsteamanuensis II,  
Farmasøytisk Institutt, Universitetet i Oslo og  
klinisk farmasøyt/avdelingsleder Diakonhjemmet Sykehusapotek

Lisbeth Damlien Nymoen,  
Klinisk farmasøyt, Ph.d., Master i farmasi, Diakonhjemmet Sykehusapotek

## **Utført ved:**

Diakonhjemmet Sykehusapotek

UNIVERSITETET I OSLO

Mai 2023

© Julie Leonora Samdal Pettersen

2023

Legemiddelrelaterte akuttmottakbesøk - *Identifisert ved hjelp av AT-HARM10 og validert i henhold til vurdering i tverrfaglig team*

Julie Leonora Samdal Pettersen

<http://www.duo.uio.no/>

Trykk: Representeralen, Universitetet i Oslo

## Sammendrag

**Bakgrunn:** Selv om legemidler er et gode og de helsemessige gevinster kan være store, er det dessverre negative aspekter rundt legemiddelbruk. Legemidler kan medføre legemiddelrelaterte problemer, som igjen kan resultere i legemiddelrelaterte akuttmottakbesøk og sykehusinnleggelser. En norsk studie ved Diakonhjemmet sykehus viste at nesten 20% av alle akuttmottakbesøkene ved sykehuset kunne knyttes til pasientenes legemiddelbruk. Dette er en betydelig andel av alle akuttmottakbesøk, og er en byrde for pasienten selv, helsevesenet og samfunnet. Derfor er det viktig å rette fokus mot legemiddelrelaterte akuttmottakbesøk, samt å identifisere hvilke pasienter som kan ha en økt risiko for dette, slik at disse kan forebygges. Det å identifisere legemiddelrelaterte akuttmottakbesøk kan være både tid- og ressurskrevende. Derfor er det utviklet ulike verktøy som har til hensikt å gjøre denne prosessen mer effektiv. Et av disse verktøyene er AT-HARM10, som er utviklet i Sverige.

**Hensikt:** Hensikten med denne masteroppgaven er å identifisere legemiddelrelaterte akuttmottakbesøk ved hjelp av verktøyet AT-HARM10, og videre validere de identifiserte akuttmottakbesøkene mot klassifisering utført av et tverrfaglig team bestående av leger og kliniske farmasøyter. Hensiktsmessigheten ved verktøyet vil også undersøkes.

**Metode:** 402 pasienter fra en tidligere randomisert kontrollert studie ble inkludert i denne masteroppgaven. Dataene som ble benyttet var innhentet i forbindelse med denne tidligere studien. Disse pasientenes akuttmottakbesøk ble retrospektivt gjennomgått og klassifisert som *mulig* eller *usannsynlig* legemiddelrelatert ved hjelp av verktøyet AT-HARM10. For å gjøre en ekstern validering av verktøyet ble resultatene fra masterstudentens klassifiseringer ved hjelp av AT-HARM10 sammenlignet mot en gullstandard bestående av tre kliniske farmasøyter og to overleger, som på forhånd hadde gjort en retrospektiv gjennomgang og klassifisering av pasientene.

**Resultat:** I denne masteroppgaven ble det ved bruk av verktøyet AT-HARM10 identifisert et mulig legemiddelrelatert akuttmottakbesøk hos 43% av pasientene, versus 19,7% som ble funnet av det tverrfaglige teamet (gullstandarden). Eldre pasienter, pasienter allokert til medisinsk avdeling, pasienter som tidligere hadde vært innlagt ved sykehuset samt pasienter som brukte mange legemidler, hadde en økt odds for å bli klassifisert med et mulig legemiddelrelatert akuttmottakbesøk ved hjelp av AT-HARM10. Verktøyet hadde en

sensitivitet, spesifisitet, positiv- og negativ prediktiv verdi på henholdsvis 95%, 71%, 46% og 98%.

**Konklusjon:** Denne masteroppgaven har gjennomført en ekstern validering av AT-HARM10, og viser at verktøyet fanger opp tilnærmet alle akuttmottakbesøk som er legemiddelrelaterte i henhold til en gullstandard. Verktøyet er enkelt i bruk, og er en effektiv metode for identifisering av mulige legemiddelrelaterte akuttmottakbesøk. Verktøyet kan være passende å bruke i klinisk forskning hvor det er ønskelig å undersøke legemiddelrelaterte akuttmottakbesøk. Dog kan det være nødvendig å anvende verktøyet i kombinasjon med andre metoder for identifisering av legemiddelrelaterte akuttmottakbesøk. Masteroppgaven har også identifisert pasientkarakteristika som er assosiert med legemiddelrelaterte akuttmottakbesøk. Disse risikofaktorene kan indikere hvilke pasientgrupper det er viktig å fokusere på i forhold til å fange opp og forebygge disse akuttmottakbesøkene, under henholdsvis sykehusinnleggelser og i primærhelsetjenesten.

## Forord

Denne masteroppgaven ble utført ved Diakonhjemmet sykehusapotek i Oslo, fra august 2022 til mai 2023. Det å skrive en masteroppgave har bydd på både opp- og nedturer. Denne perioden har vært utfordrende, men også svært lærerik. Jeg er takknemlig for at jeg har fått muligheten til å fordype meg innenfor et tema som jeg synes er utrolig spennende.

Jeg ønsker først og fremst å rette en stor takk til mine to fantastiske veiledere, Kirsten K. Viktil og Lisbeth D. Nymoen. Tusen takk for deres verdifulle hjelp, konstruktive kritikk, nyttige tilbakemeldinger og ikke minst støtte, oppmuntring og motivasjon gjennom hele dette året. Dere har alltid bydd på godt humør og masse positivitet, som også har smittet over på meg. Takk for alt dere har lært meg. Jeg kunne ikke vært mer heldig med veiledere.

En stor takk til hele Diakonhjemmet Sykehusapotek for at jeg har fått lov til å utføre min masteroppgave hos dere. Tusen takk for at dere har tatt meg så godt imot. Takk for alle hyggelige samtaler, engasjement og fine innspill til masteroppgaven.

Jeg vil også takke resten av forskningsgruppen i klinisk farmasi for mange spennende møter og virkelig nyttige innspill til min masteroppgave underveis.

En meget stor takk til mine fantastiske farmasivenner for ekstremt mye latter og et uvurderlig vennskap gjennom disse fem årene som farmasistudenter. Dere har gjort hverdagen til en lek, både i og utenfor FI. Takk for at vi har stått sammen i denne berg- og dalbanen. Jeg hadde ikke klart dette uten dere!

Til slutt vil jeg takke familien min som alltid har støttet og motivert meg gjennom hele min utdanning. Uten dere hadde jeg ikke vært der jeg er i dag.

Julie Leonora Samdal Pettersen

Oslo, mai 2023

## **Forkortelser**

AT-HARM10 = Assessment Tool for Identifying Hospital Admissions Related to Medications

ATC = Anatomisk terapeutisk kjemisk klassifikasjon av legemidler

CRP = C-reaktivt protein

DHS = Diakonhjemmet Sykehus

DVT = Dyp venetrombose

EPIMERR = Drug safety in Emergency Patients –a randomized controlled trial Investigating the effect of MEdication Reconciliation and Review on readmission rate

IMM = Integrated Medicines Management

IQR = Interquartile range (interkvartilbredde)

KI = Konfidensintervall

KOLS = Kronisk obstruktiv lungesykdom

LIB = Legemidler i bruk

LMG = Legemiddelgjennomgang

LMS = Legemiddelsamstemming

LRA = Legemiddelrelatert akuttmottakbesøk

LRI = Legemiddelrelatert innleggelse

LRP = Legemiddelrelatert problem

MTS = Manchester Triage System

NPV = Negativ prediktiv verdi

NSAIDs = Non-steroidal anti-inflammatory drugs (Ikke-steroide antiinflammatoriske legemidler)

OR = Odds ratio

PCNE = Pharmaceutical Care Network Europe

PPV = Positiv prediktiv verdi



RCT = Randomized controlled trial (randomisert kontrollert studie)

REK = Regionale komiteer for medisinsk og helsefaglig forskningsetikk

RELIS = Regionale legemiddelinformasjonsentre

SD = Standardavvik

STOPP-2 = Screening Tool of Older Persons' Prescriptions

WHO = World Health Organization (Verdens helseorganisasjon)

WHO-UMC = World Health Organization - Uppsala Monitoring Centre

# Innholdsfortegnelse

1. Introduksjon.....	1
1.1 Akuttmottak.....	1
1.1.2 Pasientpopulasjon, liggetid og legemiddelrelatert risiko i akuttmottak .....	2
1.2 Legemiddelrelaterte problemer.....	3
1.3 Uoverensstemmelser i legemiddellister.....	4
1.4 Legemiddelrelaterte innleggelser og akuttmottakbesøk.....	5
1.5 Legemiddelsamstemming.....	6
1.6 Legemiddelgjennomgang.....	7
1.7 Metoder for identifisering av legemiddelrelaterte innleggelser og akuttmottakbesøk.....	9
1.7.1 Drug-related hospital admissions Adjudication Guide .....	9
1.7.2 Quick Assessment of drug-related admissions over time .....	10
1.7.3 Assessment tool for hospital admissions related to medications .....	10
1.8 Tidligere publiserte artikler om AT-HARM10 .....	11
1.9 Hensikt.....	12
2. Metode.....	13
2.1 Studiedesign.....	13
2.2 Studiepopulasjon .....	13
2.3 Datagrunnlag og databearbeidelse.....	14
2.3.1 Pasientdata fra EPIMERR og delstudien om LRA .....	14
2.3.2 Involverte legemidler .....	15
2.3.3 ICD-10-koder .....	16
2.4 AT-HARM10.....	18
2.4.1 Masterstudentens innføring i pasientgrunnlaget og bruk av verktøyet AT-HARM10 .....	18
2.5 Utførelse av klassifisering av LRA ved hjelp av AT-HARM10.....	19
2.6 Akuttmottakbesøk hvor det var nødvendig å konferere veileder .....	21
2.7 Planlagte akuttmottakbesøk .....	22

2.8	<i>Hensiktsmessighet ved bruk av AT-HARM10</i> .....	22
2.8.1	Ekstern validering av AT-HARM10 .....	22
2.8.2	Tidsbruk.....	23
2.9	<i>Etiske hensyn</i> .....	24
2.10	<i>Statistisk analyse</i> .....	24
3.	Resultater.....	26
3.1	<i>Demografiske data</i> .....	26
3.2	<i>Planlagte akuttmottakbesøk</i> .....	27
3.3	<i>Klassifisering av akuttmottakbesøk ved hjelp av AT-HARM10</i> .....	27
3.4	<i>Involverte legemidler</i> .....	28
3.5	<i>Henvisningsårsaker</i> .....	30
3.6	<i>Bruk av de ulike spørsmålene i AT-HARM10 for å klassifisere mulige LRA</i> .....	31
3.7	<i>Innhenting av tilleggsinformasjon</i> .....	32
3.8	<i>Tidsbruk</i> .....	32
3.9	<i>Klassifisering av legemiddelrelaterte akuttmottakbesøk ved hjelp av AT-HARM10 versus tverrfaglig team</i> .....	33
3.10	<i>Sensitivitet og spesifisitet for AT-HARM10</i> .....	36
4.	Diskusjon.....	37
4.1	<i>Hovedfunn</i> .....	37
4.2	<i>Ekstern validering av AT-HARM10</i> .....	40
4.3	<i>Involverte legemidler</i> .....	41
4.4	<i>Henvisningsårsaker</i> .....	43
4.5	<i>Hensiktsmessighet og brukervennlighet ved AT-HARM10</i> .....	45
4.6	<i>Svakheter ved denne masteroppgaven</i> .....	46
4.7	<i>Styrker ved denne masteroppgaven</i> .....	47
4.8	<i>Veien videre</i> .....	48

5. Konklusjon .....	49
6. Referanser.....	50
7. Vedlegg .....	59
<i>Vedlegg 1: Instruksjon for AT-HARM10.....</i>	<i>60</i>
<i>Vedlegg 2: Eksempler fra denne masteroppgaven.....</i>	<i>67</i>
<i>Vedlegg 3: Anonymisert pasientskjema.....</i>	<i>70</i>

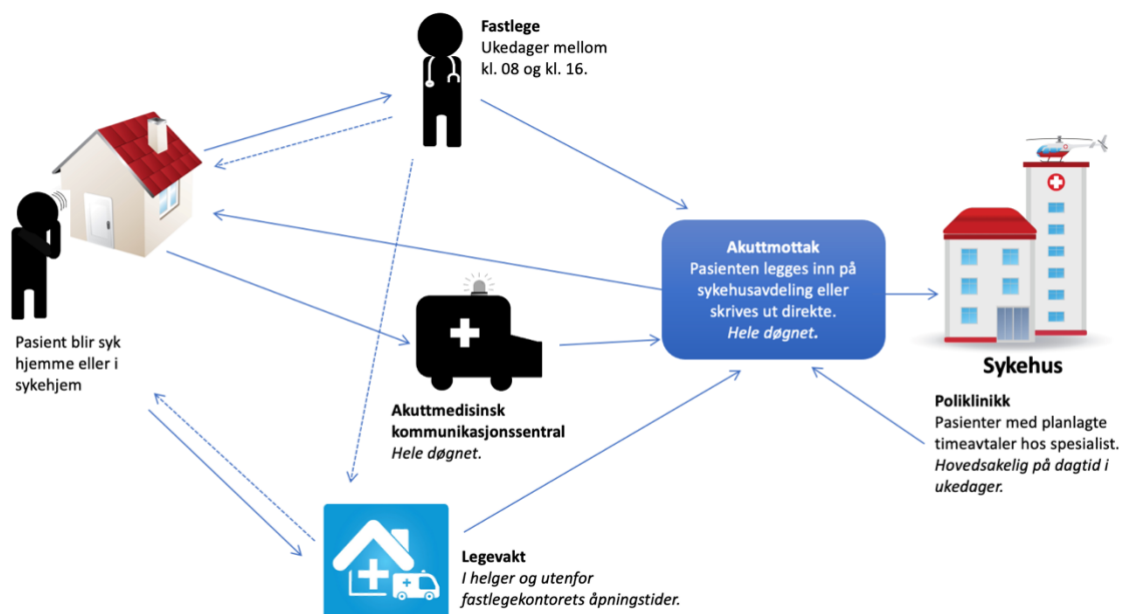
# 1. Introduksjon

## 1.1 Akuttmottak

Et akuttmottak er en avdeling på et sykehus som mottar pasienter som trenger øyeblikkelig hjelp (1).

Definisjon, øyeblikkelig hjelp: «Øyeblikkelig hjelp er en situasjon der en pasient trenger helsehjelp med én gang, det vil si at det enten er fare for liv eller alvorlig redusert helse dersom helsehjelpen ikke gis. Når helsehjelpen fremstår 'påtrengende nødvendig', har pasienten krav på øyeblikkelig hjelp. Det følger av helsepersonelloven § 7. Pasienten kan som hovedregel ikke nekte å ta imot slik hjelp» (2).

Akuttmottaket er det første stedet pasienten kommer til på sykehuset før en eventuell innleggelse. I Norge tar akuttmottakene imot pasienter som på forhånd har vært i kontakt med primærhelsetjenesten, samt pasienter som kommer direkte med ambulanse (3;4). Noen av pasientene blir innlagt på sykehuset, mens andre blir skrevet ut til hjemmet eller til annet omsorgsnivå direkte fra akuttmottaket (5). Figur 1 viser hvordan det norske helsesystemet fungerer.



**Figur 1: Oversikt over hvordan det norske helsesystemet er bygget opp.** Pasienter ankommer akuttmottaket for en eventuell innleggelse på sykehus. Pasienter må bli henvist til akuttmottaket fra for eksempel fastlege eller legevakt. Noen pasienter ankommer direkte med ambulanse. Figuren er en oversatt reproduksjon av figur 1 i (6), gjengitt med tillatelse fra forfatter.

Pasienter som på forhånd har vært i kontakt med primærhelsetjenesten blir henvist av for eksempel fastlege eller legevakt, som ofte stiller en tentativ diagnose. Akuttmottaket blir så kontaktet, og kan dermed forberede seg til pasientens ankomst slik at rask diagnose og behandling blir mulig. Noen pasienter ankommer akuttmottaket direkte fra ambulanse, ofte med akutte og kritiske tilstander. Disse pasientene har i mange tilfeller ikke blitt undersøkt av lege på forhånd, men akuttmottaket blir varslet om deres ankomst slik at nødvendig behandling kan igangsettes raskt. Akuttmottaket mottar ofte et stort antall pasienter i løpet av en dag, hvorav mange av disse har kritiske tilstander som krever raskt tilsyn av lege (7). Det er viktig at de pasientene med tilstander som haster mest får tilsyn først, slik at nødvendig medisinsk behandling kan igangsettes raskt (8). Derfor er det i mange norske akuttmottak tatt i bruk ulike systemer for å prioritere pasientene basert på deres tilstand (9). En slik prioritering kalles for «triage». Et eksempel på et slikt triagesystem som benyttes i norske akuttmottak (5) er Manchester Triage System (MTS) (10), som er vist i tabell 1.

**Tabell 1: Manchester Triage System (MTS).** Triagesystem som brukes ved ankomst i akuttmottak. Tabellen viser inndelingen av de ulike hastegradene i MTS, og den maksimale ventetiden før legetilsyn for hver av dem. Pasienter som klassifiseres til hastegrad 1 krever umiddelbart legetilsyn. Tabellen er en reproduksjon av illustrasjonen til Norwegian Manchester Triage Group (10).

Hastegrad	Navn	Tid til tilsyn
1	Umiddelbart	0 minutter
2	Haster veldig	< 10 minutter
3	Haster	< 60 minutter
4	Vanlig	< 120 minutter
5	Haster ikke	< 240 minutter

### 1.1.2 Pasientpopulasjon, liggetid og legemiddelrelatert risiko i akuttmottak

Da akuttmottakene tar imot mange pasienter i løpet av en dag, har leger og sykepleiere der ofte en hektisk hverdag (5;11;12). I 2013 hadde norske akuttmottak 180 akuttmottakbesøk per 1000 innbyggere (13). Med hensyn til dagens befolkningstall (14), utgjør dette omtrent 990 000 besøk i norske akuttmottak årlig. Pasientpopulasjonen i akuttmottaket er heterogen sammenlignet med mer spesialiserte sykehusposter (for eksempel kardiologisk avdeling og gastrokirurgisk avdeling). Videre håndterer akuttmottak pasienter med alle triage-nivåer (se tabell 1), slik at pasientenes sykdomstilstand har stor variasjon. Studier viser at den gjennomsnittlige liggetiden for pasienter i norske akuttmottak er 3–4 timer (3;15). Avgjørelser knyttet til behandling og om pasienten skal innlegges på sengepost eller sendes hjem, må dermed tas raskt. Grunnet den hurtige arbeidsflyten har legene i akuttmottaket begrenset med

tid til å innhente opplysninger om pasientens tidligere legemiddelbruk (16). Følgelig kan utfordringer knyttet til legemiddelbruk og legemiddelrelaterte problemer raskt overses (17). Dette kan føre til uheldige konsekvenser for pasienten, som blant annet legemiddelrelaterte reinnleggelser (18). Dermed er det viktig å fokusere på å identifisere pasienter som har en økt risiko for legemiddelrelaterte akuttinnleggelsesbesøk (LRA) og innleggelser (LRI) tidlig i oppholdet. Samtidig er det viktig at man i primærhelsetjenesten har fokus på disse risikopasientene, slik at man kan forebygge LRA og LRI.

## **1.2 Legemiddelrelaterte problemer**

Definisjon, legemiddelrelaterte problemer (LRP): *«En hendelse eller et forhold som skjer i forbindelse med legemiddelbehandling, og som reelt eller potensielt interfererer med ønsket helseeffekt»* (19).

Med tiden kommer det stadig nye legemidler på markedet, og flere sykdommer kan derfor forebygges og behandles (20). Legemidler er dermed viktige for både pasient, helsevesen og samfunn. Også befolkningstallet vokser jevnlig (14), og antall eldre mennesker øker (21). Samtidig øker også polyfarmasi blant den eldre befolkningen (22). Polyfarmasi er ofte definert som bruk av fem eller flere legemidler samtidig, eller bruk av flere legemidler enn det det er indikasjon for (22). Jo flere legemidler en bruker, desto større er risikoen for legemiddelbivirkninger og legemiddelinteraksjoner (23). Polyfarmasi øker derfor risikoen for LRP (24). Studier viser at forekomsten av LRP er høy (25;26), og en norsk studie fant at hele 81% av pasientene hadde minst ett LRP (25). LRP er en byrde for både pasienten og samfunnet (19), og kan også være årsak til LRI (27;28). I tillegg er det vist at en stor andel av alle LRP som forekommer kan forebygges (29). På bakgrunn av dette er det viktig å ha fokus på disse problemene knyttet til legemidler. Følgelig er det utviklet ulike klassifiseringssystemer for LRP (20). I Norge har leger og farmasøyter samarbeidet for å utvikle et norsk system for klassifisering av LRP, og i 2007 ble dette norske klassifiseringssystemet publisert (19;20). Tabell 2 viser hvordan dette er bygget opp. Systemet deler LRP inn i seks ulike hovedkategorier, med tolv tilhørende underkategorier (19;20). Et slikt system kan være nyttig i både forskning og klinisk praksis, da det blant annet kan brukes som et hjelpemiddel i diskusjoner med helsepersonell og pasient, eller for å registrere funn i klinisk praksis (20).

**Tabell 2: Norsk klassifisering av legemiddelrelaterte problemer (LRP).** Tabellen viser hvilke hovedkategorier LRP kan klassifiseres som, samt tilhørende definisjon og underkategorier. Tabellen er laget basert på (19) og tabell 6.1 i (20).

Hovedkategori	Definisjon	Underkategori
1 – Legemiddelvalg	Manglende samsvar mellom legemiddelbruk og kliniske behov.	a) Behov for tillegg b) Unødvendig legemiddel c) U hensiktsmessig legemiddelvalg
2 – Dosering	Ikke optimal dosering, doseringstidspunkt eller formulering.	a) For høy dose b) For lav dose c) Ikke-optimalt doseringstidspunkt d) Ikke-optimal formulering
3 – Bivirkning	Skadelig/uønsket legemiddeleffekt.	
4 – Interaksjon	Interaksjoner med utilsiktede kliniske effekter.	
5 – Avvikende legemiddelbruk	Bruk avviker fra ordinasjon med hensyn til legemiddel, dose og tidspunkt.	a) Helsepersonell b) Pasient
6 – Annet		a) Behov for/manglende monitorering b) Førings/uklar dokumentasjon av kurve/kardeks/resept c) Annet

### 1.3 Uoverensstemmelser i legemiddellister

En uoverensstemmelse i en legemiddelliste vil si enhver forskjell mellom de legemidlene som står oppført i pasientens legemiddelliste, og det pasienten *faktisk* bruker (30). Det er kjent at slike uoverensstemmelser i legemiddellister er et hyppig forekommende fenomen ved skifte av omsorgsnivå, og at disse uoverensstemmelsene kan medføre skade på pasienten (31;32). En norsk studie avdekket at 80% av de inkluderte pasientene hadde minst én uoverensstemmelse i sin legemiddelliste under innleggelse på sykehuset (33). Et eksempel på en vanlig uoverensstemmelse er at pasienten bruker legemidler som sykehuset ikke har fått opplysninger om. Dette kan føre til at pasienter får feil legemiddelbehandling, både under sykehusoppholdet og etter utskrivelse (20). Dette kan videre resultere i svært uheldige konsekvenser for pasienten, som blant annet LRI og i verste fall død (19;33)



#### 1.4 Legemiddelrelaterte innleggelser og akuttmottakbesøk

Legemiddelrelaterte innleggelser (LRI) og akuttmottakbesøk (LRA) kan defineres på mange måter, og det er per i dag ingen universell definisjon for disse begrepene. Noen tidligere studier bruker definisjoner som kun inkluderer sykehusinnleggelser som skyldes legemiddelbivirkninger (34). Andre studier bruker definisjoner som inkluderer sykehusinnleggelser eller akuttmottakbesøk som skyldes et bredere utvalg av LRP (28;35;36).

Selv om legemidler er et gode og de helsemessige gevinster kan være store, så er det dessverre negative aspekter rundt legemiddelbruk (37;38). I tillegg til de legemiddelrelaterte utfordringene beskrevet i avsnitt 1.2 og 1.3, kan de også forårsake LRI (35;39;40). Slike innleggelser er et kjent problem (35;39), og har negativ innvirkning på både enkeltpasienten og samfunnet (41;42). Tall fra Stortingsmeldingen 2004-2005 viser at sykehusinnleggelser relatert til legemiddelbivirkninger var estimert til å ha en direkte kostnad på mellom 300 og 400 millioner kroner årlig (43). I tillegg til dette forekommer også LRI som skyldes andre typer LRP enn legemiddelbivirkninger, som for eksempel feilbruk eller dårlig etterlevelse. Dette viser at LRI koster staten enormt mye penger per år, og at det er et tema som det er viktig å ha fokus på. Det er gjort mange studier på LRI (27;35;39;44;45), og prevalensen varierer stort mellom de ulike studiene som er gjort hittil, grunnet bruk av ulike definisjoner, studiesetting og metoder brukt for å identifisere LRI (28). En systematisk gjennomgang publisert i 2019 viste at prevalensen av LRI varierte fra 1,3% til 41,3%, med et gjennomsnitt på 15,4% (39). En norsk studie som også ble publisert i 2019 viste at hele 38% av de inkluderte pasientene hadde en mulig LRI (35).

Som nevnt i avsnitt 1.1 vil pasienter ankomme akuttmottaket før de eventuelt blir innlagt på sengepost på sykehuset. Fokuset rundt legemiddelrelaterte *akuttmottakbesøk* har økt de siste tiårene (28;46-48) grunnet stadig kortere liggetid, samt at studier har estimert at en stor andel av disse kan forebygges (46;49;50). En studie utført ved Diakonhjemmet sykehus (DHS) i 2017 – 2018 inkluderte alle pasienter  $\geq 18$  år som ankom akuttmottaket ved sykehuset (28). Studien konkluderte med at 19,7% av alle akuttmottakbesøkene kunne knyttes til pasientenes legemiddelbruk. Studier viser at legemiddelbivirkninger, dårlig etterlevelse og feilbruk av legemidler er hyppige årsaker til LRI og LRA (28;48). I tillegg er alder, polyfarmasi og enkelte legemiddelgrupper som for eksempel ikke-steroid antiinflammatoriske midler (NSAIDs) og

antitrombotiske midler vist å være risikofaktorer (23;28;42). Dette viser at LRP bidrar til at LRA og LRI utgjør en betydelig andel av alle akuttmottakbesøk og sykehusinnleggelses.

### 1.5 Legemiddelsamstemming

Definisjon, legemiddelsamstemming (LMS): «*En metode der helsepersonell i samarbeid med pasienten sikrer fullstendig informasjon om pasientens legemiddelbruk*» (20).

Et tiltak som stadig vekk får en større rolle i norsk helsevesen for å forebygge uoverensstemmelser i legemiddellister, er LMS (30). Dette er en viktig arbeidsmetode i helsetjenesten som har til hensikt å sikre en korrekt oversikt over de legemidlene som pasienten *faktisk* bruker, blant annet for å sikre trygg overføring av riktig legemiddelinformasjon (20). Metoden går ut på at helsepersonell i samarbeid med pasienten og/eller den som administrerer pasientens legemidler (for eksempel pårørende, hjemmesykepleie eller sykehjem) lager en komplett og entydig liste over alle de legemidlene som pasienten *faktisk* bruker på det aktuelle tidspunktet (20;51;52). LMS er en strukturert metode som kan utføres av helsepersonell uavhengig av profesjon. LMS er dermed en oppgave som utføres av både kliniske farmasøyter, sykepleiere, vernepleiere og leger. Gjennomføring av LMS omfatter en rekke punkter, deriblant (52):

- Å innhente informasjon om pasientens legemiddelbruk fra pålitelige kilder.
- Samtale med pasient og/eller den som administrerer pasientens legemidler.
- Å oppdatere pasientens legemiddelliste.
- Å dokumentere at LMS er gjennomført.
- Å sørge for at den oppdaterte legemiddellisten deles med både pasienten selv og helsepersonell med tjenstlig behov.

Det er sterkt anbefalt at pasienten selv deltar aktivt under LMS, så sant pasienten er i stand til dette (52). Dersom det er behov, kan også pasientens pårørende være en viktig kilde til informasjon. I noen tilfeller er det også nødvendig å innhente informasjon fra andre kilder enn pasienten selv eller pårørende (20;52). Dette kan for eksempel være fastlege, lokalt apotek, multidoseapotek eller sykepleier/lege fra institusjon (20). Det endelige resultatet etter gjennomført LMS er en fullstendig liste over pasientens legemidler som er i bruk (LIB) (20). Denne listen skal inneholde alle legemidler som er i bruk (inkludert behovslegemidler og

reseptfrie legemidler), med virkestoffnavn og eventuelt handelsnavn. I tillegg skal legemidlenes styrke, dosering, formulering og administrasjonsmåte inngå (20;52). En samstemt legemiddelliste er ikke synonymt med en farmakoterapeutisk optimal legemiddelliste. LMS tar ikke hensyn til om legemidlene i pasientens LIB er optimale rent behandlingsmessig sett (20). Dette er en oppgave som gjøres etter at LMS er utført, under arbeidsoppgaven legemiddelgjennomgang (LMG). En samstemt legemiddelliste er et essensielt grunnlag for en påfølgende LMG.

## 1.6 Legemiddelgjennomgang

Definisjon, legemiddelgjennomgang: *«Med en legemiddelgjennomgang menes en strukturert/systematisk evaluering av den enkelte pasientens legemiddelregime i den hensikt å optimalisere effekten av legemidlene og redusere risiko ved legemiddelbruk. Dette oppnås ved at man ved legemiddelgjennomgangen avdekker og forebygger legemiddelrelaterte problemer, og at det angis tiltak for å løse de avdekkede problemene»* (53).

LMG er en viktig metode innenfor helsevesenet som benyttes for at den enkelte pasientens legemiddelbehandling kan optimaliseres (54), og kan dermed også bidra til å redusere forekomsten av LRP og LRI/LRA (55;56). LMG utføres som en systematisk gjennomgang, og omfatter følgende punkter (57):

- Forberedelse.
- Systematisk vurdering av alle legemidlene som pasienten bruker på aktuelt tidspunkt.
- Oppfølging.
- Dokumentasjon.
- Pasientinformasjon og opplæring.

Forberedelsen til LMG skal ifølge Helsedirektoratet (57) inkludere LMS, og bør tilpasses pasientens tilstand. Videre er det anbefalt at den/de som gjennomfører LMG bør benytte seg av et arbeidsskjema eller en sjekklister, slik at prosessen utføres systematisk. Dette for å sikre at alle viktige punkter ved pasientens legemiddelbehandling tas stilling til og vurderes (57). Under LMG vurderes hvert enkelt av pasientens legemidler i forhold til dosering, indikasjoner, bivirkninger og potensielle interaksjoner, og dette ses i sammenheng med pasientens kliniske tilstand, som for eksempel dosering ut fra nyrefunksjon. Uoverensstemmelser og LRP som blir

avdekket under LMG skal vurderes, og tiltak skal foreslås og eventuelt igangsettes på en måte som er tilpasset pasienten. LRP og foreslåtte tiltak bør diskuteres i et tverrfaglig team for å oppnå en optimal personilpasset legemiddelbehandling. Dersom det gjøres endringer i pasientens legemiddelbehandling, bør det om mulig gjennomføres en samtale med pasienten hvor endringene som blir gjort gjennomgås. Dette for å sørge for at pasienten får forståelse for hvorfor endringene gjøres, og hvordan den videre legemiddelbehandlingen skal foregå (57).

Både LMS og LMG er metoder som er integrert i arbeidsmodellen Integrated Medicines Management (IMM-modellen). Hensikten med denne arbeidsmodellen er å kunne kvalitetssikre legemiddellisten til den enkelte pasienten, tilpasse og optimalisere legemiddelbehandlingen og sikre at informasjon om pasientens legemidler overføres på best mulig måte mellom de ulike omsorgsnivåene pasienten befinner seg i (20;58). Metodene blir stadig mer brukt i klinikk og omtalt blant myndigheter, og er i tillegg innlemmet i norske forskrifter (20). Blant annet står det i Forskrift om fastlegeordning i kommunene §25 at «For listeinnbyggere som bruker fire legemidler eller mer, skal fastlegen gjennomføre en legemiddelgjennomgang når dette anses nødvendig ut fra en medisinsk vurdering» (59). I tillegg er LMG også inkludert i Forskrift om legemiddelhåndtering for virksomheter og helsepersonell som yter helsehjelp. I forskriftens §5a står det at «Virksomheten skal sørge for en systematisk legemiddelgjennomgang for pasient med langtidsopphold i sykehjem ved innkomst og minst en gang årlig. Utover dette skal legemiddelgjennomgang utføres når det er nødvendig av hensyn til forsvarlig behandling» (60). Samtidig publiserte Helsedirektoratet i september 2022 nye nasjonale faglige råd vedrørende både LMS og LMG (61). I disse nasjonale faglige rådene legges det stor vekt på tverrfaglig samarbeid mellom helsepersonell i forbindelse med utførelse av LMS og LMG. Dette forteller at myndighetene betrakter LMS og LMG som betydningsfulle tiltak som er viktige for å ivareta og øke pasientsikkerheten.

## **1.7 Metoder for identifisering av legemiddelrelaterte innleggelser og akuttmottakbesøk**

Det er viktig å gjøre studier på LRA for å kunne identifisere hvilke pasienter man skal fokusere på for å forebygge flere slike akuttmottakbesøk, samt for å forebygge legemiddelrelaterte *re*innleggelser når pasienten først er innlagt med et LRA. Det finnes per i dag ingen metode for screening av pasienter direkte i klinikk for å identifisere LRI og LRA. Gjennom årene har ulike metoder blitt benyttet for å identifisere LRI og LRA i klinisk forskning, blant annet ved hjelp av tverrfaglige diskusjoner (28) og bruk av ulike algoritmer (17;46). Bruk av metoder som krever tverrfaglige team og diskusjoner er både svært tid- og ressurskrevende. Derfor har det blitt utviklet ulike verktøy for identifisering av LRI/LRA, som er foreslått som standardiserte metoder innenfor klinisk forskning (36;62;63). Slike verktøy utvikles med den hensikt å gjøre arbeidsmengden ved identifiseringsprosessen mindre, både med tanke på tid- og ressursbruk, og er ment for bruk i retrospektiv forskning (36;63).

### **1.7.1 Drug-related hospital admissions Adjudication Guide**

*Drug-related hospital admissions (DRA) Adjudication Guide* er et verktøy utviklet av belgiske forskere i 2018 (63). Verktøyet er utviklet for å identifisere LRI hos eldre mennesker, forårsaket av uønskede hendelser knyttet til legemiddelbruk som enten er forebyggbare (for eksempel overforbruk eller feilbruk) eller ikke-forebyggbare (for eksempel anafylaktisk sjokk). Guiden består av tre steg hvor man starter med en screening ved hjelp av et triggerverktøy bestående av 26 triggere som er vanlige uønskede legemiddelhendelser for eldre pasienter. Videre gjøres en vurdering av årsakssammenhengen ved hjelp av World Health Organization - Uppsala Monitoring Centre (WHO-UMC) sin skala for årsakssammenheng (64). Til slutt gjøres en vurdering av forebyggbarhet av hendelsen ved hjelp av et ekspertpanel (63;65). Fordelen med et slikt verktøy er at man får gjort en grundig gjennomgang av sykehusinnleggelsene, samtidig som verktøyet er relativt enkelt å bruke. Det er foreslått at verktøyet kan være egnet for brukere som nødvendigvis ikke er godt trent på farmakoterapi og LRI (66), da man systematisk følger skjemaer og krysser av i ruter som passer med den aktuelle innleggelsen. Verktøyet åpner heller ikke for tolkning, slik at man unngår subjektiv vurdering. På den andre siden er verktøyet tidkrevende, med en gjennomsnittstid på omtrent 23 minutter per vurdering, i tillegg til 13 minutter ekstra for diskusjon i et ekspertpanel (63). Det at verktøyet krever et ekspertpanel kan også være en ulempe, da dette gjør vurderingene mer tid- og ressurskrevende. Verktøyet er altså for tidkrevende til å bli brukt i klinikk, men er designet som et standardisert identifiseringsverktøy for bruk i forskning (63).

### 1.7.2 Quick Assessment of drug-related admissions over time

*Quick assessment of drug-related admissions over time* (QUADRAT) er en metode utviklet i Nederland for å identifisere LRI på en effektiv måte (62). Metoden baserer seg på en datastyrt preseleksjon av mulige LRI, ved hjelp av en database som inneholder koblinger mellom legemidler og uønskede hendelser som er relatert til hverandre. Det vil si at en datamaskin selekterer ut pasienter som har en kombinasjon av et legemiddel og en uønsket hendelse som er oppført i databasen, og identifiserer dem som pasienter med en mulig LRI. Deretter gjennomgås disse pasientene av et ekspertpanel, som gjør en vurdering med hensyn til årsakssammenheng. Resultater fra en studie som har benyttet QUADRAT viser at dette gir mulighet for en effektiv screening og preseleksjon av mulige LRI, og at det kan brukes som et grovt monitoreringsverktøy for prevalens av LRI over tid (62). Ulemper med dette verktøyet er at det kun fokuserer på bivirkninger/overforbruk av legemidler, samt kun uønskede legemiddelhendelser som er vist å oppstå hyppig. Det vil si at sykehusinnleggelses som skyldes underbehandling (for eksempel grunnet manglende etterlevelse og feilbruk) og sjeldne legemiddelbivirkninger ikke inkluderes i dette verktøyet. I tillegg tas det ikke hensyn til reseptfrie legemidler som pasientene potensielt kan ha brukt før innleggelsen. Dette kan resultere i at faktiske LRI ikke fanges opp ved hjelp av QUADRAT-metoden (62;67).

### 1.7.3 Assessment tool for hospital admissions related to medications

*Assessment tool for hospital admissions related to medications* (AT-HARM10) er et verktøy som er utviklet med den hensikt å gjøre identifisering av LRI mer praktisk og mindre tid- og ressurskrevende (36). Ved bruk av dette verktøyet ønsker man å identifisere *mulige* LRI. Verktøyet er et spørreskjema bestående av ti spørsmål, som kun kan besvares med «ja» eller «nei». Se vedlegg 1 for hvordan AT-HARM10 er utformet, instruksjon for bruk og eksempler på bruk av de ulike spørsmålene. Verktøyet er laget slik at spørsmål U1 – U3 identifiserer *usannsynlige* LRI, mens spørsmål P4 – P10 identifiserer *mulige* LRI. Det vil si at klassifiseringens utfall avhenger av hvilket spørsmål i AT-HARM10 som blir besvart med «ja». Dersom man svarer «ja» på ett av spørsmålene U1 – U3, vil utfallet være *usannsynlig legemiddelrelatert*. Tilsvarende gjelder for spørsmål P4 – P10, der utfallet vil være *mulig legemiddelrelatert* ved «ja» på ett av spørsmålene. Dersom ingen av spørsmålene blir besvart med «ja», er resultatet tvetydig. Verktøyet har da ikke klart å klassifisere innleggelsen, som kanskje heller kan bli vurdert av et ekspertpanel (68). Vurderingen er ferdig så fort ett av spørsmålene i AT-HARM10 besvares med «ja». Det vil si at man da ikke skal gå videre med

resterende spørsmål. Dette bidrar til at vurderingene kan gjennomføres raskt. I tillegg er det anbefalt at den som benytter AT-HARM10 ikke har tilgang til all informasjon som er tilgjengelig i pasientjournal. Dette for at vurderingene skal være enkle og raske å gjennomføre. Utviklerne av AT-HARM10 anbefaler brukeren å benytte følgende kilder til informasjon under klassifisering av innleggelser (68):

- Henvisningsnotat/innkomstjournal for den aktuelle innleggelsen.
- Pasientens legemiddelliste.
- Farmasøytnotater.
- Utskrivningsnotat for den aktuelle innleggelsen.

### **1.8 Tidligere publiserte artikler om AT-HARM10**

Så langt er det publisert artikler fra tre studier som tar for seg verktøyet AT-HARM10 (36;69;70). Samtlige av disse studiene har brukt minst én farmasistudent på sitt femte studieår for å ta i bruk og validere verktøyet. Den første studien ble utført av verktøyets utviklere i 2018 (36), og undersøkte om AT-HARM10 kunne brukes til å identifisere LRI hos eldre pasienter. Studien inkluderte sykehusinnleggelser av 100 pasienter  $\geq 65$  år. Syv farmasistudenter klassifiserte enten 50 eller 100 innleggelser hver ved hjelp av AT-HARM10, og resultatene ble deretter diskutert. Resultatet fra studien var at farmasistudentene som benyttet verktøyet hadde en moderat til betydelig enighet i sine klassifiseringer, og forfatterne konkluderte med at verktøyet er egnet for identifisering av mulige LRI hos eldre pasienter ved hjelp av farmasistudenter på sitt siste studieår (36). I 2021 ble det utført en studie i Nederland som undersøkte bruken av AT-HARM10 (70). I denne studien var hensikten å sammenligne enigheten mellom to farmasistudenter i klassifisering av reinnleggelser av pasienter  $\geq 18$  år ved hjelp av to ulike verktøy, inkludert AT-HARM10. To farmasistudenter på sitt femte studieår klassifiserte totalt 366 pasienter med reinnleggelser i sykehus, hvorav 181 av disse på forhånd hadde blitt klassifisert med en LRI av et ekspertpanel. De resterende 185 var et randomisert utvalg av pasienter med ikke-legemiddelrelaterte reinnleggelser. Studentene hadde en moderat enighet, og det ble konkludert med at de klarte å detektere en rimelig andel av de legemiddelrelaterte reinnleggelsene ved hjelp av AT-HARM10 (70). Den siste publiserte studien på AT-HARM10 ble utført av verktøyets utviklere i Sverige i 2022 (69). I denne studien ble farmasistudenter brukt til å klassifisere akuttinnleggelsesbesøk hos eldre pasienter  $\geq 65$  år ved hjelp av AT-HARM10. Studien inkluderte totalt 184 akuttinnleggelsesbesøk, og konkluderte med at

AT-HARM10 virker å være anvendelig og pålitelig nok til å identifisere mulige LRA hos eldre pasienter  $\geq 65$  år.

Samlet sett viser disse studiene at AT-HARM10 er passende å bruke for å identifisere mulige LRI blant pasienter  $\geq 18$  år, samt for å identifisere mulige LRA hos eldre pasienter  $\geq 65$  år (36;69;70). Studien fra 2018 konkluderer med at verktøyet er enkelt og raskt å bruke, med en gjennomsnittstid på 5,7 minutter per klassifisering (36). Det nevnes også at AT-HARM10 kan fungere som et verktøy hvor man raskt kan utelukke de innleggelsene som trolig ikke er legemiddelrelaterte. Dermed kan man – dersom ønskelig – sette inn et ekspertpanel som gjør en grundigere gjennomgang av de innleggelsene som blir klassifisert som *mulig* legemiddelrelaterte med AT-HARM10 (36). Dette bidrar til at arbeidsmengden og tiden som et tverrfaglig team bruker på å vurdere om sykehusinnleggelser og akuttmottakbesøk er legemiddelrelaterte eller ikke, kan reduseres betraktelig. Dette fordi en stor andel av innleggelsene kan utelukkes ved hjelp av AT-HARM10. Likevel er det nødvendig med flere studier hvor kvaliteten, anvendeligheten og hensiktsmessigheten av AT-HARM10 undersøkes. Blant annet uttrykkes det av forfatterne i de publiserte studiene at det er ønskelig med valideringsstudier gjort i andre land med andre helsesystemer, utført av andre helseprofesjoner og i andre settinger (36;69;70). I tillegg mangler AT-HARM10 validering for bruk på pasienter  $\geq 18$  år i akuttmottak. Derfor skal det i denne masteroppgaven utføres en ekstern validering av AT-HARM10 for bruk til identifisering av LRA blant pasienter  $\geq 18$  år.

## **1.9 Hensikt**

Hensikten med denne masteroppgaven er å identifisere LRA ved hjelp av verktøyet AT-HARM10, og videre validere de identifiserte akuttmottakbesøkene mot klassifisering utført av et tverrfaglig team bestående av leger og kliniske farmasøyter. I tillegg vil hensiktsmessigheten ved verktøyet undersøkes.



## 2. Metode

### 2.1 Studiedesign

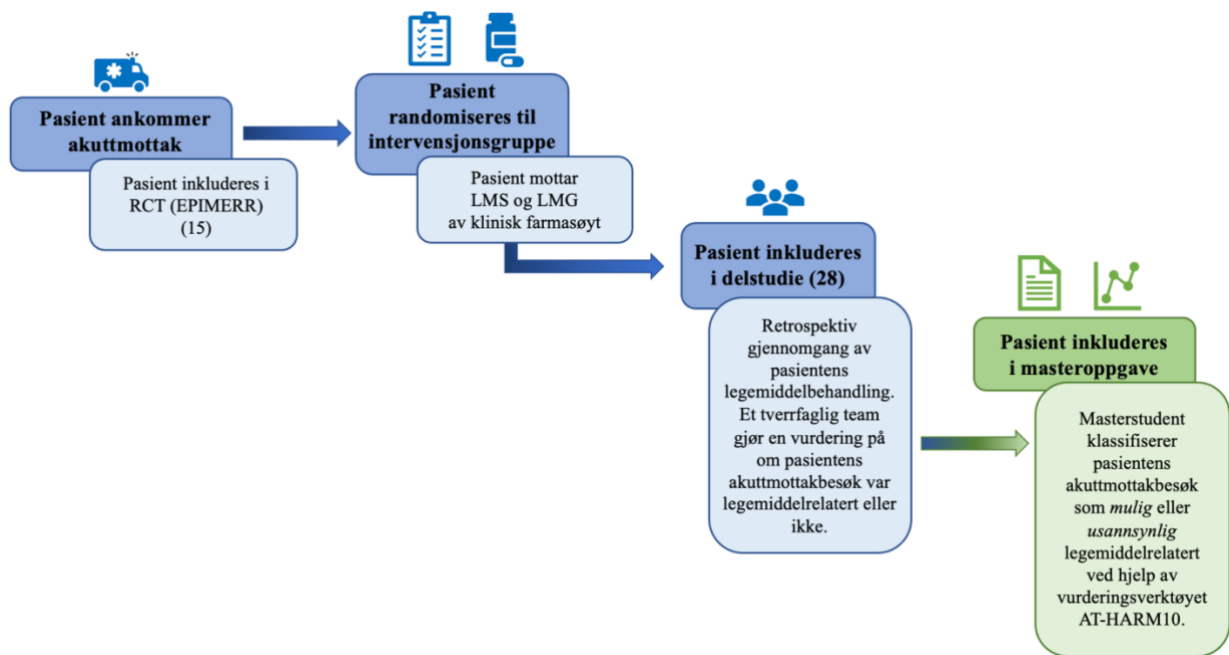
Denne masteroppgaven ble gjennomført som en retrospektiv tverrsnittstudie ved Diakonhjemmet Sykehusapotek i Oslo, i perioden august 2022 til mai 2023.

### 2.2 Studiepopulasjon

Pasientgrunnlaget i denne masteroppgaven var opprinnelig fra EPIMERR (*Drug safety in Emergency Patients –a randomized controlled trial Investigating the effect of MEdication Reconciliation and Review on readmission rate*), en randomisert kontrollert studie (RCT) utført ved DHS i 2017 – 2018 (15). Alle de 402 pasientene som er inkludert i masteroppgaven ble randomisert til intervensjonsgruppen i EPIMERR. Figur 2 viser forløpet for pasientene fra ankomst i akuttmottaket til inklusjon i denne masteroppgaven. Etter utskrivelse fra sykehuset ble pasientene i intervensjonsgruppen i EPIMERR inkludert i en delstudie, utført som en retrospektiv tverrsnittstudie (28). Denne studien undersøkte prevalensen av LRA, samt risikofaktorer knyttet til dette. Et tverrfaglig team bestående av tre erfarne kliniske farmasøyter og to overleger gjorde en retrospektiv gjennomgang av alle akuttmottakbesøkene, og vurderte om hvert enkelt av dem var legemiddelrelatert eller ikke. Dette ble gjort ved hjelp av utarbeidede pasientskjemaer, og klassifiseringene ble diskutert i konsensusmøter. I denne studien (28) ble et LRA definert som «*et akuttmottakbesøk som direkte eller indirekte var relatert til pasientens legemiddelbruk før akuttmottakbesøket*». Akuttmottakbesøkene ble klassifisert i følgende kategorier av det tverrfaglige teamet (28):

- Sannsynlig legemiddelrelatert
- Mulig legemiddelrelatert
- Ikke legemiddelrelatert
- Uavklart

Data fra delstudien ble benyttet til denne masteroppgaven ved at masterstudenten sammenlignet resultatene fra det tverrfaglige teamets klassifiseringer av LRA med klassifiseringer gjort av masterstudenten selv ved hjelp av verktøyet AT-HARM10.



**Figur 2: Flytskjema for inklusjon av pasienter: fra ankomst i akuttmottak til inklusjon i masteroppgave.** Rubrikkene i blått viser til pasientens forløp i tidligere studier, mens den grønne rubrikken viser til inklusjon i denne masteroppgaven.

RCT: Randomisert kontrollert studie; EPIMERR: Drug safety in Emergency Patients –a randomized controlled trial Investigating the effect of MEDication Reconciliation and Review on readmission rate; LMS: Legemiddelsamstemming; LMG: Legemiddelgjennomgang; AT-HARM10: Assessment tool for hospital admissions related to medications.

## 2.3 Datagrunnlag og databearbeidelse

### 2.3.1 Pasientdata fra EPIMERR og delstudien om LRA

Datagrunnlaget for denne masteroppgaven baserte seg på pasientopplysninger som ble innhentet i forbindelse med EPIMERR og delstudien som tok for seg LRA (15;28). Masterstudenten hadde tilgang til anonymiserte pasientskjemaer som var blitt laget i forbindelse med delstudien, samt en database i Microsoft Office Excel, utarbeidet av en tidligere masterstudent (71). De anonymiserte pasientskjemaene bestod av opplysninger om alle inkluderte pasienter (ett skjema per pasient) (se vedlegg 3). Dette var demografiske opplysninger som kjønn og alder, samt hvilken avdeling hver enkelt pasient ble henvist til (medisinsk eller kirurgisk), om pasienten hadde vært innlagt ved DHS tidligere, hvem som håndterte pasientens legemidler (for eksempel pasienten selv eller hjemmesykepleie), henvisningsårsak, endelig diagnose og samstemt legemiddelliste. I tillegg inneholdt skjemaene opplysninger om pasientens tidligere sykehistorie, laboratorieverdier ved innkomst på akuttmottaket og eventuelle avdekkede problemer knyttet til legemiddelhåndtering. Videre var eventuelle LRP avdekket av klinisk farmasøyt i den opprinnelige studien (28) inkludert i skjemaet. Pasientskjemaene ble brukt som informasjonskilde for hvert av akuttmottakbesøkene

under masterstudentens klassifiseringer med AT-HARM10. Databasen i Excel bestod av pasientopplysninger oppgitt i pasientskjemaene. Pasientens legemidler var klassifisert i henhold til ATC-systemet (72) (se avsnitt 2.3.2), og endelige diagnoser var klassifisert i henhold til ICD10-systemet (73) (se avsnitt 2.3.3). I forbindelse med denne masteroppgaven ble det utarbeidet en database i Microsoft Office Excel som bygget videre på databasen fra den tidligere masterstudenten (71). I tillegg til pasientopplysningene som allerede var lagt inn, ble det laget nye kolonner tilpasset denne masteroppgavens formål. Disse kolonnene inkluderte følgende punkter:

- Svar («Ja»/ «Nei») på spørsmålene i AT-HARM10.
- Endelig klassifisering etter vurdering med AT-HARM10: *Mulig* eller *usannsynlig* legemiddelrelatert.
- Hvilke legemidler som mistenktes involvert i de akuttmottakbesøkene som ved hjelp av AT-HARM10 ble klassifisert som *mulig* legemiddelrelaterte.

### 2.3.2 Involverte legemidler

Databasen som ble utformet i Microsoft Office Excel inneholdt informasjon om pasientenes legemidler og kosttilskudd/naturprodukter som var i bruk før akuttmottakbesøket (LIB). Som nevnt i avsnitt 2.3.1 ble det til denne masteroppgaven laget en egen kolonne i Excel-databasen over de legemidlene som mistenktes involvert i de akuttmottakbesøkene som ble klassifisert som *mulig* legemiddelrelaterte ved hjelp av AT-HARM10. I tillegg til virkestoffnavn/handelsnavn på legemidlene, var deres tilhørende ATC-kode inkludert i databasen. ATC betyr oversatt til norsk «Anatomisk terapeutisk kjemisk klassifikasjon av legemidler» (74), og er et register/kodeverk for legemidler ned til virkestoffnivå. I dette kodeverket blir hver aktive legemiddelsubstans inndelt i et hierarki bestående av fem nivå (75). Tabell 3 viser det første nivået i ATC-systemet, som beskriver de ulike anatomiske gruppene som inngår i kodeverket (72). I denne masteroppgaven ble de involverte legemidlene inkludert i Excel-databasen, slik at det kunne bli utført analyser på disse. Det var ønskelig å undersøke om noen legemiddelgrupper var hyppigere involvert enn andre ved de akuttmottakbesøkene som ble klassifisert som mulig legemiddelrelatert ved hjelp av AT-HARM10. I tillegg var det ønskelig å undersøke om AT-HARM10 fanget opp de samme legemiddelgruppene som fanges opp ved andre metoder for identifisering av LRI/LRA. For å få tilstrekkelig store grupper av legemidler til å kunne utføre pålitelige analyser, ble legemidlene undersøkt på ATC 3-nivå. Av samme årsak ble også enkelte ATC 3-grupper slått sammen til én gruppe (se tabell 8).

**Tabell 3: Oversikt over ATC-grupper på første nivå.** Venstre kolonne viser første bokstav for de ulike kodene, mens høyre kolonne viser deres tilhørende anatomiske område. Tabellen er laget basert på ATC-registeret i Felleskatalogen (72).

Kode	Anatomisk område
A	Fordøyelsesorganer og stoffskifte
B	Blod og bloddannende organer
C	Hjerte og kretsløp
D	Dermatologiske midler
G	Urogenitalsystem og kjønnshormoner
H	Hormoner til systemisk bruk, unntatt kjønnshormoner og insuliner
J	Antiinfektiver til systemisk bruk
L	Antineoplastiske og immunmodulerende midler
M	Muskler og skjelett
N	Nervesystemet
P	Antiparasitære midler, insekticider og insektmidler
R	Respirasjonsorganer
S	Sanseorganer
V	Varia

ATC: Anatomisk terapeutisk kjemisk klassifikasjon av legemidler.

### 2.3.3 ICD-10-koder

Både de anonymiserte pasientskjemaene og databasen i Microsoft Office Excel inneholdt opplysninger om henvisningsårsak og endelig diagnose for hvert av akuttmottakbesøkene. Pasientenes endelige diagnose var registrert som ICD-10-koder. ICD-10 – «International Statistical Classification of Diseases» – er et internasjonalt kodeverk som brukes til å kode diagnoser og symptomer som årsaker til kontakt med helsevesenet. Kodeverket eies, vedlikeholdes og publiseres av Verdens helseorganisasjon (WHO) (76;77). Tabell 4 viser en overordnet oversikt over ICD-10-kodene.

Henvisningsårsakene knyttet til akuttmottakbesøkene var ikke klassifisert etter ICD-10-koder i Excel-databasen som masterstudenten overtok. Disse var registrert som fritekst. Det var ønskelig å undersøke om det var mulig å identifisere trender eller mønstre i hvilke henvisningsårsaker som var registrert ved de akuttmottakbesøkene som ble klassifisert som mulig LRA ved hjelp av AT-HARM10. I tillegg var det ønskelig å se om AT-HARM10 fanget opp pasienter med samme type henvisningsårsaker som tidligere studier har vist. For å kunne gjøre analyser på henvisningsårsakene ble ICD-10-koder for disse importert til

masterstudentens database fra en annen tilgjengelig Excel-database. For å kunne gjennomføre pålitelige analyser, ble enkelte grupper av ICD-10-koder sammenslått. Dette ble gjort for å skape tilstrekkelig store grupper. I tillegg ble tilstanden «funksjonssvikt» tilordnet diagnosekodegruppen R00–R99 («Symptomer, tegn, unormale kliniske funn og laboratoriefunn, ikke klassifisert annet sted»). Dette fordi det ikke finnes en egen kode for «funksjonssvikt», da det er en diffus tilstand som kan inkludere en rekke ulike symptomer (78). Diagnosekodegruppen R00–R99 inkluderer symptomer og tegn som kan være typiske for funksjonssvikt, og var derfor den mest passende gruppen å plassere tilstanden under. Denne sammenslåingen resulterte i til sammen 18 grupper av ICD-10-koder (se tabell 9).

**Tabell 4: Overordnet oversikt over diagnosekodene i ICD-10.** Venstre kolonne viser grupperingen av diagnosekodene basert på bokstaver og tall, mens høyre kolonne viser tilhørende beskrivelse av disse i form av diagnose eller symptom. Tabellen er laget basert på oversikten ved [finnkode.ehelse.no](http://finnkode.ehelse.no) (73).

ICD-10 kode	Diagnose/Symptom
A00 – B99	Visse infeksjonssykdommer og parasittsykdommer
C00 – D48	Svulster
D50 – D89	Sykdommer i blod og bloddannende organer og visse tilstander som angår immunsystemet
E00 – E90	Endokrine sykdommer, ernæringsykdommer og metabolske forstyrrelser
F00 – F99	Psykiske lidelser og atferdsforstyrrelser
G00 – G99	Sykdommer i nervesystemet
H00 – H59	Sykdommer i øyet og øyets omgivelser
H60 – H95	Sykdommer i øre og ørebenskute (processus mastoideus)
I00 – I99	Sykdommer i sirkulasjonssystemet
J00 – J99	Sykdommer i åndedrettssystemet
K00 – K93	Sykdommer i fordøyelsessystemet
L00 – L99	Sykdommer i hud og underhud
M00 – M99	Sykdommer i muskel-skjelettsystemet
N00 – N99	Sykdommer i urin- og kjønnsorganer
O00 – O99	Svangerskap, fødsel og barseltid
P00 – P96	Visse tilstander som oppstår i perinatalperioden
Q00 – Q99	Medfødte misdannelser, deformiteter og kromosomavvik
R00 – R99	Symptomer, tegn, unormale kliniske funn og laboratoriefunn, ikke klassifisert annet sted
S00 – T98	Skader, forgiftninger og visse andre konsekvenser av ytre årsaker
V0N – Y98	Ytre årsaker til sykdommer, skader og dødsfall
Z00 – Z99	Faktorer som har betydning for helsetilstand og kontakt med helsetjenesten
U00 – U85	Koder for spesielle formål

ICD-10: International Statistical Classification of Diseases.

## 2.4 AT-HARM10

I denne masteroppgaven ble verktøyet AT-HARM10 (36) benyttet til å klassifisere akuttmottakbesøk ved DHS som *mulig* eller *usannsynlig* legemiddelrelaterte. Dette verktøyet ble valgt til denne masteroppgaven blant annet fordi det ikke krever bruk av tverrfaglige diskusjoner. I tillegg har AT-HARM10 den raskeste rapporterte tiden per klassifisering (36) sammenlignet med andre verktøy, som for eksempel DRA Adjudication Guide (63). Det kunne dermed tenkes at AT-HARM10 var et mer effektivt verktøy, sammenlignet med andre verktøy for identifisering av LRI og LRA. I tillegg hadde vi ikke tilgang til koblingene som finnes i QUADRAT-verktøyet (se avsnitt 1.7.2) (62), slik at dette verktøyet ikke kunne benyttes. Samtidig var det også ønskelig å se på LRA som skyldes manglende etterlevelse og underbehandling, noe som verktøyet QUADRAT ikke inkluderer.

Ved bruk av AT-HARM10 er klassifiseringen av et akuttmottakbesøk i utgangspunktet ferdig så snart ett av spørsmålene i verktøyet besvares med «ja» (68). Det vil si at man ikke skal gå videre med resterende spørsmål når man har svart «ja» på et spørsmål (se avsnitt 1.8.3 og vedlegg 1 for nærmere beskrivelse av AT-HARM10). Til denne masteroppgaven ble det bestemt at samtlige spørsmål i AT-HARM10 skulle gjennomgås og besvares, uavhengig av når et spørsmål ble besvart med «ja». Det vil si at det i denne masteroppgaven var mulig å besvare flere av spørsmålene i AT-HARM10 med «ja» per pasient. Bakgrunnen for dette var at det var ønskelig å få en oversikt over hvilke spørsmål som ble besvart med «ja». I tillegg kunne man ved å besvare samtlige spørsmål i verktøyet, få en mer omfattende innsikt i hva som faktisk var årsaken til at pasientene hadde et mulig LRA.

### 2.4.1 Masterstudentens innføring i pasientgrunnlaget og bruk av verktøyet AT-HARM10

Før oppstart med arbeid til masteroppgaven fikk studenten en innføring og opplæring i klinisk arbeid i akuttmottaket for å få en omfattende forståelse for hvordan innhenting av data i forbindelse med EPIMERR (15) ble utført. Masterstudenten deltok blant annet på et kurs av tre dagers varighet i regi av Sykehusapotekene HF, som tok for seg IMM-modellen. Her fikk studenten teoretisk opplæring, samt praktisk trening på utførelse av LMS og LMG. Videre ble det avsatt tid til at studenten kunne skygge to erfarne kliniske farmasøyter på akuttmottaket og ulike sengeposter ved DHS. Masterstudent var da med på previsitt og observerte LMS og legemiddelsamtaler med pasienter som skulle skrives ut fra sykehuset med nye legemidler. I tillegg fikk masterstudent utføre LMS på egenhånd, samt skrive farmasøytnotater angående

utført LMS i pasientjournal. På denne måten ble masterstudenten godt kjent med arbeidsmetoder for hvordan kliniske farmasøytter samlet inn data under EPIMERR (15).

Før klassifisering av LRA ved hjelp av AT-HARM10 kunne starte opp, gjennomgikk masterstudenten praktisk trening på å bruke verktøyet. Masterstudent og veileder utførte tre parallelle klassifiseringer på eksempelpasienter, før resultatene fra disse ble gjennomgått og diskutert. For å kvalitetssikre resultatene fra masterstudentens klassifiseringer ved hjelp av AT-HARM10, ble det gjort en validering av disse i startfasen av arbeidet. Dette ble gjort ved at masterstudenten og veileder parallelt klassifiserte 20 av akuttmottakbesøkene ved hjelp av AT-HARM10. Disse ble så gjennomgått og diskutert, og resultatene ble sammenlignet opp mot hverandre. En uenighet på  $\leq 20\%$  (det vil si uenighet om fire eller færre pasienter) mellom masterstudenten og veileder var akseptert. Ved en uenighet på mer enn dette, ville ytterligere ti akuttmottakbesøk bli klassifisert av både masterstudent og veileder, frem til en enighet på  $\geq 80\%$ . Ved gjennomgang av disse 20 akuttmottakbesøkene var masterstudenten og veileder enig i hovedkonklusjonen for samtlige. Det ble derfor besluttet av masterstudenten kunne gå videre med klassifisering av resterende pasienter ved hjelp av AT-HARM10.

## **2.5 Utførelse av klassifisering av LRA ved hjelp av AT-HARM10**

I denne masteroppgaven har et LRA blitt definert som et akuttmottakbesøk hvor et LRP enten er hovedårsak eller en vesentlig medvirkende årsak til besøket. Bakgrunnen for at denne definisjonen ble valgt, var at det er denne definisjonen som er benyttet i tidligere studier hvor AT-HARM10 er brukt for å identifisere LRA (69).

Klassifiseringene av akuttmottakbesøk ved hjelp av AT-HARM10 baserte seg på pasient- og legemiddelopplysninger som var å finne i de anonymiserte pasientskjemaene (se avsnitt 2.3.1 og vedlegg 3 for beskrivelse av disse). For å kunne benytte seg av AT-HARM10 var det nødvendig å gjøre noe forarbeid før spørsmålene i verktøyet ble besvart. Masterstudenten gjorde en systematisk gjennomgang av den tilgjengelige informasjonen i pasientskjemaene, noe som dannet et grunnlag for å kunne besvare spørsmålene i AT-HARM10. Den systematiske gjennomgangen omfattet prinsippene for LMG, og bestod i første omgang av en vurdering av pasientens LIB. Dette inkluderte en vurdering av følgende punkter:

- Dosering:
  - Å undersøke om pasientens legemidler hadde korrekt/fornuftig dosering med hensyn til blant annet:
    - Behandlingsretningslinjer
    - Organfunksjon
    - Alder
    - Annet (hvis annen relevant informasjon var tilgjengelig)
- Indikasjon:
  - Å undersøke om alle pasientens legemidler hadde indikasjon.
    - Brukte pasienten noen unødvendige legemidler som på noen måte kan ha bidratt til akuttmottakbesøket?
  - Å undersøke om pasienten hadde en ubehandlet indikasjon.
    - Hadde pasienten et symptom eller en diagnose som ikke var behandlet, og som kan ha bidratt til akuttmottakbesøket?
- Interaksjoner:
  - Å undersøke om noen av pasientens legemidler interagerte med hverandre.
    - Kan en legemiddelinteraksjon ha ført til symptomer/tegn/tilstander som førte til akuttmottakbesøket?
    - Dette ble gjort gjennom interaksjonssøk ved hjelp av Statens Legemiddelverks interaksjonsdata (79).
  - Å undersøke om pasienten brukte kosttilskudd/naturprodukter som potensielt kunne interagere med pasientens legemidler.
    - Kan en interaksjon mellom kosttilskudd/naturprodukt og legemiddel ha ført til symptomer/tegn/tilstander som førte til akuttmottakbesøket?
    - Dette ble hovedsakelig gjort ved søk i informasjonsdatabaser som RELIS (80).
- Bivirkninger:
  - Å undersøke om noen av pasientens legemidler hadde potensielle bivirkninger som kan ha ført til akuttmottakbesøket.
    - Dette ble gjort ved bivirkningssøk via felleskatalogen.no (81).
- Kontraindikasjoner/forsiktighetsregler:
  - Å undersøke om det forelå kontraindikasjoner eller forsiktighetsregler ved noen av legemidlene i pasientens LIB som kan ha ført til akuttmottakbesøket.



- Legemiddelvalg:
  - Å undersøke om legemiddelbehandlingen fulgte retningslinjer for den/de diagnosen(e) pasienten hadde.
  - Å undersøke om noen av legemidlene i pasientens LIB var uhensiktsmessige, dersom pasienten var 65 år eller eldre.
    - Dette ble gjort ved hjelp av screeningverktøyet for potensielt uhensiktsmessige legemidler til eldre (STOPP-2) (82).

I tillegg til pasientens LIB var det også viktig informasjon å finne videre i pasientskjemaene. Dette var blant annet informasjon vedrørende pasientens legemiddelhåndtering før akuttmottakbesøket. Skjemaet ga opplysninger om hvem som hadde ansvar for håndtering av pasientens legemidler (for eksempel pasienten selv, pårørende, hjemmesykepleie), samt eventuelle håndteringsproblemer pasientene måtte ha knyttet til sine legemidler. Dette kunne for eksempel være svelgevansker eller problemer knyttet til administrering av inhalasjonslegemidler. Videre ble det undersøkt om pasientens etterlevelse av legemiddelbehandling var nevnt i pasientskjemaet. Begrepet etterlevelse defineres som «*i hvilken grad en pasient tar sine legemidler som avtalt mellom behandler og pasient*» (83). Manglende etterlevelse vil derfor si at en pasient ikke tar sine legemidler slik som forskrevet av lege. Dette kan for eksempel være pasienter som på eget initiativ har endret dosering på sine legemidler, som har seponert legemidler uten etter avtale med lege (84), eller pasienter som har misforstått eller ikke har fått med seg forordningen fra legen (19). Slike opplysninger var ofte avdekket av klinisk farmasøyt under LMG, og var godt dokumentert i pasientskjemaene. I tillegg ble pasientens laboratorieverdier ved innkomst i akuttmottaket gjennomgått og vurdert. Avvikende laboratoriefunn, som for eksempel CRP, kreatinin og elektrolytter utenfor deres referanseområde, ble markert. Det ble så vurdert om disse kunne ha sammenheng med noen av pasientens legemidler, samt om dette kunne ha resultert i akuttmottakbesøket.

## **2.6 Akuttmottakbesøk hvor det var nødvendig å konferere veileder**

Før oppstart av masterstudentens arbeid ble det bestemt at alle akuttmottakbesøkene som var utfordrende å klassifisere med AT-HARM10 skulle noteres ned, slik at disse kunne tas opp til diskusjon. Det ble fortløpende laget en oversikt over de pasientene hvor det var vanskelig for masterstudenten alene å beslutte endelig klassifisering. Dette kunne blant annet gjelde akuttmottakbesøk hvor det manglet relevant informasjon, eller hvor pasienten hadde et

komplekst sykdomsbilde som gjorde det utfordrende for masterstudenten å gjøre en korrekt vurdering. En erfaren klinisk farmasøyt var tilgjengelig for slike tilfeller, og ble konsultert. Etter diskusjon ble det oppnådd konsensus for alle akuttmottakbesøkene som masterstudenten til å begynne med ikke klarte å klassifisere.

## **2.7 Planlagte akuttmottakbesøk**

Den opprinnelige studien som dataene i denne masteroppgaven stammer fra (15) inkluderte alle pasienter som kom til akuttmottaket, som var 18 år eller eldre, og som var i stand til å avgi samtykke til deltakelse. De eneste eksklusjonskriteriene var pasienter i livets slutfase, pasienter som allerede var inkludert i studien eller pasienter i kontrollgruppen hvor legen i akuttmottaket trengte farmasøytassistanse. Dermed var studiepopulasjonen bred, og tok ikke hensyn til akuttmottakbesøk som var planlagte. Noen av pasientene som ble inkludert i studien besøkte akuttmottaket som en planlagt konsultasjon. Dette kunne for eksempel være pasienter som kom til blodprøvekontroll. Slike akuttmottakbesøk var ikke mulig å klassifisere ved hjelp av AT-HARM10, ettersom spørsmålene ikke var passende å besvare med «ja» eller «nei» for disse pasientene.

## **2.8 Hensiktsmessighet ved bruk av AT-HARM10**

I denne masteroppgaven var det også ønskelig å undersøke hensiktsmessigheten ved bruk av AT-HARM10. Det var ønskelig å undersøke om verktøyet er brukervennlig, samt om det er tidseffektivt. I tillegg var det relevant å undersøke om verktøyet er nøyaktig og pålitelig med hensyn til å fange opp LRA, og dermed gjøre en ekstern validering av AT-HARM10.

### **2.8.1 Ekstern validering av AT-HARM10**

Ekstern validitet sier noe om hvordan resultatene i en gitt studie eller metode kan generaliseres til en annen kontekst (85). En ekstern validering vil i denne masteroppgaven si å evaluere nøyaktigheten, påliteligheten og hensiktsmessigheten ved AT-HARM10 utenfor konteksten hvor verktøyet opprinnelig er utviklet. Dette gjøres ved at en uavhengig masterstudent som ikke har vært involvert i utviklingen av verktøyet benytter AT-HARM10 til å klassifisere en pasientpopulasjon som heller ikke har blitt benyttet under utviklingen. På denne måten kan verktøyets evne til å identifisere LRA i andre kontekster vurderes. For å gjøre en ekstern validering av AT-HARM10 og undersøke verktøyets nøyaktighet, var det relevant å beregne

sensitivitet, spesifisitet, positiv prediktiv verdi (PPV) og negativ prediktiv verdi (NPV). Følgende beskrivelser for disse målene ble benyttet (36):

- Sensitivitet: «Sannsynligheten for at AT-HARM10 fanger opp *mulige* LRA blant akuttmottakbesøkene som *faktisk* er legemiddelrelaterte i henhold til gullstandarden.»
- Spesifisitet: «Sannsynligheten for at AT-HARM10 fanger opp *usannsynlige* LRA blant akuttmottakbesøkene som faktisk *ikke* er legemiddelrelaterte i henhold til gullstandarden.»
- PPV: «Prosentandelen av *mulige* LRA identifisert av AT-HARM10 som *faktisk* er legemiddelrelaterte i henhold til gullstandarden.»
- NPV: «Prosentandelen av *usannsynlige* LRA identifisert av AT-HARM10 som faktisk *ikke* er legemiddelrelatert i henhold til gullstandarden.»

For å kunne gjøre disse beregningene ble masterstudentens klassifiseringer med AT-HARM10 testet opp mot vurderingene gjort av det tverrfaglige teamet (gullstandarden) i delstudien omtalt i avsnitt 2.2. Under arbeidet med klassifiseringer ved hjelp av AT-HARM10 var masterstudenten blindet for vurderingene som det tverrfaglige teamet gjorde i sin studie (28). Disse ble gjort tilgjengelig for masterstudenten etter at samtlige akuttmottakbesøk var klassifisert ved hjelp av AT-HARM10.

### 2.8.2 Tidsbruk

Tidsbruk per klassifisering gjort ved hjelp av AT-HARM10 ble målt for de siste 100 akuttmottakbesøkene. Dette ble gjort for å finne den gjennomsnittlige tiden det tar for å klassifisere et akuttmottakbesøk som *mulig* eller *usannsynlig* legemiddelrelatert ved hjelp av verktøyet. Det ble bestemt at masterstudenten kun skulle ta tiden for de siste 100 pasientene, slik at masterstudenten fikk tid til å sette seg godt inn i metodikken for AT-HARM10 før tidtaking skulle utføres. Tiden ble målt ved hjelp av stoppeklokke. Tidtakingen ble startet i det masterstudent åpnet de anonymiserte pasientskjemaet, og stoppet da alle spørsmålene i AT-HARM10 var besvart og den endelige klassifiseringen var notert. Resultatet (i minutter) ble fortløpende notert og lagt inn i Excel-databasen, og ble senere gjort beregninger på.

## 2.9 Etiske hensyn

Alle data som ble benyttet i denne masteroppgaven var allerede godkjent av Regionale komiteer for medisinsk og helsefaglig forskningsetikk (REK) i forbindelse med den opprinnelige studien (15). Alle inkluderte pasienter hadde gitt skriftlig samtykke til å delta, og alle pasientopplysninger var aidentifisert og lagret sikkert i sykehusets server. Ingen pasientopplysninger har vært utenfor sykehuset, og heller ikke gjort tilgjengelig for uvedkommende.

## 2.10 Statistisk analyse

Databearbeidelse ble utført i Microsoft Office 365 Excel. Statistiske analyser ble utført i statistikkprogrammet Stata BE 17.0 for Windows. Kategoriske variable ble presentert som antall og prosent. På grunn av skjevfordeling av de kontinuerlige dataene, ble disse presentert med både gjennomsnitt  $\pm$  standardavvik (SD) og median, interkvartilavstand (IQR) og minimum- og maksimumsverdi (min.-maks.). Dette for å oppnå en fullstendig beskrivelse og et helhetlig bilde av dataene. p-verdier lavere enn 0,05 ble ansett som statistisk signifikante.

For sammenligning av pasientkarakteristika for pasientgruppene som ble klassifisert med et henholdsvis mulig og usannsynlig LRA ved hjelp av AT-HARM10, ble det utført logistisk regresjon for hver enkelt variabel. Resultatene er angitt med odds ratio (OR) og 95% konfidensintervall (KI). Legemidler involvert i mulige LRA klassifisert med AT-HARM10 ble rapportert både som absolutt frekvens og relativ frekvens. Absolutt frekvens vil si antall ganger en ATC3-gruppe ble funnet å være involvert i et mulig LRA. Relativ frekvens vil si antall ganger en ATC3-gruppe ble funnet å være involvert i et mulig LRA, delt på antall pasienter som brukte legemidler innenfor den aktuelle ATC3-gruppen i pasientpopulasjonen. For å analysere om det var signifikante forskjeller mellom de to pasientgruppene med hensyn til henvisningsårsaker ble Pearson chi-squared test benyttet.

For å sammenligne LRA identifisert ved hjelp av AT-HARM10 og det tverrfaglige teamet (28) ble en 2x2-tabell benyttet for å identifisere sanne positive, sanne negative, falske positive og falske negative identifiseringer av LRA ved hjelp av AT-HARM10. Ut fra disse verdiene ble sensitivitet, spesifisitet, PPV og NPV for AT-HARM10 beregnet. Følgende formler ble benyttet til beregning av dette (86):

$$\text{Sensitivitet} = \frac{\text{sann positiv}}{\text{sann positiv} + \text{falsk negativ}} * 100 = \frac{a}{(a+c)} * 100$$

$$\text{Spesifisitet} = \frac{\text{sann negativ}}{\text{falsk positiv} + \text{sann negativ}} * 100 = \frac{d}{(b+d)} * 100$$

$$\text{PPV} = \frac{\text{sann positiv}}{\text{sann positiv} + \text{falsk positiv}} * 100 = \frac{a}{(a+b)} * 100$$

$$\text{NPV} = \frac{\text{sann negativ}}{\text{falsk positiv} + \text{sann negativ}} * 100 = \frac{d}{(c+d)} * 100$$

Cohens kappa ble beregnet for å undersøke enigheten mellom AT-HARM10 og det tverrfaglige teamet, med hensyn til de endelige klassifiseringene av LRA. Tabell 5 viser hvordan kappa-verdien ble tolket.

**Tabell 5: Oversikt over skala for tolkning av kappa-verdi.** Venstre kolonne viser til verdien av Cohens kappa, mens høyre kolonne viser graden av enighet som svarer til verdien (87).

Kappa value	Strength of agreement
Below 0,0	Poor
0 – 0,2	Slight
0,21 – 0,4	Fair
0,41 – 0,6	Moderate
0,61 – 0,8	Substantial
0,81 – 1.0	Almost perfect

## 3. Resultater

### 3.1 Demografiske data

Studiepopulasjonen i denne masteroppgaven bestod av 402 pasienter. Pasientene var mellom 19 og 96 år, med en gjennomsnittsalder på 64,5 år, SD ± [18,6]. Median alder var 67,5 år, IQR = 26. Studiepopulasjonen bestod av 49% kvinner. Pasientene brukte i gjennomsnitt 7,5 legemidler, med en variasjon på 0 til 22 legemidler per pasient. Blant disse var det i gjennomsnitt 5,5 faste legemidler, og 2,1 behovslegemidler per pasient. Tabell 6 viser en oversikt over pasientkarakteristika for hele studiepopulasjonen.

**Tabell 6: Pasientkarakteristika for studiepopulasjonen.** Oversikt over generell demografi for hele studiepopulasjonen som inngikk i masteroppgaven. n=402.

Pasientkarakteristika for hele studiepopulasjonen (n = 402)	n (%)	
<b>Kjønn</b>		
Kvinne	197 (49,0)	
Mann	205 (51,0)	
<b>Avdeling</b>		
Medisinsk	287 (71,4)	
Kirurgisk	115 (28,6)	
<b>Tidligere innlagt DHS</b>		
Ja	229 (57,0)	
Nei	173 (43,0)	
<b>Legemiddelhåndtering før akuttmottakbesøk</b>		
Pasienten selv	369 (91,8)	
Sykehjem	8 (2,0)	
Hjemmesykepleie	25 (6,2)	
<b>Alder</b>		
	Gjennomsnitt per pasient ± SD (år)	Median (IQR, min.-maks.) (år)
	64,5 ± [18,6]	67,5 (26, 19-96)
<b>Legemidler brukt før akuttmottakbesøk</b>		
	Gjennomsnitt per pasient ± SD	Median (IQR, min.-maks.)
Totalt antall preparater (inkl. kosttilskudd)	7,6 ± [4,4]	7 (6, 0 – 22)
Faste legemidler	5,5 ± [3,9]	5 (6, 0 – 22)
Legemidler ved behov	2,1 ± [1,6]	2 (2, 0 – 9)

DHS: Diakonhjemmet sykehus; IQR: Interkvartilbredde; SD: Standardavvik.

### **3.2 Planlagte akuttmottakbesøk**

Det var 13 (3,2%) av de totalt 402 akuttmottakbesøkene som var planlagte konsultasjoner. Disse var ikke mulig å klassifisere ved hjelp av AT-HARM10, og den totale studiepopulasjonen som ble klassifisert med AT-HARM10 bestod derfor av 389 pasienter. Videre vil alle resultater komme fra analyser gjort på disse 389 pasientene, dersom ikke annet er angitt.

### **3.3 Klassifisering av akuttmottakbesøk ved hjelp av AT-HARM10**

Det var 169 (43%) akuttmottakbesøk som ble klassifisert som mulig legemiddelrelatert, og 220 (57%) som ble klassifisert som usannsynlig legemiddelrelatert ved hjelp av AT-HARM10. Tabell 7 viser en oversikt over pasientkarakteristika for pasienter som ble klassifisert med et henholdsvis mulig eller usannsynlig LRA ved hjelp av AT-HARM10. Pasientene som ble klassifisert med et mulig LRA hadde signifikant høyere alder ( $p < 0,01$ ) og brukte signifikant flere legemidler (både totalt og faste legemidler) ( $p < 0,01$ ) sammenlignet med pasientene som ble klassifisert med et usannsynlig LRA. Pasienter allokert til medisinsk avdeling hadde fire ganger høyere odds for å bli klassifisert med et mulig LRA sammenlignet med kirurgiske pasienter. Pasienter som tidligere hadde vært innlagt ved DHS hadde omtrent to ganger høyere odds sammenlignet med pasienter som ikke hadde vært innlagt ved sykehuset tidligere.

**Tabell 7: Pasientkarakteristika for pasienter klassifisert med AT-HARM10.** Tabellen viser pasientkarakteristika for pasienter med akuttmottakbesøk klassifisert som henholdsvis mulig og usannsynlig legemiddelrelatert ved hjelp av AT-HARM10. n = 389.

Pasientkarakteristika for pasienter med akuttmottakbesøk vurdert ved hjelp av AT-HARM10 (n = 389)	Mulig legemiddelrelatert akuttmottakbesøk (n = 169)	Usannsynlig legemiddelrelatert akuttmottakbesøk (n = 220)	p-verdi	OR (95% KI)
<b>Kjønn</b>				
Kvinne (%)	51,5	47,7	0,46	0,86 (0,57–1,28)
Mann (%)	48,5	52,3		
<b>Alder</b>				
Median (IQR, min.-maks.) (år)	75,0 (21, 19–96)	60,0 (29, 19–92)	< 0,01	1,04 (1,03–1,06)
<b>Avdeling</b>				
Kirurgisk (%)	13,6	39,1	< 0,01	4,07 (2,43–6,83)
Medisinsk (%)	86,4	60,9		
<b>Tidligere innlagt DHS</b>				
Nei (%)	32,0	52,3	< 0,01	2,33 (1,53–3,54)
Ja (%)	68,0	47,7		
<b>Legemidler brukt før akuttmottakbesøk</b>				
Totalt antall legemidler, gjennomsnitt per pasient	9,2	6,3	< 0,01	1,19 (1,12–1,25)
Antall faste legemidler, gjennomsnitt per pasient	7,0	4,3	< 0,01	1,24 (1,16–1,32)
Antall behovslegemidler, gjennomsnitt per pasient	2,1	2,0	0,33	1,06 (0,94–1,2)
<b>Legemiddelhåndtering før akuttmottakbesøk</b>				
Pasienten selv (%)	90,5	94,1	0,19	1,66 (0,78–3,56)
Sykehjem* (%)	1,8	1,4		
Hjemmesykepleier* (%)	7,7	4,5		

\* Slått sammen i logistisk regresjon.

IQR: Interkvartilbredde; OR: Odds ratio; KI: Konfidensintervall; DHS: Diakonhjemmet sykehus.

### 3.4 Involverte legemidler

En oversikt over legemiddelgruppene (på ATC-3-nivå) som var hyppigst involvert i mulige LRA klassifisert med AT-HARM10 er vist i tabell 8. Tabellen viser at antineoplastiske (L01A/C/X) og immunsuppressive midler (L04A) var de to legemiddelgruppene med høyest relativ frekvens, henholdsvis 87,5% og 70,6%. ACE-hemmere og angiotensin II-reseptorblokkere (C09A/B/C/D), betablokkere (C07A) og antitrombotiske midler (B01A) var de legemiddelgruppene som var involvert i flest LRA, og forårsaket henholdsvis 22,5%, 17,2% og 16% av alle de mulige LRA klassifisert med AT-HARM10.



**Tabell 8: Involverte legemidler.** Oversikt over legemiddelgruppene som var hyppigst involvert i mulig legemiddelrelaterte akuttmottakbesøk klassifisert ved hjelp av AT-HARM10.

ATC 3-gruppe		Relativ frekvens (%)	Antall mulige LRA forårsaket av spesifikk ATC 3-gruppe (%), n=169
Antineoplastiske midler	L01A/C/X	87,5	7 (4,1)
Immunsuppressive midler	L04A	70,6	12 (7,1)
Hormonantagonister og relaterte midler	L02B	60,0	3 (1,8)
Kortikosteroider til systemisk bruk, usammensatte preparater	H02A	44,2	19 (11,2)
Antiarytmika, klasse I og III	C01B	42,9	3 (1,8)
ACE-hemmere og angiotensin II-reseptorblokkere	C09A/B/C/D	36,5	38 (22,5)
Diuretika	C03C/E	34,7	17 (10,1)
Andre systemiske midler ved obstruktiv lungesykdom	R03D	33,3	2 (1,2)
Selektive kalsiumantagonister	C08C/D	33,3	13 (7,7)
Hjerteglykosider	C01A	30,8	4 (2,4)
Antibakterielle midler til systemisk bruk	J01A/C/F/X	29,3	12 (7,1)
Betablokkere	C07A	29,0	29 (17,2)
Glaukommidler og miotika	S01E	27,8	10 (5,9)
Dopaminerge midler	N04B	25,0	3 (1,8)
Antipsykotika	N05A	23,5	4 (2,4)
Antidepressiver	N06A	23,0	9 (5,3)
Insuliner og analoger	A10A	22,2	4 (2,4)
Antikonseptiva, hormoner, systemiske	G03A	22,2	2 (1,2)
Urologika	G04B	20,8	5 (3,0)
Inhalasjonsmidler for obstruktiv lungesykdom	R03A/B	20,4	23 (13,6)
Kardilaterende midler ved hjertesykdommer	C01D	20,0	5 (3,0)
Antitrombotiske midler	B01A	14,2	27 (16,0)
Hypnotika og sedativer	N05C	12,9	13 (7,7)
Antiinflammatoriske og antirevmatiske midler, ikke-steroider	M01A	11,3	14 (8,3)
Lipidmodifiserende midler, usammensatte preparater	C10A	9,7	11 (6,5)
Opioider	N02A	7,8	11 (6,5)

ATC 3-koder som er inkludert i tabellen: De ATC 3-kodene som bidro til  $\geq 10$  mulige LRA (klassifisert med AT-HARM10) eller som hadde en relativ frekvens på  $\geq 20\%$  (eller begge deler).

Noen ATC 3-koder er slått sammen av praktiske årsaker (se avsnitt 2.3.2).

Relativ frekvens: Antall ganger et legemiddel innenfor ATC 3-gruppen var involvert i et mulig LRA, dividert med det totale antallet ganger et legemiddel innenfor ATC 3-gruppen ble brukt.

ATC: Anatomisk terapeutisk kjemisk klassifikasjon av legemidler; LRA: Legemiddelrelatert akuttmottakbesøk.

### 3.5 Henvisningsårsaker

Tabell 9 viser en oversikt over fordelingen av mulige og usannsynlige LRA i sammenheng med henvisningsårsaker. Henvisningsårsakene er presentert som ICD-10-diagnosekodegrupper. p-verdien for forskjellen mellom pasientgruppene med henholdsvis mulig og usannsynlig LRA med hensyn til henvisningsårsaker, er beregnet og inkludert i tabellen.

**Tabell 9: Oversikt over henvisningsårsaker.** Tabellen viser en oversikt over andelen mulige og usannsynlige LRA som var registrert med de ulike henvisningsårsakene. Merk at flere henvisningsårsaker kunne være registrert per pasient.

Diagnosekode (ICD – 10)	Mulig LRA (%)	Usannsynlig LRA (%)	p-verdi
Visse infeksjonssykdommer og parasittsykdommer (A00 – B99)	4,14	4,55	0,847
Svulster (C00 – D48)	2,96	5,91	0,170
Sykdommer i blod og bloddannende organer og visse tilstander som angår immunsystemet (D50 – D89)	5,92	2,73	0,116
Endokrine sykdommer, ernæringsykdommer og metabolske forstyrrelser (E00 – E90)	<b>4,14</b>	0,45	<b>0,011*</b>
Psykiske lidelser og atferdsforstyrrelser (F00 – F99)	0	0	-
Sykdommer i nervesystemet (G00 – G99)	1,18	2,73	0,288
Sykdommer i øyet og øyets omgivelser. Sykdommer i øre og ørebenskne (processus mastoideus). (H00 – H59) (H60 – H95)	0	0	-
Sykdommer i sirkulasjonssystemet (I00 – I99)	<b>27,22</b>	18,18	<b>0,033*</b>
Sykdommer i åndedrettssystemet (J00 – J99)	8,88	4,09	0,052
Sykdommer i fordøyelsessystemet (K00 – K93)	7,10	11,36	0,155
Sykdommer i hud og underhud (L00 – L99)	1,78	1,82	0,975
Sykdommer i muskel-skjelettsystemet og bindevev (M00 – M99)	1,78	5,00	0,091
Sykdommer i urin- og kjønnsorganer (N00 – N99)	4,73	2,27	0,181
Symptomer, tegn, unormale kliniske funn og laboratoriefunn, ikke klassifisert annet sted (eller funksjonssvikt) (R00 – R99)	42,60	33,64	0,070
Skader, forgiftninger og visse andre konsekvenser av ytre årsaker (S00 – T98)	2,37	<b>11,82</b>	<b>0,001*</b>
Faktorer som har betydning for helsetilstand og kontakt med helsetjenesten (Z00 – Z99)	0,59	1,36	0,454
Svangerskap, fødsel og barseltid. Medfødte misdannelser, deformiteter og kromosomavvik. Ytre årsaker til sykdommer, skader og dødsfall. Koder for spesielle formål. (O00 – O99) (Q00 – Q99) (V0n – Y98) (U00 – U85)	0,00	0,45	0,380
Komplikasjoner til kirurgisk og medisinsk behandling, ikke klassifisert annet sted. (T80 – T88)	1,78	5,45	0,062

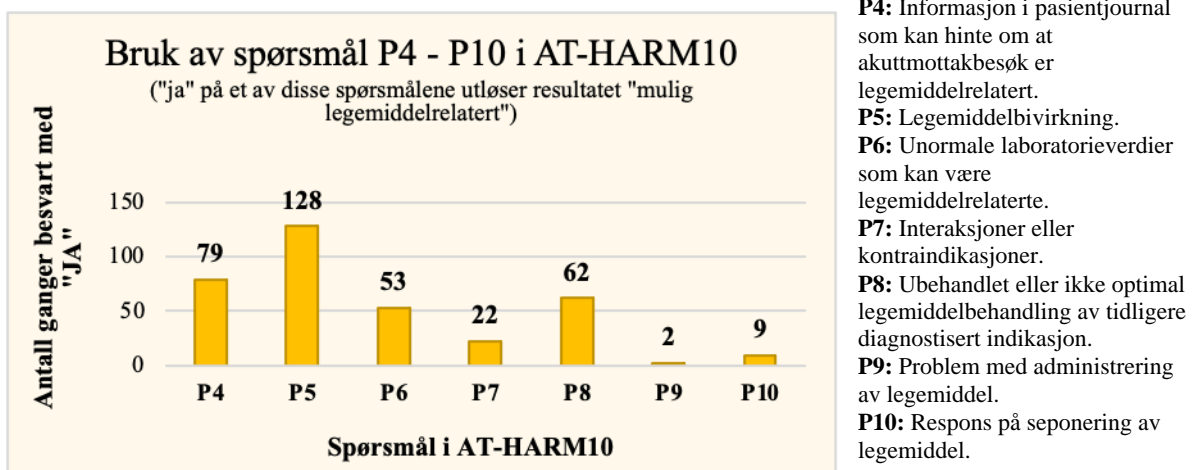
\*Statistisk signifikant (p<0,05)

ICD-10: International Statistical Classification of Diseases; LRA: Legemiddelrelatert akuttinnlegg.

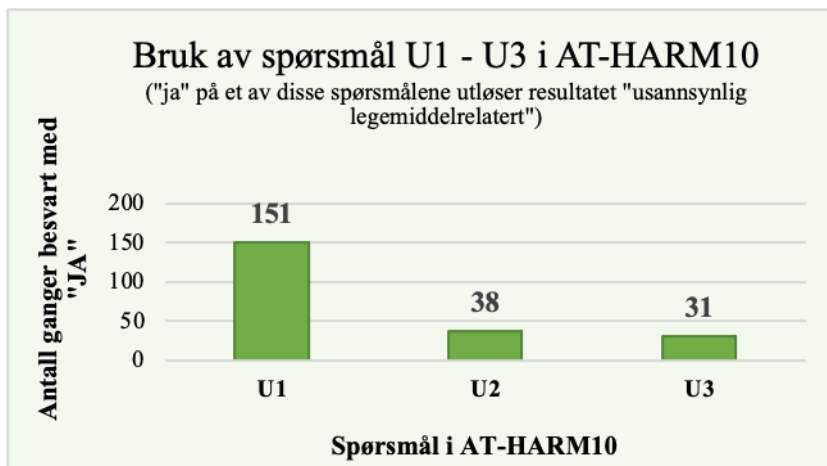
For tre av diagnosekodegruppene var det en statistisk signifikant forskjell mellom pasientene klassifisert med henholdsvis mulig og usannsynlig LRA. Diagnosekodegruppene «*Endokrine sykdommer, ernæringsykdommer og metabolske forstyrrelser*» og «*Sykdommer i sirkulasjonssystemet*» var i størst grad knyttet til akuttmottakbesøk klassifisert som mulig LRA. Diagnosekodegruppen «*Skader, forgiftninger og visse andre konsekvenser av ytre årsaker*» var signifikant mer frekvent registrert hos pasienter klassifisert med et usannsynlig LRA.

### 3.6 Bruk av de ulike spørsmålene i AT-HARM10 for å klassifisere mulige LRA

Figur 3 og 4 viser begge en oversikt over antall ganger de ulike spørsmålene i AT-HARM10 ble besvart med «ja». Et «ja» på de ulike spørsmålene i AT-HARM10 indikerer en mulig årsak til de ulike akuttmottakbesøkene. Vedlegg 2 viser en oversikt over eksempler på akuttmottakbesøk fra denne masteroppgaven hvor de ulike spørsmålene i AT-HARM10 ble besvart med «ja». For de akuttmottakbesøkene som ble klassifisert som mulig legemiddelrelaterte, ble spørsmålene P4 – P10 (som identifiserer *mulige* LRA) i AT-HARM10 besvart med «ja» opptil flere ganger per pasient (se figur 3). Figur 4 viser fordelingen av hvordan spørsmålene U1 – U3 i AT-HARM10 (som identifiserer *usannsynlige* LRA) ble besvart med «ja».



**Figur 3: Oversiktsdiagram over spørsmål P4 – P10 i AT-HARM10.** Diagrammet viser antall ganger hvert av spørsmålene P4 – P10 i AT-HARM10 ble besvart med «ja». Ved «ja» på ett eller flere av disse spørsmålene klassifiseres det aktuelle akuttmottakbesøket som mulig legemiddelrelatert. Teksten til høyre for diagrammet er en forenklet beskrivelse av de ulike spørsmålene i AT-HARM10.



**U1:** Infeksjon, ny diagnose, symptomer, tegn eller unormale kliniske funn som ikke er legemiddelrelatert.

**U2:** Progresjon av tidligere diagnostisert sykdom som ikke er legemiddelrelatert.

**U3:** Fysisk traume, forgiftning, sosiale forhold, eller allergi som ikke er legemiddelrelatert.

**Figur 4: Oversiktsdiagram over spørsmål U1 – U3 i AT-HARM10.** Diagrammet viser antall ganger hvert av spørsmålene U1 – U3 i AT-HARM10 ble besvart med «ja». Ved «ja» på et av disse spørsmålene klassifiseres det aktuelle akuttmottakbesøket som usannsynlig legemiddelrelatert. Teksten til høyre for diagrammet er en forenklet beskrivelse av de ulike spørsmålene i AT-HARM10.

### 3.7 Innhenting av tilleggsinformasjon

For fire (1%) av pasientene manglet viktig informasjon i pasientskjemaet for å kunne klassifisere det aktuelle akuttmottakbesøket ved hjelp av AT-HARM10. Etter diskusjon med en erfaren klinisk farmasøyt ble det besluttet at det var nødvendig å logge seg inn i pasientjournal for å innhente tilleggsinformasjon. For alle de fire akuttmottakbesøkene ble innsyn i pasientjournal avgjørende for utfallet i vurderingen. Blant disse fire akuttmottakbesøkene ble to klassifisert som mulig legemiddelrelatert, og to ble klassifisert som usannsynlig legemiddelrelatert.

### 3.8 Tidsbruk

Tidsbruk per klassifisering ble målt for de siste 100 pasientene. Gjennomsnittlig tid per klassifisering var 8,18 minutter, SD ± [6,04]. Medianen var 7,1 minutter (IQR = 10,18). Den raskeste klassifiseringen tok 0,17 minutter, mens den lengste målte tiden var 29,8 minutter. For de akuttmottakbesøkene som ble klassifisert som mulig legemiddelrelatert med AT-HARM10 var den gjennomsnittlige tiden per klassifisering 11,8 minutter, mens den var 4,8 minutter for akuttmottakbesøkene klassifisert som *usannsynlig* LRA.

Det var totalt 12 akuttmottakbesøk hvor tiden per klassifisering ble målt som ikke kunne klassifiseres ved første forsøk. Disse 12 akuttmottakbesøkene ble enten gjenopptatt til vurdering og løst av masterstudenten selv, eller tatt opp til diskusjon sammen med en erfaren klinisk farmasøyt (som beskrevet i avsnitt 2.6). Tidtakingen for disse akuttmottakbesøkene ble

stoppet da det ble klart at akuttmottakbesøket ikke kunne klassifiseres med én gang eller uten videre diskusjon. Tiden ble ikke startet opp igjen ved ny vurdering/diskusjon. Dermed vil den gjennomsnittlige tiden per vurdering ovenfor være forbundet med noe usikkerhet, og den faktiske gjennomsnittstiden var trolig noe høyere. Likevel var denne andelen av akuttmottakbesøk relativt liten (12%), og det vil være rimelig å anta at gjennomsnittstiden ovenfor er et akseptabelt estimat.

### 3.9 Klassifisering av legemiddelrelaterte akuttmottakbesøk ved hjelp av AT-HARM10 versus tverrfaglig team

Ved hjelp av AT-HARM10 ble 169 akuttmottakbesøk klassifisert som mulig legemiddelrelaterte, mens det tverrfaglige teamet klassifiserte totalt 79 akuttmottakbesøk som (mulig eller sannsynlig) legemiddelrelaterte. AT-HARM10 klassifiserte altså 90 flere mulige LRA sammenlignet med det tverrfaglige teamet. Tabell 10 viser en oversikt over klassifiseringer av LRA gjort ved hjelp av AT-HARM10 og det tverrfaglige teamet. Eksempler på akuttmottakbesøk hvor det var uoverensstemmelser i klassifiseringer gjort med AT-HARM10 og det tverrfaglige teamet er vist i tabell 11.

**Tabell 10: Resultat fra klassifiseringer gjort ved hjelp av AT-HARM10 sammenlignet med det tverrfaglige teamets resultater.** Tabellen viser en oversikt over antall akuttmottakbesøk som ble klassifisert som henholdsvis mulig, sannsynlig, usannsynlig og ikke legemiddelrelatert ved hjelp av AT-HARM10 og det tverrfaglige teamet. For å kunne gjøre en sammenligning er også planlagte og uavklarte akuttmottakbesøk inkludert i tabellen. n = 402.

Klassifisering gjort vha. AT-HARM10	Klassifisering gjort av tverrfaglig team			Totalt
	Mulig/sannsynlig legemiddelrelatert	Ikke legemiddelrelatert	Uavklart	
Mulig legemiddelrelatert	74	87	8	<b>169</b>
Usannsynlig legemiddelrelatert	4	214	2	<b>220</b>
Planlagt	1	12	0	<b>13</b>
<b>Totalt</b>	<b>79</b>	<b>313</b>	<b>10</b>	<b>402</b>

**Tabell 11: Uoverensstemmelser i klassifiseringer.** Tabellen viser eksempler på akuttmottakbesøk hvor det var uoverensstemmelser mellom klassifiseringer gjort av masterstudenten ved hjelp av AT-HARM10 og det tverrfaglige teamet.

Klassifisering		Henvisningsårsak	Endelig diagnose	Utløsende AT-HARM10 spørsmål	Forklaring
AT-HARM10	Tverrfaglig team				
Mu	Us	Brystmerter	Brystmerter (ikke påvist noe koronarsuspekt)	<b>P5:</b> Legemiddelbivirkning	Pasienten bruker Burinex tablett, Selo-Zok tablett og Timosan øyedråper fast, som alle har oppført «brystsmerte» som bivirkning. Da det ikke er konkludert med noen spesifikk diagnose for pasienten, kan man ikke utelukke at legemiddelbivirkninger har bidratt til akuttmottakbesøket. Derfor kan man ifølge AT-HARM10 ikke klassifisere dette som et usannsynlig legemiddelrelatert akuttmottakbesøk.
Us	Sa/Mu	Lungekreft med spredning	Residiverende småcellet lungekreft, spredning i lever, galleganger, knokler og benmarg, enkel rehabilitering, forstoppelse, moderat underernæring og væsketap	<b>U2:</b> Progresjon av tidligere diagnostisert sykdom som ikke er legemiddelrelatert	Pasienten har fra tidligere en kjent kreftsykdom. Ut fra henvisningsårsak kan det se ut til at pasienten kommer til akuttmottaket på grunn av plager knyttet til den tidligere diagnosen. Det tverrfaglige teamet har vurdert at dette akuttmottakbesøket er legemiddelrelatert da pasienten bruker sterke smertestillende legemidler som kan gi forstoppelse. Studenten vurderte forstoppelsen som kun en del av sykdomsbildet, og at forstoppelsen ikke var en medvirkende årsak til akuttmottakbesøket.
Planlagt	Sa/Mu	Glioblastom, blodprøvekontroll	Ondartet hjernesvulst, uspesifisert trombocytopeni og anemi ved neoplastisk sykdom	–	Grunnet manglende informasjon i pasientskjemaet, vurderte studenten dette akuttmottakbesøket som en planlagt konsultasjon hvor det skulle tas blodprøver. Det tverrfaglige teamet har konkludert med at dette akuttmottakbesøket var legemiddelrelatert, da årsaken til at det ble bestemt at pasienten skulle ta blodprøver skyldtes en legemiddelbivirkning. Dette kom ikke frem av pasientskjemaet.
Mu	Uavklart	Pleuravæske/DVT	Uspesifisert hjertesvikt, pleuravæske, aterosklerotisk hjertesykdom.	<b>P8:</b> Ubehandlet eller ikke optimal legemiddelbehandling av tidligere diagnostisert indikasjon	Pasienten har tidligere kjent hjertesvikt. Pasientens hjertesviktbehandling er ikke optimal ifølge dagens retningslinjer. I tillegg står pasienten på Furix tabletter ved behov, men har ikke tatt disse på flere måneder, noe som med fordel kunne vært gjort da pasienten kom inn med væskeansamling i pleurahulen.
Us	Uavklart	Akutt blindtarmsbetennelse	Viljestyrt simulering, fysiske eller psykiske symptomer. Fra tidligere journaler ble det funnet at det allerede var blitt fjernet en normal blindtarm.	<b>U1:</b> Infeksjon, ny diagnose, symptomer, tegn eller unormale kliniske funn som ikke er legemiddelrelatert.	Pasienten hadde ikke blindtarmsbetennelse. Det ble konkludert med at pasienten simulerte smerter og symptom. Det er ingen informasjon i pasientskjema om tidligere psykiske lidelser, og pasienten brukte ingen legemidler av relevans.

LRA: Legemiddelrelatert akuttmottakbesøk. Mu: Mulig LRA. Us: Usannsynlig LRA. Sa/Mu: Sannsynlig/Mulig LRA. P: Spørsmålstype i AT-HARM10 som identifiserer mulige LRA (P4 – P10). U: Spørsmålstype i AT-HARM10 som identifiserer usannsynlige LRA (U1 – U3).

Det var totalt 87 akuttmottakbesøk som ble klassifisert som *mulig* legemiddelrelaterte med AT-HARM10, men som ble klassifisert som *ikke* legemiddelrelaterte av det tverrfaglige teamet. Tabell 12 viser fordelingen av hvordan de ulike spørsmålene P4 – P10 (som identifiserer *mulige* LRA) i AT-HARM10 ble besvart med «ja» for disse 87 akuttmottakbesøkene.

**Tabell 12: Oversikt over hvordan spørsmålene i AT-HARM10 ble besvart med «ja» for pasienter klassifisert med et mulig LRA med AT-HARM10, men med et ikke LRA av det tverrfaglige teamet.**

Tabellen viser antall ganger hvert av spørsmålene P4 – P10 ble besvart med «ja», og hvor stor prosentandel dette utgjorde blant de totalt 87 klassifiseringene. Merk at flere spørsmål kunne bli besvart med «ja» per pasient.

Spørsmål i AT-HARM10	Antall ganger besvart med «ja» (prosentandel blant de 87 akuttmottakbesøkene)	Eksempel
P4	22 (25%)	Farmasøyt skriver at aktuelt symptom kan knyttes til et av legemidlene pasienten bruker.
P5	65 (75%)	Pasient som bruker immunsuppressive midler innlagt akuttmottak med infeksjon.
P6	21 (24%)	Hyponatremi.
P7	7 (8%)	Interaksjon mellom to legemidler der konsekvens er økt toksisitet av digoksin.
P8	39 (45%)	Pasient innlagt akuttmottak med symptomer på hjertesvikt, bruker kun startdose av ACE-hemmer i hjertesviktbehandlingen.
P9	0 (0%)	–
P10	3 (3%)	Seponering av blodfortynnende behandling, pasient innlagt akuttmottak med DVT.

LRA: Legemiddelrelatert akuttmottakbesøk; P: Spørsmålstype i AT-HARM10 som identifiserer mulige legemiddelrelaterte akuttmottakbesøk (P4 – P10); DVT: Dyp venetrombose.

### 3.10 Sensitivitet og spesifisitet for AT-HARM10

Under det tverrfaglige teamets klassifiseringer ble ti av akuttmottakbesøkene klassifisert som «uavklart». Det vil si at det tverrfaglige teamet ikke klarte å konkludere med om disse akuttmottakbesøkene var legemiddelrelaterte eller ikke, enten på grunn av uenighet mellom deltakerne eller fordi det manglet nødvendig informasjon. For å kunne beregne sensitivitet og spesifisitet for AT-HARM10, ble disse ti pasientene fjernet. Dermed står det igjen 379 akuttmottakbesøk som inngår i beregning av sensitivitet, spesifisitet, PPV og NPV. AT-HARM10 hadde en sensitivitet på 95% og en spesifisitet på 71%. PPV var 46%, mens NPV var 98%. Oversikt og utregninger for dette er vist i tabell 13. Enigheten mellom AT-HARM10 og det tverrfaglige teamet var moderat (Cohens kapp,  $\kappa = 0,45$ ).

**Tabell 13: Sensitivitet og spesifisitet for AT-HARM10.** Tabellen viser en oversikt over sanne positive, sanne negative, falske positive og falske negative tilfeller klassifisert ved hjelp av AT-HARM10. Beregninger og resultat for sensitivitet, spesifisitet, PPV og NPV er vist. Formler brukt i disse beregningene er vist i avsnitt 2.10. n=379.

AT-HARM10	Tverrfaglig team	
	Mulig/sannsynlig legemiddelrelatert	Ikke legemiddelrelatert
Mulig legemiddelrelatert	74 (sann positiv)	87 (falsk positiv)
Usannsynlig legemiddelrelatert	4 (falsk negativ)	214 (sann negativ)
	Utrekning	Prosent
Sensitivitet	$74 / (74 + 4) = 0,949$	95%
Spesifisitet	$214 / (87 + 214) = 0,710$	71%
PPV	$74 / (74 + 87) = 0,459$	46%
NPV	$214 / (4+214) = 0,982$	98%

PPV: Positiv prediktiv verdi; NPV: Negativ prediktiv verdi.



## 4. Diskusjon

### 4.1 Hovedfunn

I denne masteroppgaven ble det ved bruk av verktøyet AT-HARM10 identifisert et mulig LRA i 43% av de inkluderte akuttmottakbesøkene. Til sammenligning fant det tverrfaglige teamet (gullstandarden) at 19,7% av de samme akuttmottakbesøkene var (mulig eller sannsynlig) legemiddelrelaterte (28). AT-HARM10 identifiserte dermed mer enn dobbelt så mange mulige LRA sammenlignet med det tverrfaglige teamet. Tidligere studier som har benyttet tverrfaglige diskusjoner og ulike algoritmer for å undersøke prevalensen av LRI og LRA, rapporterer at mellom 1,3% og 41,3% av alle sykehusinnleggelser og akuttmottakbesøk er legemiddelrelaterte (17;35;39;88;89). Prevalensen av LRA i denne masteroppgaven var dermed høyere enn både resultatet til det tverrfaglige teamet og det som har vært rapportert i tidligere studier. Årsakene til dette kan være flere. Blant annet benytter Norge et helsesystem som skiller seg fra systemer i andre land (se avsnitt 1.1 og figur 1 for beskrivelse av det norske systemet) (3;4). Som beskrevet i avsnitt 1.1 må pasienter få en henvisning til akuttmottaket før de kan møte opp, alternativt fraktes direkte med ambulanse. Dette kan resultere i at pasientgruppen som ankommer norske akuttmottak blant annet er eldre, sammenlignet med akuttmottak i andre land hvor det ikke kreves henvisning (4). I denne masteroppgaven ble det også funnet at eldre pasienter har en høyere odds for å ha et mulig LRA. Dermed kan det tenkes at dette har vært en bidragsytende faktor til den høye prevalensen av LRA i denne masteroppgave. En ytterligere årsak til den høye prevalensen i denne masteroppgaven kan være knyttet til variasjoner i metode sammenlignet med tidligere utførte studier. Flere av de tidligere studiene har blant annet begrenset seg til å kun undersøke prevalensen av LRI/LRA i spesifikke pasientgrupper, som for eksempel eldre pasienter og pasienter innlagt på utvalgte avdelinger (35;39). I tillegg har enkelte studier kun sett på LRI/LRA som skyldes legemiddelbivirkninger (88;90), og ikke andre typer LRP. Prevalensen rapportert i en av disse studiene var 2,3% (90), noe som er betydelig lavere sammenlignet med resultatet i denne masteroppgaven. Videre har ulike verktøy blitt benyttet til å undersøke prevalens av LRI, for eksempel QUADRAT (62) og DRA Adjudication Guide (67). Verktøyet QUADRAT er en metode som benytter en datastyrt preseleksjon av LRI (se avsnitt 1.8.2) (62). Denne metoden har tidligere blitt kritisert (67) da verktøyet kun fanger opp LRI forårsaket av legemiddeloverforbruk (legemiddelbivirkninger), og ikke LRI forårsaket av andre typer LRP, som for eksempel manglende etterlevelse. Prevalensen av LRI ved bruk av QUADRAT har blitt rapportert å være 3,9 – 4,6% (62), noe som også er betydelig lavere sammenlignet med prevalensen i denne masteroppgaven. Studiepopulasjonen i denne

masteroppgaven var svært bred, da den opprinnelige studien (15) som pasientene ble inkludert i, inkluderte alle pasienter ( $\geq 18$  år) som kom til akuttmottaket ved DHS uavhengig av henvisningsårsak. I tillegg ble pasientenes akuttmottakbesøk vurdert med hensyn til et bredt spekter av ulike LRP. Dette kan også være en bidragsytende faktor i forklaringen på hvorfor prevalensen av LRA i denne masteroppgaven var høyere sammenlignet med det som er funnet i flere andre studier. På en annen side har en studie som har benyttet verktøyet DRA Adjudication Guide (se avsnitt 1.8.1) (67) til å identifisere LRI, funnet en prevalens på 42%, noe som indikerer en svært lik forekomst av LRI/LRA ved bruk av DRA Adjudication Guide og AT-HARM10 i denne masteroppgaven. Det bør imidlertid bemerkes at studiepopulasjonen hos Zerah et al. (67) både var eldre (gjennomsnitt 79,4 år) og brukte flere legemidler (gjennomsnittlig 11 legemidler daglig) sammenlignet med studiepopulasjonen i denne masteroppgaven. Andre studier som har benyttet AT-HARM10 rapporterer en prevalens av mulige LRI/LRA som varierer fra 28,8% til 58% (36;69). Samlet sett kan dette tyde på at man ved bruk av AT-HARM10 får en høyere prevalens av mulige LRI/LRA, sammenlignet med andre metoder som blant annet tverrfaglige diskusjoner og bruk av andre verktøy for identifisering av LRI og LRA.

Tidligere studier viser at legemiddelbivirkninger, manglende etterlevelse og ikke-optimal legemiddelbehandling/dosering er hyppige årsaker til LRI og LRA (28;46). Dette stemmer også overens med resultatene i denne masteroppgaven, hvor spørsmålene P4 (Informasjon i pasientjournal som kan hinte om at akuttmottakbesøk er legemiddelrelatert), P5 (Legemiddelbivirkning) og P8 (Ubehandlet eller ikke optimal legemiddelbehandling av tidligere diagnostisert indikasjon) i AT-HARM10 var hyppigst besvart med «ja» for pasientene klassifisert med et mulig LRA. I tillegg har tidligere studier indikert at blant annet høy alder, polyfarmasi og henvisning til medisinsk avdeling er assosiert med økt risiko for LRI/LRA (27;39). Dette ble også funnet av det tverrfaglige teamet (28), samt ved hjelp av AT-HARM10 i denne masteroppgaven.

I denne masteroppgaven ble masterstudentens resultater fra klassifiseringer gjort med AT-HARM10 testet opp mot resultatene til en gullstandard. Denne gullstandarden var et solid tverrfaglig team bestående av tre erfarne kliniske farmasøyer og to overleger, som beskrevet i avsnitt 2.2. Tidligere studier som har undersøkt AT-HARM10 har også benyttet farmasistudenter for å anvende metoden (se avsnitt 1.8). Farmasistudentenes resultater i disse studiene ble også testet mot en gullstandard (36;70). I Kempen et al. (36) var denne

gullstandarden et ekspertpanel bestående av én erfaren klinisk farmasøyt og én lege med spesialisering i geriatri og allmennfag. Den kliniske farmasøyten i dette ekspertpanelet har vært med på å utvikle AT-HARM10 (36). I studien som ble utført i Nederland i 2021 (70) ble også farmasistudenters resultater fra klassifiseringer gjort med AT-HARM10 sammenlignet mot en gullstandard. I denne studien ble de inkluderte pasientene vurdert og klassifisert av syv turnusleger fra syv ulike sykehusavdelinger, samt én farmasøyt. Pasientene som av disse ble klassifisert med et LRA, ble så revurdert av en erfaren klinisk farmasøyt og en lege med spesialisering innenfor indremedisin for ytterligere validering av resultatene (70). De samlede resultatene fra disse vurderingene utgjorde til slutt gullstandarden. Sammensetningen av et tverrfaglig team som skal benyttes som en gullstandard er viktig, og kan ha noe å si for resultatene og validiteten av studien. Som nevnt, var en av deltakerne i gullstandarden i Kempen et al. (36) med på å utvikle verktøyet AT-HARM10. I denne masteroppgaven har hverken masterstudenten eller deltakerne i gullstandarden vært involvert i utviklingen av verktøyet. Dette har minimert risikoen for skjevheter i validiteten av resultatene, da ingen av de involverte deltakerne kan ha vært påvirket av tidligere oppfatninger om AT-HARM10.

Det var totalt 87 pasienter som ble klassifisert med et mulig LRA ved hjelp av AT-HARM10, men som ifølge gullstandarden *ikke* hadde et LRA (se tabell 10). Det kan være flere faktorer som er knyttet til denne overestimeringen. Én av dem kan være knyttet til resultatene vist i tabell 12, som viser at disse pasientene ofte ble klassifisert med et mulig LRA på grunn av legemiddelbivirkninger og problemer knyttet til manglende eller ikke-optimal legemiddelbehandling. Dette kan tyde på at man ved bruk av AT-HARM10 ofte klassifiserer pasienter med mulige LRA på bakgrunn av potensielle bivirkninger og problemer knyttet til legemiddelbehandling som et tverrfaglig team ikke vektlegger i like stor grad. Det kan tenkes at tverrfaglige team tilskriver symptomer til sykdomsprogresjon og andre fysiologiske faktorer fremfor en legemiddelrelatert komponent. I tillegg kan det også tenkes at det tverrfaglige teamet etter en klinisk vurdering kom frem til at enkelte legemiddelbivirkninger var for usannsynlige til å alene kunne forårsake det enkelte LRA. Det tverrfaglige teamet bestod som nevnt av både flere erfarne kliniske farmasøyter og leger, og disse aspektene ble muligens mer tydelige sammenlignet med når kun én farmasistudent gjorde vurderingene. Det kan tenkes at masterstudentens vurderinger ble påvirket av begrenset erfaring og kunnskap innenfor sykdomslære og farmakoterapi, sammenlignet med den tverrfaglige kunnskapen som gullstandarden hadde.

## 4.2 Ekstern validering av AT-HARM10

Resultatene i denne masteroppgaven viste at AT-HARM10 hadde en høy sensitivitet (95%) og høy NPV (98%). Samtidig viste resultatene noe lavere verdier for spesifisitet (71%) og PPV (46%). En sensitivitet på 95% forteller at AT-HARM10 klarer å identifisere 95% av de akuttmottakbesøkene som *faktisk* var legemiddelrelaterte ifølge det tverrfaglige teamet (gullstandarden). Samtidig viste resultatene en svært høy NPV. Denne verdien viser til at 98% av de akuttmottakbesøkene som ble klassifisert som usannsynlig LRA med AT-HARM10, *faktisk ikke* er legemiddelrelaterte ifølge gullstandarden. Spesifisiteten var noe lavere, og viser at AT-HARM10 korrekt identifiserer 71% av akuttmottakbesøkene som faktisk ikke er legemiddelrelaterte ifølge gullstandarden. PPV var også relativt lav. En PPV på 46% viser til at blant alle de akuttmottakbesøkene som AT-HARM10 klassifiserte som mulig legemiddelrelaterte, var det bare 46% som *faktisk* var det. Andre publiserte studier som har benyttet AT-HARM10 hadde noe lignende resultater for disse fire målene (36;70). I disse studiene var det rapportert om sensitivitet mellom 70-81%, mens spesifisiteten varierte mellom 70-79% (36;70). I kun én av artiklene er det rapportert om PPV og NPV, med verdier på henholdsvis 73-74% og 71-83% (36). Denne masteroppgaven viser en lav verdi for PPV sammenlignet med den andre studien, noe som vil si at det i denne masteroppgaven var et høyere antall falske positive tilfeller. På den andre siden viser resultatet i denne masteroppgaven en mye høyere NPV sammenlignet med den tidligere studien. Samtidig har denne masteroppgaven resultater med en høyere sensitivitet sammenlignet med de tidligere studiene, mens spesifisiteten er omtrent lik. Årsakene til forskjeller i disse verdiene kan være flere, noe som vil diskuteres senere. Samlet sett viser disse resultatene at AT-HARM10 fungerer godt til å identifisere mulige LRA. Verktøyet kan identifisere en svært stor del av *faktiske* LRA, men plukker også opp et betydelig antall akuttmottakbesøk som ikke er legemiddelrelaterte (falske positive tilfeller). Det betyr at det kan være nødvendig å bruke verktøyet i kombinasjon med andre metoder for en ytterligere evaluering av akuttmottakbesøkene for å bekrefte at man faktisk har et LRA. Dette stemmer også overens med det utviklerne av verktøyet har foreslått i sine publiserte artikler (36;69). Der foreslås det at AT-HARM10 kan fungere som et «screeningverktøy», hvor man på en effektiv måte kan utelukke de akuttmottakbesøkene som *ikke* er legemiddelrelaterte, for å så sette inn et ekspertpanel som vil gjøre en grundigere gjennomgang av de akuttmottakbesøkene som ved hjelp av AT-HARM10 blir klassifisert som mulig legemiddelrelatert. Her kan man for eksempel benytte andre verktøy, som DRA

Adjudication Guide (63), som gjør en grundigere gjennomgang av det enkelte akuttmottakbesøket, og som i tillegg krever en vurdering av et ekspertpanel til slutt (69).

Som nevnt viste denne masteroppgavens resultater en lavere PPV enn det som tidligere er rapportert i en valideringsstudie av AT-HARM10 (73-74%) (36). En mulig årsak til dette kan være knyttet til utførelse av nevnte studie i Sverige. For det første er det store forskjeller i sammensetningen av gullstandarden i denne masteroppgaven og i den nevnte svenske studien (som beskrevet i avsnitt 4.1). På bakgrunn av sammensetningen av eksperter kan det tenkes at resultatene fra det tverrfaglige teamet i denne masteroppgaven er mer solide og representative for klinisk praksis. Det tverrfaglige teamet i den svenske studien klassifiserte hele 50% av innleggelsene som mulig legemiddelrelaterte, sammenlignet med 19,7% som gullstandarden i denne oppgaven klassifiserte (28). Dette er også en høyere andel LRI sammenlignet med tidligere litteratur (39). Studentene som klassifiserte innleggelsene med AT-HARM10 i den svenske studien klassifiserte mellom 48-58% av innleggelsene som mulige legemiddelrelaterte (36). Den høye andelen LRA som på forhånd ble klassifisert av det tverrfaglige teamet i denne svenske studien, kan ha ført til færre falske positive tilfeller, som igjen har gitt et høyere resultat for PPV. Resultatet for PPV i denne masteroppgaven er nødvendigvis ikke dårlig, men viser at AT-HARM10 favner en bred pasientpopulasjon. Sett fra et klinisk perspektiv vil dette være positivt for pasientsikkerheten. Selv om verktøyet fanger opp et stort antall akuttmottakbesøk som i realiteten ikke er legemiddelrelaterte, fanger det opp tilnærmet alle pasienter som *faktisk* har et LRA. Fra et økonomisk perspektiv kunne denne lave PPV være ugunstig, da det vil kreve tid og ressurser å klassifisere et høyt antall innleggelser/akuttmottakbesøk ved hjelp av tverrfaglige team (som foreslått over), hvor en stor andel trolig ikke vil være legemiddelrelaterte.

### **4.3 Involverte legemidler**

Denne masteroppgaven viser at legemiddelgrupper som ACE-hemmere og angiotensin II-reseptorblokkere, antitrombotiske midler og betablokkere er hyppig involvert i mulige LRA identifisert ved hjelp av AT-HARM10. En tidligere studie har vist kardiovaskulære legemidler var mer frekvent blant pasienter som ble reinnlagt på sykehus, sammenlignet med pasienter uten reinnleggelser (91). I tillegg ble det funnet at ACE-hemmere og angiotensin II-reseptorblokkere, samt antitrombotiske midler var hyppig involvert i LRA identifisert av det tverrfaglige teamet (28). Mange av legemiddelgruppene som er funnet involvert i LRA både

av det tverrfaglige teamet og i denne masteroppgaven er de samme, men den relative frekvensen og antall forårsakede akuttmottakbesøk varierer stort. Blant annet forårsaket betablokkere (C07A) 6,3% av LRA klassifisert av det tverrfaglige teamet (28), mens andelen var på 17,2% for mulige LRA klassifisert ved hjelp av AT-HARM10 (se tabell 8). Dette er nesten tre ganger så høyt, og viser at betablokkere spilte en større rolle i de mulige LRA klassifisert med AT-HARM10 sammenlignet med det tverrfaglige teamet. Dette kan skyldes oppbygningen og formuleringen av spørsmålene i AT-HARM10. I mange av tilfellene der betablokkere var mistenkt involvert i et akuttmottakbesøk, var årsaken potensielle bivirkninger. Det viste seg at betablokkere hadde oppført en rekke mulige bivirkninger som ofte stemte overens med pasientenes henvisningsårsak/symptomer, slik at en mulig legemiddelrelatert komponent ikke kunne utelukkes. Slik er det muligens også for en rekke andre legemiddelgrupper. Et annet eksempel kan være immunsuppressive midler (L04A), og deres relative frekvens. Resultatet til det tverrfaglige teamet viste en relativ frekvens på 29,4% for immunsuppressive midler (28), mens den relative frekvensen var på hele 70,6% i denne masteroppgaven (se tabell 8). Dette er en svært stor forskjell. En mulig årsak til at den relative frekvensen var så mye høyere i resultatene som kom frem etter bruk av AT-HARM10 kan være oppbygningen av verktøyet. Instruksjonen til AT-HARM10 inneholder eksempler på når de ulike spørsmålene kan besvares med «ja» eller «nei» (se vedlegg 1). Under spørsmål U1 (Infeksjon, ny diagnose, symptomer, tegn eller unormale kliniske funn som ikke er legemiddelrelatert) står det følgende eksempel på når spørsmålet skal besvares med «nei»: «*A patient receiving immunosuppressive treatment who is admitted with infection*» (68). Dette vil si at dersom en pasient ankommer akuttmottaket grunnet en infeksjon, og samtidig får immundempende terapi, må spørsmål U1 besvares med «nei». Ofte vil det heller ikke være naturlig å svare «ja» på spørsmål U2 (Progresjon av tidligere diagnostisert sykdom som ikke er legemiddelrelatert) og U3 (Fysisk traume, forgiftning, sosiale forhold, eller allergi som ikke er legemiddelrelatert) i disse tilfellene. Dermed blir akuttmottakbesøkene klassifisert som mulig legemiddelrelatert dersom pasientene med infeksjon bruker immunsuppressive legemidler. Mange av pasientene som brukte immunsuppressive midler ankom akuttmottaket med infeksjon som enten eneste eller som en del av henvisningsårsaken. I noen tilfeller kunne det være andre faktorer enn bruk av immunsuppressiva som kunne være årsak til infeksjonen, men grunnet utformingen av AT-HARM10 ble pasientene raskt klassifisert med et mulig LRA. Dette resulterte i at den relative frekvensen for denne legemiddelgruppen ble svært høy, sammenlignet med resultatet til det tverrfaglige teamet. Dermed kunne det ved første øyekast se ut til at bruk av immunsuppressive legemidler utgjorde en svært stor risiko for å ha et LRA.

Dette skyldes trolig at verktøyet er utviklet for å identifisere *mulige* LRI/LRA, og ikke innleggelser/akuttinntakbesøk som *helt sikkert* er legemiddelrelaterte (68). Dermed fanges det opp flere LRA ved bruk av AT-HARM10, og enkelte legemiddelgrupper kan virke å være assosiert med en større risiko enn det de faktisk har. Dette kan også ha vært bidragsytende til hvorfor verktøyet identifiserer et betydelig større antall LRA enn det tverrfaglige teamet, og kan ha vært en medvirkende årsak til det lave resultatet for PPV.

#### 4.4 Henvisningsårsaker

I denne masteroppgaven var henvisningsårsaker innenfor diagnosekodegruppene «*Endokrine sykdommer, ernærings sykdommer og metabolske forstyrrelser*» og «*Sykdommer i sirkulasjonssystemet*» statistisk signifikant mer frekvent registrert for pasienter som ble klassifisert med mulige LRA ved hjelp av AT-HARM10 (se tabell 9). Tidligere studier har også vist at pasienter med hjertesvikt, koronarsykdom og diabetes, som alle er sykdommer som inngår i diagnosekodegruppene over, har en økt risiko for LRI (91-93).

Resultatene til det tverrfaglige teamet viste at henvisningsårsakene «*Blødning og anemi*» og «*Svimmelhet, synkope og falltendens*» var signifikant mer frekvent for pasienter klassifisert med et LRA. I tillegg var «*Funksjonssvikt eller redusert allmenntilstand*» hyppige registrerte henvisningsårsaker blant disse pasientene (28). Henvisningsårsakene i denne masteroppgaven er klassifisert på en noe annen måte enn det som ble gjort i studien hvor det tverrfaglige teamet gjorde sine vurderinger. I denne masteroppgaven er henvisningsårsakene listet opp på et mer overordnet nivå, mens de er presentert i noe mer detaljert nivå i den opprinnelige studien. Henvisningsårsaken «*Blødning og anemi*» går i denne masteroppgaven under diagnosekodegruppen «*Sykdommer i blod og bloddannende organer og visse andre tilstander som angår immunsystemet*», mens henvisningsårsakene «*Svimmelhet, synkope og falltendens*» går under «*Symptomer, tegn, unormale kliniske funn og laboratoriefunn (eller funksjonssvikt)*». Tabell 9 viser at begge disse diagnosekodegruppene var hyppige henvisningsårsaker blant de mulige LRA klassifisert med AT-HARM10 i denne masteroppgaven, men forskjellen mellom pasienter med mulige og usannsynlige LRA var ikke statistisk signifikant. Da henvisningsårsakene i denne masteroppgaven er presentert på et overordnet og bredt nivå, er det en risiko for at henvisningsårsaker som kan ha vært signifikant mer frekvent registrert hos pasienter klassifisert med mulige LRA, blir overskygget av andre diagnosekoder innenfor samme gruppe.

«Sykdommer i sirkulasjonssystemet» var blant de diagnosekodegruppene som var statistisk signifikant mer frekvent registrert for pasienter klassifisert med mulig LRA ved hjelp av AT-HARM10. Denne gruppen med henvisningsårsaker var ikke blant de hyppigste i studien hvor det tverrfaglige teamet gjorde sine vurderinger (28). Det kan være flere årsaker til dette. Innenfor denne gruppen med diagnoser finnes blant annet hypertensjon, hjertesvikt, hjerteinfarkt og angina pectoris (73). Ved slike diagnoser er det klare retningslinjer for legemiddelbehandling (94-96). Dersom et eller flere av legemidlene i behandlingsretningslinjene ikke var inkludert i pasientenes legemiddelliste, kunne det tenkes at pasienten ikke hadde optimal behandling for den aktuelle indikasjonen. Spørsmål P8 i AT-HARM10 omhandler nettopp manglende eller ikke-optimal behandling av en indikasjon. I instruksjonen til AT-HARM10 finnes eksempler på når de ulike spørsmålene kan besvares med «ja» eller «nei» (se vedlegg 1). Under spørsmål P8 (Ubehandlet eller ikke optimal legemiddelbehandling av tidligere diagnostisert indikasjon) står følgende eksempel på når spørsmålet skal besvares med «ja»: «*A patient diagnosed with congestive heart failure, who was taking only a starting dose of ACE inhibitor (unjustifiably low dose), admitted because of fluid retention and dyspnoea*» (68). Mange av pasientene som kom til akuttmottaket grunnet symptomer på hjerte- og karsykdom manglet et eller flere legemidler innenfor behandlingsretningslinjene, eller brukte svært lave doser av disse. Det kan være vanskelig å vite hva som er korrekt behandling for den enkelte pasienten. Noen pasienter kan ikke bruke enkelte legemidler, eller høyere doser av disse grunnet bivirkninger. En lav dose av et legemiddel kan være korrekt behandling for én pasient, mens det kan anses som ikke-optimal behandling hos en annen. Da denne masteroppgaven var en retrospektiv studie, var det ikke alltid mulig å vite hva som var bakgrunnen for valg av behandling for den enkelte pasienten. På bakgrunn av dette, samt eksemplene som er inkludert i instruksjonen til AT-HARM10, ble svært mange pasienter som kom til akuttmottaket grunnet symptomer på hjerte- og karsykdom, klassifisert med et mulig LRA ut fra AT-HARM10. Dette kan ha bidratt til at henvisningsårsakene innenfor «Sykdommer i sirkulasjonssystemet» var signifikant mer frekvent hos pasientene med mulig LRA i denne oppgaven, men ikke blant LRA klassifisert av det tverrfaglige teamet. Dette kan også være en del av forklaringen på hvorfor AT-HARM10 klassifiserer et betydelig større antall mulige LRA sammenlignet med et tverrfaglig team. At henvisningsårsaker innenfor «Sykdommer i sirkulasjonssystemet» er hyppig ved LRA identifisert med AT-HARM10, gjenspeiles også i hvilke legemiddelgrupper som er hyppigst involvert i disse pasientenes akuttmottakbesøk. Tabell 8 viser at legemidler i ATC-gruppe C (Hjerte og kretsløp) er hyppig involvert i mulige LRA i denne masteroppgaven.



#### 4.5 Hensiktsmessighet og brukervennlighet ved AT-HARM10

I denne masteroppgaven var det ønskelig å se på hensiktsmessigheten ved bruk av verktøyet AT-HARM10. Resultatene viser at verktøyet fungerer godt til å fange opp mulige LRA, noe som allerede er diskutert i avsnitt 4.2. I tillegg til dette ble det undersøkt om AT-HARM10 var passende å bruke i praksis, med tanke på tidseffektivitet og brukervennlighet. AT-HARM10 er designet og validert for at farmasistudenter skal kunne anvende det (36;68). Likevel åpner spørsmålene i AT-HARM10 opp for tolkning, og i denne masteroppgaven ble det brukt mye tid på nettopp dette. I instruksjonen for hvordan man skal ta i bruk AT-HARM10 (se vedlegg 1) er det anbefalt at brukeren av verktøyet har «*avansert kunnskap innen farmakoterapi*» (68). Det er rimelig å anta at farmasistudenter har noe ulikt kunnskapsgrunnlag å basere seg på ved bruk av AT-HARM10. Dette kan ha bakgrunn i ulik oppbygning av farmasistudier i forskjellige land, men også mellom ulike undervisningsinstitusjoner innenfor samme land. Dermed kan klassifiseringer gjort ved hjelp av AT-HARM10 variere mellom individer, avhengig av hvilken kunnskap innenfor farmakoterapi brukeren besitter. Da spørsmålene i AT-HARM10 oppfattes som åpne for tolkning, kan dette medføre subjektive og feilaktige vurderinger. Det kan tenkes at resultatene i denne masteroppgaven kunne sett annerledes ut dersom en annen farmasistudent hadde tatt i bruk AT-HARM10 på de samme pasientene.

Som beskrevet i avsnitt 3.8 var den gjennomsnittlige tiden per klassifisering med AT-HARM10 8,2 minutter i denne masteroppgaven. Dette stemmer relativt godt overens med det som er rapportert tidligere. I én av de publiserte studiene som er gjort på AT-HARM10, ble det rapportert at klassifiseringene i gjennomsnitt tok 5,7 minutter (36). Dette er noe kortere tid enn det som ble målt i denne masteroppgaven. En av årsakene til dette kan være at masterstudenten i denne oppgaven besvarte *alle* spørsmålene i AT-HARM10, mens studentene i den nevnte studien stoppet vurderingene så snart ett spørsmål ble besvart med «ja» (36). Det kan ha bidratt til at studentene i den andre studien ble raskere ferdig med hver enkelt klassifisering. Det å svare på alle spørsmålene i AT-HARM10 er mer tidkrevende, da man må gjøre en vurdering for hvert enkelt spørsmål. Dermed vil det være rimelig å anta at den gjennomsnittlige tiden i denne masteroppgaven ville vært kortere dersom vurderingene ble avsluttet med én gang ett spørsmål i AT-HARM10 ble besvart med «ja» (slik som verktøyet egentlig skal brukes). En annen mulig årsak til at tidsbruken i denne masteroppgaven var noe høyere sammenlignet med i den tidligere studien, kan være at det i nevnte studie ble brukt farmasistudenter på et høyere utdanningsnivå, i tillegg til farmasistudenter på sitt femte studieår. I studien ble det brukt en

doktorgradsstudent og en student under videreutdanning innenfor klinisk farmasi i klassifiseringene med AT-HARM10 (36). Det kan tenkes at doktorgradsstudenten og studenten under videreutdanning besatt mer kunnskap innenfor farmakoterapi sammenlignet med masterstudenten i denne oppgaven. Dette kan ha bidratt til at hver enkelt vurdering kunne gjøres raskere. Likevel anses et gjennomsnitt på omtrent 8 minutter per pasient som svært effektivt sammenlignet med tverrfaglige diskusjoner. I studien hvor det tverrfaglige teamet gjorde sine vurderinger, ble hvert enkelt akuttinnleggsgesøkt gjennomgått individuelt av to leger og tre erfarne kliniske farmasøyter (28). Videre ble alle akuttinnleggsgesøkene diskutert i seks forskjellige konsensusmøter av et par timers varighet, hvor det tverrfaglige teamet fastslo sin endelige vurdering. Samtidig er 8 minutter per pasient betydelig raskere sammenlignet med andre verktøy som er utviklet for identifisering av LRI/LRA. Dette gjelder for eksempel DRA Adjudication Guide, som har en rapportert gjennomsnittstid på totalt 36 minutter per innleggelse (23 minutter per vurdering, og 13 minutter for tverrfaglig konsensusdiskusjon) (63). AT-HARM10 er dermed omtrent fire – fem ganger raskere enn DRA Adjudication Guide, og kan derfor være et mer tidseffektivt verktøy.

#### **4.6 Svakheter ved denne masteroppgaven**

Samtidig som denne masteroppgaven viser positive resultater for AT-HARM10 som et verktøy for identifisering av LRA, er det flere begrensninger ved studien som kan ha påvirket de resultatene som er presentert. Først og fremst er det en svakhet ved retrospektive studiedesign, da man ikke har mulighet til å innhente mer informasjon enn det som er tilgjengelig fra det aktuelle akuttinnleggsgesøket. Dette gjør at man i noen tilfeller ikke med sikkerhet kan si hva som faktisk var årsaken til akuttinnleggsgesøket. I tillegg har det tverrfaglige teamets vurderinger blitt satt som «gullstandard», og resultatene fra masterstudentens vurderinger med AT-HARM10 ble sammenlignet opp mot denne gullstandarden. Til tross for at det tverrfaglige teamet bestod av erfarne kliniske farmasøyter og leger, og deres resultater er basert på tverrfaglige konsensusmøter, kan man ikke med sikkerhet utelukke at det kan ha vært gjort feil i deres vurderinger. Om dette er tilfellet, kan dette ha medført at resultatene i masteroppgaven er forbundet med noe usikkerhet.

Det er også begrensninger knyttet til hvordan AT-HARM10 har vært anvendt. I denne masteroppgaven har AT-HARM10 blitt brukt på en noe annen måte enn det som er anbefalt fra verktøyets utviklere (68). Blant annet har det i masteroppgaven kun blitt benyttet én student i

klassifiseringene av akuttmottakbesøk, i stedet for flere studenter, slik som anbefalt fra utviklerne. Dette kan ha gitt en økt risiko for feilklassifiseringer, da det endelige resultatet fra hver enkelt klassifisering ikke ble diskutert i konsensusmøter. På den andre siden ble det utført en validering av masterstudents vurderinger i begynnelsen av prosessen, som beskrevet i avsnitt 2.4.1. Dette kan ha begrenset risikoen ved det å kun benytte én student til klassifiseringer. I tillegg har ikke masterstudenten hatt tilgang til all informasjon som er anbefalt ved bruk av AT-HARM10. I denne masteroppgaven har masterstudenten hatt tilgang til informasjon som var lagt inn i pasientskjemaer på forhånd (se avsnitt 2.3.1 og vedlegg 3 for beskrivelse av disse). Disse pasientskjemaene kunne i noen tilfeller være begrenset i forhold til hvilken informasjon de inneholdt. Det kan tenkes at noen av resultatene fra vurderingene gjort med AT-HARM10 har blitt påvirket av den informasjonen som var tilgjengelig i pasientskjemaene, sammenlignet med om masterstudenten hadde hatt tilgang til fullstendige notater fra innkomst og utskrivelse. På den annen side hadde masterstudenten og det tverrfaglige teamet eksakt samme informasjon for sine klassifiseringer. En annen mulig svakhet ved denne masteroppgaven er at vurderingene gjort av masterstudenten har basert seg på dagens behandlingsretningslinjer, og ikke de retningslinjene som var gjeldende ved tidspunktet for selve akuttmottakbesøkene eller på tidspunktet som det tverrfaglige teamet gjorde sine vurderinger. Det er kjent at behandlingsretningslinjer oppdateres og endres jevnlig, noe som kan ha resultert i uoverensstemmelser mellom resultatene til masterstudenten og det tverrfaglige teamet.

#### **4.7 Styrker ved denne masteroppgaven**

En av styrkene ved denne masteroppgaven er at studiepopulasjonen er fra en RCT, noe som anses som den beste metoden innenfor forskning (97). Det vil si at pasientene i denne masteroppgaven kommer fra et tilfeldig utvalg, og at de er representative for pasientgruppen som normalt ankommer akuttmottaket. I tillegg bestod studiepopulasjonen av voksne pasienter i alle aldre ( $\geq 18$  år), og ikke kun eldre pasienter. I tillegg var pasientene inkludert uavhengig av henvisningsgrunn. Samtidig var både medisinske og kirurgiske pasienter inkludert. Dette fører til at masteroppgaven har en bred studiepopulasjon, noe som er en styrke i forhold til sikkerheten rundt resultatene i masteroppgaven. Videre inkluderte denne masteroppgaven 402 akuttmottakbesøk, hvorav 389 ble vellykket klassifisert ved hjelp av AT-HARM10. Dette er et høyere antall vellykket klassifiserte pasienter med AT-HARM10, sammenlignet med andre studier som er gjort på verktøyet. De tre studiene som tidligere har benyttet AT-HARM10 klassifiserte mellom 100 og 366 akuttmottakbesøk/innleggelses (36;69;70). Det høye antallet

akuttmottakbesøk klassifisert med AT-HARM10 i denne masteroppgaven bidrar til å styrke resultatet ytterligere.

#### **4.8 Veien videre**

AT-HARM10 er trolig ikke hensiktsmessig å benytte til prospektivt å avdekke LRA i klinikk, da man i akuttmottaket ofte ikke har tilstrekkelig med informasjon om pasienten og det aktuelle akuttmottakbesøket til å kunne besvare spørsmålene i AT-HARM10. På den andre siden har denne masteroppgaven identifisert pasientgrupper som har en høyere odds for å bli klassifisert med et mulig LRA ved hjelp av AT-HARM10. Dette kan gi en indikasjon til kliniske farmasøyer som arbeider i akuttmottak om hvilke pasienter det kan være verdt å prioritere til en LMG tidlig i oppholdet. Dermed kan resultatene brukes til å screene prospektivt når en pasient ankommer akuttmottaket, med henhold til om man bør være oppmerksom på mulig LRA. I tillegg kan disse risikofaktorene brukes i primærhelsetjenesten for å forebygge flere LRA. På denne måten kan resultatene i denne masteroppgaven være nyttig også i klinisk sammenheng.

## 5. Konklusjon

Denne masteroppgaven har gjennomført en ekstern validering av AT-HARM10, og viser at verktøyet fanger opp tilnærmet alle akuttmottakbesøk som er legemiddelrelaterte i henhold til en gullstandard. Verktøyet er enkelt i bruk, og er en effektiv metode for identifisering av mulige LRA. Verktøyet kan være passende å bruke i klinisk forskning hvor det er ønskelig å undersøke LRA, men det kan være nødvendig å anvende verktøyet i kombinasjon med andre metoder for identifisering av LRA. Masteroppgaven har også identifisert pasientkarakteristika som er assosiert med LRA. Disse risikofaktorene kan indikere hvilke pasientgrupper det er viktig å fokusere på i forhold til å fange opp og forebygge slike akuttmottakbesøk, under henholdsvis sykehusinnleggelser og i primærhelsetjenesten.

## 6. Referanser

1. Helse Bergen. Akuttmottak. [Internett]. Bergen: Helse Bergen HF, Haukeland universitetssjukehus; [hentet 16. apr 2023]. Tilgjengelig fra: <https://helse-bergen.no/avdelinger/mottaksklinikken/akuttmottak#les-meir-om-akuttmottak>
2. Bahus MK, Molven O. øyeblikkelig hjelp. 2022. [Internett]. Store norske leksikon; [oppdatert 26. juli 2022; hentet 10. jan 2023]. Tilgjengelig fra: [https://sml.snø.no/øyeblikkelig\\_hjelp](https://sml.snø.no/øyeblikkelig_hjelp)
3. Mentzoni I, Bogstrand ST, Faiz KW. Emergency department crowding and length of stay before and after an increased catchment area. BMC Health Serv Res. 2019;19(1):506.
4. Bjørnsen LP, Uleberg O, Dale J. Patient visits to the emergency department at a Norwegian university hospital: variations in patient gender and age, timing of visits, and patient acuity. Emerg Med J. 2013;30(6):462-6.
5. Diakonhjemmet sykehus. Akuttmottaket. [Internett]. Oslo: Diakonhjemmet sykehus; [hentet 9. jan 2023]. Tilgjengelig fra: <https://diakonhjemmetsykehus.no/avdelinger/klinikk-for-medisin/akuttmottaket>
6. Nymoen LD. Factors of concern regarding drug-related patient safety in emergency department : a summary of results from a randomized controlled trial and observational studies [Doktorgradsavhandling]. Oslo: Farmasøytisk institutt - Universitetet i Oslo; 2022.
7. Statens helsetilsyn. Forsvarlighet og kvalitet i akuttmottak i somatiske sykehus. 2007. [Internett]. Oslo: Statens helsetilsyn; [hentet 24. apr 2023]. Tilgjengelig fra: <https://www.helsetilsynet.no/globalassets/opplastinger/tilsyn/styringsdok/2007veilederakuttmottaksomatiskesykehus.pdf>
8. eHåndbok. Triage. 2022. [Internett]. Oslo: Oslo universitetssykehus; [oppdatert 5. mai 2022; hentet 10. jan 2023]. Tilgjengelig fra: <https://ehandboken.ous-hf.no/document/57177>
9. Engebretsen S, Røise O, Ribu L. Bruk av triage i norske akuttmottak. Tidsskr Nor Lægeforen. 2013;133(3):285-9.
10. Norwegian Manchester Triage Group. Hva er MTS? 2018. [Internett]. [hentet 11. jan 2023]. Tilgjengelig fra: <https://www.nmtg.no/hva-er-mts>
11. Oslo universitetssykehus. Avdeling for akuttmottak. [Internett]. Oslo: Oslo universitetssykehus; [hentet 9. jan 2023]. Tilgjengelig fra: <https://oslo-universitetssykehus.no/avdelinger/akuttklinikken/avdeling-for-akuttmottak>
12. Morley C, Unwin M, Peterson GM, Stankovich J, Kinsman L. Emergency department crowding: A systematic review of causes, consequences and solutions. PLoS One. 2018;13(8):e0203316.
13. Helsedirektoratet. Nasjonal faglig retningslinje for somatiske akuttmottak. 2014. [Internett]. Oslo: Helsedirektoratet; [hentet 8. mai 2023]. Tilgjengelig fra:

- <https://www.legeforeningen.no/contentassets/c99a2bbc0e9148a5ac4a37cfdfb44b6/veileder-for-somatiske-akuttmottak-fra-helsedirektoratet.pdf>
14. Statistisk sentralbyrå. Befolkningen. 2022. [Internett]. Oslo Statistisk sentralbyrå; [oppdatert 21. feb 2023; hentet 8. mai 2023]. Tilgjengelig fra: <https://www.ssb.no/befolkning/faktaside/befolkningen>
  15. Nymoen LD, Flatebø TE, Moger TA, Øie E, Molden E, Viktil KK. Impact of systematic medication review in emergency department on patients' post-discharge outcomes—A randomized controlled clinical trial. *PIOs one*. 2022;17(9):e0274907.
  16. Nymoen LD, Tran T, Walter SR, Lehnboem EC, Tunestveit IK, Øie E, et al. Emergency department physicians' distribution of time in the fast paced-workflow-a novel time-motion study of drug-related activities. *Int J Clin Pharm*. 2022;44(2):448-58.
  17. Hohl CM, Zed PJ, Brubacher JR, Abu-Laban RB, Loewen PS, Purssell RA. Do Emergency Physicians Attribute Drug-Related Emergency Department Visits to Medication-Related Problems? *Ann Emerg Med*. 2010;55(6):493-502.e4.
  18. El Morabet N, Uitvlugt EB, Bemt BJF, Bemt P, Janssen MJA, Karapinar-Carkit F. Prevalence and Preventability of Drug-Related Hospital Readmissions: A Systematic Review. *J Am Geriatr Soc*. 2018;66(3):602-8.
  19. Ruths S, Viktil KK, Blix HS. Klassifisering av legemiddelrelaterte problemer. *Tidsskr Nor Lægeforen*. 2007;23(127):3073-6.
  20. Viktil KK & Blix HS. *Klinisk farmasi - en lærebok*. Bergen: Fagbokforlaget; 2017. 64-154 s.
  21. Falnes-Dalheim A, Slaastad TI. Færre unge - flere eldre. 2007. [Internett]. Oslo: Statistisk sentralbyrå; [hentet 10. jan 2023]. Tilgjengelig fra: <https://www.ssb.no/befolkning/artikler-og-publikasjoner/faerre-unge-flere-eldre>
  22. Rosmo K. Økende polyfarmasi blant eldre. 2018. [Internett]. Oslo: Farmatid; [oppdatert 19. mars 2018; hentet 10. jan 2023]. Tilgjengelig fra: <https://www.farmatid.no/aktuelt/nyheter/article-2377>
  23. Romskaug R, Bakken MS. G10 Eldre og legemidler. 2023. [Internett]. Oslo: Norsk legemiddelhåndbok; [hentet 11. mai 2023]. Tilgjengelig fra: [https://www.legemiddelhandboka.no/G10/Eldre\\_og\\_legemidler](https://www.legemiddelhandboka.no/G10/Eldre_og_legemidler)
  24. Romskaug R. Legemidler og eldre. 2013. [Internett]. Oslo: Tidsskrift for Den norske legeforening; [oppdatert 6. feb 2013; hentet 17. apr 2023]. Tilgjengelig fra: <https://tidsskriftet.no/2013/02/kommentar/legemidler-og-eldre>
  25. Blix HS, Viktil KK, Reikvam S, Moger TA, Hjemaas BJ, Pretsch P, 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.
  26. Sell R, Schaefer M. Prevalence and risk factors of drug-related problems identified in pharmacy-based medication reviews. *Int J Clin Pharm*. 2020;42(2):588-97.

27. McLachlan CYL, Yi M, Ling A, Jardine DL. Adverse drug events are a major cause of acute medical admission. *Intern Med J.* 2014;44(7):633-8.
28. Nymoene LD, Björk M, Flatebø TE, Nilsen M, Godø A, Øie E, et al. Drug-related emergency department visits: prevalence and risk factors. *Intern Emerg Med.* 2022;17(5):1453-62.
29. Mannheimer B, Ulfvarson J, Eklöf S, Bergqvist M, Andersen-Karlsson E, Pettersson H, et al. Drug-related problems and pharmacotherapeutic advisory intervention at a medicine clinic. *Eur J Clin Pharmacol.* 2006;62(12):1075-81.
30. WHO. Medication Safety in Polypharmacy. 2019. [Internett]. Geneva: World Health Organization; [hentet 11. mai 2023]. Tilgjengelig fra: <https://www.who.int/publications/i/item/medication-safety-in-polypharmacy-technical-report>
31. Choi YJ, Kim H. Effect of pharmacy-led medication reconciliation in emergency departments: A systematic review and meta-analysis. *J Clin Pharm Ther.* 2019;44(6):932-45.
32. Quélenec B, Beretz L, Paya D, Bliclé JF, Gourieux B, Andrès E, et al. Potential clinical impact of medication discrepancies at hospital admission. *Eur J Intern Med.* 2013;24(6):530-5.
33. Nilsson N, Lea M, Lao Y, Wendelbo K, Gløersen G, Mowé M, et al. Medication discrepancies revealed by medication reconciliation and their potential short-term and long-term effects: a Norwegian multicentre study carried out on internal medicine wards. *Eur J Hosp Pharm.* 2015;22(5):298-303.
34. Alhawassi TM, Krass I, Bajorek B, Pont LG. A systematic review of the prevalence and risk factors for adverse drug reactions in the elderly in the acute care setting. *Clin Interv Aging.* 2014;9:2079-86.
35. Lea M, Mowé M, Mathiesen L, Kvernørød K, Skovlund E, Molden E. Prevalence and risk factors of drug-related hospitalizations in multimorbid patients admitted to an internal medicine ward. *PLoS One.* 2019;14(7):e0220071.
36. Kempen TGH, Hedström M, Olsson H, Johansson A, Ottosson S, Al-Sammak Y, et al. Assessment tool for hospital admissions related to medications: development and validation in older patients. *Int J Clin Pharm.* 2019;41(1):198-206.
37. Olsen RM, Devik SA. Legemiddelbruk og pasientsikkerhet – En oppsummering av kunnskap. 2016. [Internett]. Senter for omsorgsforskning; [hentet 18. apr 2023]. Tilgjengelig fra: <http://hdl.handle.net/11250/2415062>
38. WHO. Medication Safety in Transitions of Care. 2019. Geneva: World Health Organization; [hentet 11. mai 2023]. Tilgjengelig fra: <https://www.who.int/publications/i/item/WHO-UHC-SDS-2019.9>
39. Ayalew MB, Tegegn HG, Abdela OA. Drug Related Hospital Admissions; A Systematic Review of the Recent Literatures. *Bull Emerg Trauma.* 2019;7(4):339-46.



40. Al-Arifi M, Abu-Hashem H, Al-Meziny M, Said R, Aljadhey H. Emergency department visits and admissions due to drug related problems at Riyadh military hospital (RMH), Saudi Arabia. *Saudi Pharm J.* 2014;22(1):17-25.
41. Wu C, Bell CM, Wodchis WP. Incidence and Economic Burden of Adverse Drug Reactions among Elderly Patients in Ontario Emergency Departments: A Retrospective Study. *Drug safety.* 2012;35(9):769-81.
42. Perrone V, Conti V, Venegoni M, Scotto S, Degli Esposti L, Sangiorgi D, et al. Seriousness, preventability, and burden impact of reported adverse drug reactions in Lombardy emergency departments: a retrospective 2-year characterization. *Clinicoecon Outcomes Res.* 2014;6:505-14.
43. St.meld. nr. 18 (2004-2005). Rett kurs mot riktigere legemiddelbruk. Oslo: Det kongelige helse- og omsorgsdepartement.
44. Nivya K, Sri Sai Kiran V, Ragoo N, Jayaprakash B, Sonal Sekhar M. Systemic review on drug related hospital admissions – A pubmed based search. *Saudi Pharm J.* 2015;23(1):1-8.
45. Beijer HJM, de Blaey CJ. Hospitalisations caused by adverse drug reactions (ADR): a meta-analysis of observational studies. *Pharm World Sci.* 2002;24(2):46.
46. Zed PJ, Abu-Laban RB, Balen RM, Loewen PS, Hohl CM, Brubacher JR, et al. Incidence, severity and preventability of medication-related visits to the emergency department: a prospective study. *CMAJ.* 2008;178(12):1563-9.
47. Ruiz-Ramos J, Redfaster-Sefh G. Drug-related problems as reason for emergency department visit: 3 years of the FARM-URG registry. *Int J Pharm Pract.* 2023.
48. Park S, Kim AJ, Ah Y-M, Lee MY, Lee YJ, Chae J, et al. Prevalence and predictors of medication-related emergency department visit in older adults: A multicenter study linking national claim database and hospital medical records. *Frontiers in pharmacology.* 2022;13:1009485-.
49. Lo Giudice I, Mocciano E, Giardina C, Barbieri MA, Cicala G, Gioffrè-Florio M, et al. Characterization and preventability of adverse drug events as cause of emergency department visits: a prospective 1-year observational study. *BMC Pharmacol Toxicol.* 2019;20(1):21.
50. Ahern F, Sahn LJ, Lynch D, McCarthy S. Determining the frequency and preventability of adverse drug reaction-related admissions to an Irish University Hospital: a cross-sectional study. *Emerg Med J.* 2014;31(1):24-9.
51. Pasientsikkerhetsprogrammet - I trygge hender 24-7. Legemiddelsamstemming og legemiddelgjennomgang. [Internett]. Oslo: Helsedirektoratet; [hentet 9. jan 2023]. Tilgjengelig fra: <https://www.itryggehender24-7.no/reduser-pasientskader/legemiddelrelaterede-skader/legemiddelsamstemming-og-legemiddelgjennomgang>
52. Helsedirektoratet. Gjennomføring av legemiddelsamstemming [Internett]. 2022.Oslo: Helsedirektoratet; [oppdatert 28. sep 2022; hentet 13. nov 2022]. Tilgjengelig fra:

- <https://www.helsedirektoratet.no/faglige-rad/legemiddelsamstemming-og-legemiddelgjennomgang/gjennomforing-av-legemiddelsamstemming#helsepersonell-som-gjennomforer-legemiddelsamstemming-bor-sikre-at-dette-gjores-pa-en-helsepersonell-som-gjennomforer-legemiddelsamstemming-skal-sikre-en-fullstendig-oversikt-over-pasientens-faktiske-legemiddelbruk-ate-som-sikrer-fullstendig-og-tilgjengelig-informasjon-om-pasientens-legemiddel>
53. Engh E, Ranhoff AH, Viktil KK. G24 Legemiddelgjennomgang (LMG). 2017. [Internett]. Oslo: Norsk legemiddelhandbok; [oppdatert 16. nov 2022; hentet 17. apr 2023]. Tilgjengelig fra: [https://www.legemiddelhandboka.no/G24/Legemiddelgjennomgang\\_\(LMG\)](https://www.legemiddelhandboka.no/G24/Legemiddelgjennomgang_(LMG))
  54. Finckenhagen M, Hortemo S, Madsen S. Legemiddelgjennomgang – viktig tiltak for bedre behandling. Tidsskr Nor Lægeforen. 2014;134(15):1454-5.
  55. Gillespie U, Alassaad A, Henrohn D, Garmo H, Hammarlund-Udenaes M, Toss H, et al. A Comprehensive Pharmacist Intervention to Reduce Morbidity in Patients 80 Years or Older: A Randomized Controlled Trial. Arch Intern Med. 2009;169(9):894-900.
  56. Scullin C, Scott MG, Hogg A, McElnay JC. An innovative approach to integrated medicines management. J Eval Clin Pract. 2007;13(5):781-8.
  57. Helsedirektoratet. Gjennomføring av legemiddelgjennomgang. 2022. [Internett]. Oslo: Helsedirektoratet; [oppdatert 28. sep 2022; hentet 10. jan 2023]. Tilgjengelig fra: <https://www.helsedirektoratet.no/faglige-rad/legemiddelsamstemming-og-legemiddelgjennomgang/gjennomforing-av-legemiddelgjennomgang#helsepersonell-bor-gjennomfore-legemiddelgjennomgang-pa-en-systematisk-mate-for-a-kvalitetssikre-pasientens-legemiddelbehandling>
  58. Meld. St. 28 (2014-2015). Legemiddelmeldingen Riktig bruk - bedre helse. Oslo: Det kongelige helse- og omsorgsdepartement.
  59. Forskrift om fastlegeordning i kommunene FOR-2012-08-29-842. [hentet 9. jan 2023]. Tilgjengelig fra: <https://lovdata.no/dokument/SF/forskrift/2012-08-29-842>
  60. Forskrift om legemiddelhåndtering for virksomheter og helsepersonell som yter helsehjelp FOR-2008-04-03-320. [hentet 9. jan 2023]. Tilgjengelig fra: <https://lovdata.no/dokument/SF/forskrift/2008-04-03-320>
  61. Helsedirektoratet. Nasjonale faglige råd for legemiddelsamstemming og legemiddelgjennomgang. 2022. [Internett]. Oslo: Helsedirektoratet; [oppdatert 28. sep 2022; hentet 10. jan 2023]. Tilgjengelig fra: <https://www.helsedirektoratet.no/faglige-rad/legemiddelsamstemming-og-legemiddelgjennomgang#referere>
  62. Warlé-van Herwaarden MF, Valkhoff VE, Herings RMC, Engelkes M, van Blijderveen JC, Rodenburg EM, et al. Quick assessment of drug-related admissions over time (QUADRAT study). Pharmacoepidemiol Drug Saf. 2015;24(5):495-503.

63. Thevelin S, Spinewine A, Beuscart J-B, Boland B, Marien S, Vaillant F, et al. Development of a standardized chart review method to identify drug-related hospital admissions in older people. *Br J Clin Pharmacol*. 2018;84(11):2600-14.
64. Uppsala Monitoring Centre. The use of the WHO-UMC system for standardised case causality assessment. 2018. [Internett]. Uppsala; [hentet 12. mai 2023]. Tilgjengelig fra: [https://who-umc.org/media/164200/who-umc-causality-assessment\\_new-logo.pdf](https://who-umc.org/media/164200/who-umc-causality-assessment_new-logo.pdf)
65. Thevelin S. DRA adjudication guide. 2016. [Online video]. YouTube; [hentet 3. mars 2023]. Tilgjengelig fra: <https://www.youtube.com/watch?v=fadmO-WcCHM>
66. Hedman A. AT-HARM10 vs. OPERAM DRA Adjudication Guide - Assessment of Medication Related Hospital Admissions [Masteroppgave]. Uppsala: Uppsala universitet, Institutionen för farmaceutisk biovetenskap; 2020.
67. Zerah L, Henrard S, Thevelin S, Feller M, Meyer-Masetti C, Knol W, et al. Performance of a trigger tool for detecting drug-related hospital admissions in older people: analysis from the OPERAM trial. *Age Ageing*. 2022;51(1):afab196.
68. Kempen TGH, Hedman A, Gillespie U. Drug-related emergency department visits in older patients: an applicability and reliability study of an existing assessment tool. *Int J Clin Pharm*. 2022;44(4):1078-82. Supplementary Information: AT-HARM10 - Instructions.
69. Kempen TGH, Hedman A, Gillespie U. Drug-related emergency department visits in older patients: an applicability and reliability study of an existing assessment tool. *Int J Clin Pharm*. 2022;44(4):1078-82.
70. Coppes T, Kloes J, Dalleur O, Karapinar-Çarkit F. Identifying medication-related readmissions: Two students using tools vs a multidisciplinary panel. *Int J Clin Pract*. 2021;75(11):e14768.
71. Solsvik IK. Legemiddelrelaterte innleggingar avdekka i akuttmottak [Masteroppgave]. Oslo: Universitetet i Oslo; 2018.
72. Felleskatalogen. ATC-register. [Internett]. Oslo: Felleskatalogen AS; [hentet 2. des 2022]. Tilgjengelig fra: <https://www.felleskatalogen.no/medisin/atc-register/>
73. Direktoratet for e-helse. FinnKode. 2022. [Internett]. Oslo: Direktoratet for e-helse; [hentet 1. des 2022]. Tilgjengelig fra: <https://finnkode.ehelse.no/#icd10/0/0/1/-1>
74. Direktoratet for e-helse. ATC: Anatomisk Terapeutisk Kjemisk legemiddelregister. 2021. [Internett]. Oslo: Direktoratet for e-helse; [oppdatert 1. juli 2021; hentet 2. des 2022]. Tilgjengelig fra: <https://www.ehelse.no/standardisering/standarder/atc-anatomisk-terapeutisk-kjemisk-legemiddelregister>
75. WHOCC. ATC - Structure and principles. 2009. [Internett]. Oslo: WHO Collaborating Centre for Drug Statistics Methodology, Norwegian Institute of Public Health; [oppdatert 10. nov 2022; hentet 2. des 2022]. Tilgjengelig fra: [https://www.whooc.no/atc/structure\\_and\\_principles/](https://www.whooc.no/atc/structure_and_principles/)

76. Direktoratet for e-helse. Kodeverket for ICD-10 (og ICD-11). [Internett]. Oslo: Direktoratet for e-helse; [oppdatert 7. nov 2022; hentet 5. des 2022]. Tilgjengelig fra: <https://www.ehelse.no/kodeverk-terminologi/kodeverket-icd-10-og-icd-11>
77. WHO. International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems (ICD). [Internett]. World Health Organization; [hentet 5. des 2022]. Tilgjengelig fra: <https://www.who.int/standards/classifications/classification-of-diseases>
78. Oslo universitetssykehus. Akutt funksjonssvikt. [Internett]. Oslo: Oslo universitetssykehus; [oppdatert 15. sep 2021; hentet 26. apr 2023]. Tilgjengelig fra: <https://oslo-universitetssykehus.no/behandlinger/akutt-funksjonssvikt>
79. Statens legemiddelverk. Interaksjonssøk. [Internett]. Oslo: Statens legemiddelverk. Tilgjengelig fra: <https://www.legemiddelsok.no/sider/Interaksjoner.aspx>
80. Regionale legemiddelinformasjonsentre (RELIS). [Internett]. Tilgjengelig fra: <https://relis.no>
81. Felleskatalogen. Bivirkningssøk. [Internett]. Oslo: Felleskatalogen AS. Tilgjengelig fra: <https://www.felleskatalogen.no/medisin/bivirkningssok/>
82. Norsk legemiddelhandbok. G24.1.2 STOPP-2. 2014. [Internett]. Oslo: Norsk legemiddelhandbok; [hentet 5. des 2022]. Tilgjengelig fra: <https://www.legemiddelhandboka.no/G24.1.2/STOPP-2>
83. Spigset O, Viktil KK. G25 Etterlevelse av legemiddelbruk. 2021. [Internett]. Oslo: Norsk legemiddelhandbok; [oppdatert 13. okt 2021; hentet 7. des 2022]. Tilgjengelig fra: [https://www.legemiddelhandboka.no/G25/Etterlevelse\\_av\\_legemiddelbruk](https://www.legemiddelhandboka.no/G25/Etterlevelse_av_legemiddelbruk)
84. Al-Karbawi Z. etterlevelse. 2017. [Internett]. Store norske leksikon; [oppdatert 27. jan 2023; hentet 20. apr 2023]. Tilgjengelig fra: <https://sml.snl.no/etterlevelse>
85. Kleven TA. Validity and validation in qualitative and quantitative research. *Nordic studies in education*. 2008;28(3):219-33.
86. Trevethan R. Sensitivity, Specificity, and Predictive Values: Foundations, Plabilities, and Pitfalls in Research and Practice. *Front Public Health*. 2017;5:307.
87. Stata. kappa — Interrater agreement. [Internett]. stata.com; [hentet 26. apr 2023]. Tilgjengelig fra: <https://www.stata.com/manuals13/rkappa.pdf>
88. Roulet L, Ballereau F, Hardouin J-B, Chiffolleau A, Moret L, Potel G, et al. Assessment of adverse drug event recognition by emergency physicians in a French teaching hospital. *Emerg Med J*. 2013;30(1):63-7.
89. Nickel CH, Ruedinger JM, Messmer AS, Maile S, Peng A, Bodmer M, et al. Drug-related emergency department visits by elderly patients presenting with non-specific complaints. *Scand J Trauma Resusc Emerg Med*. 2013;21(1):15.
90. de Almeida SM, Romualdo A, de Abreu Ferraresi A, Zelezoglo GR, Marra AR, Edmond MB. Use of a trigger tool to detect adverse drug reactions in an emergency department. *BMC Pharmacol Toxicol*. 2017;18(1):71.

91. Allaudeen N, Vidyarthi A, Maselli J, Auerbach A. Redefining readmission risk factors for general medicine patients. *J Hosp Med.* 2011;6(2):54-60.
92. Colavecchia AC, Putney DR, Johnson ML, Aparasu RR. Discharge medication complexity and 30-day heart failure readmissions. *Res Social Adm Pharm.* 2017;13(4):857-63.
93. Zhang M, Holman CDJ, Price SD, Sanfilippo FM, Preen DB, Bulsara MK. Comorbidity and repeat admission to hospital for adverse drug reactions in older adults: retrospective cohort study. *BMJ.* 2009;338(7687):155-8.
94. Jenssen T. T8.1 Hypertensjon. 2016. [Internett]. Oslo: Norsk legemiddelhåndbok; [oppdatert 24. juni 2016; hentet 13. apr 2023]. Tilgjengelig fra: <https://www.legemiddelhandboka.no/T8.1/Hypertensjon>
95. Wilseth R. T8.3.2.1 Ustabil angina/hjerteinfarkt uten ST-elevasjon. 2016. [Internett]. Oslo: Norsk legemiddelhåndbok; [oppdatert 24. juni 2016; hentet 13. apr 2023]. Tilgjengelig fra: [https://www.legemiddelhandboka.no/T8.3.2.1/Ustabil\\_angina/hjerteinfarkt\\_uten\\_ST-elevasjon](https://www.legemiddelhandboka.no/T8.3.2.1/Ustabil_angina/hjerteinfarkt_uten_ST-elevasjon)
96. Broch K. T8.6.1 Kronisk hjertesvikt. 2022. [Internett]. Oslo: Norsk legemiddelhåndbok; [oppdatert 5. mai 2022; hentet 13. apr 2023]. Tilgjengelig fra: [https://www.legemiddelhandboka.no/T8.6.1/Kronisk\\_hjertesvikt](https://www.legemiddelhandboka.no/T8.6.1/Kronisk_hjertesvikt)
97. Svartdal F. randomisert kontrollstudie. 2012. [Internett]. Store norske leksikon; [oppdatert 3. mars 2022; hentet 21. apr 2023]. Tilgjengelig fra: [https://snl.no/randomisert\\_kontrollstudie](https://snl.no/randomisert_kontrollstudie)
98. Legemiddelsøk. Preparatomtale (SPC) Marevan. 2007. [Internett]. Oslo: Statens legemiddelverk; [oppdatert 30. des 2021; hentet 7. des 2022]. Tilgjengelig fra: <https://www.legemiddelsok.no/layouts/15/Preparatomtaler/Spc/0000-04456.pdf>
99. Legemiddelsøk. Preparatomtale (SPC) Zyrtec. 2011. [Internett]. Oslo: Statens legemiddelverk; [oppdatert 12. aug 2022; hentet 7. des 2022]. Tilgjengelig fra: <https://www.legemiddelsok.no/layouts/15/Preparatomtaler/Spc/0000-08173.pdf>
100. Vartdal F, Boulland L. immundempende behandling. [Internett]. Store norske leksikon [oppdatert 30. juni 2022; hentet 7. des 2022]. Tilgjengelig fra: [https://sml.snl.no/immundempende\\_behandling](https://sml.snl.no/immundempende_behandling)
101. Legemiddelsøk. Preparatomtale (SPC) Digoxin Orifarm. 2012. [Internett]. Oslo: Statens legemiddelverk; [oppdatert 24. sep 2021; hentet 7. des 2022]. Tilgjengelig fra: <https://www.legemiddelsok.no/layouts/15/Preparatomtaler/Spc/12-9043.pdf>
102. Felleskatalogen. Interaksjonsanalyse. [Internett]. Oslo: Felleskatalogen AS; [hentet 3. mars 2023]. Tilgjengelig fra: <https://www.felleskatalogen.no/medisin/interaksjon/>
103. Legemiddelsøk. Preparatomtale (SPC) Seretide. 2009. [Internett]. Oslo: Statens legemiddelverk; [oppdatert 17. sep 2020; hentet 7. des 2022]. Tilgjengelig fra: <https://www.legemiddelsok.no/layouts/15/Preparatomtaler/Spc/1998-04517.pdf>

104. Helsenorge. Kols - kronisk obstruktiv lungesykdom. [Internett]. [oppdatert 7. jan 2020; hentet 7. des 2022]. Tilgjengelig fra: <https://www.helsenorge.no/sykdom/lunger-og-luftveier/kols/#symptombilde>

## **7. Vedlegg**

Vedlegg 1: *Instruksjon for AT-HARM10*

Vedlegg 2: *Eksempler fra denne masteroppgaven.*

Vedlegg 3: *Anonymisert pasientskjema.*

## **Vedlegg 1: Instruksjon for AT-HARM10**

Forklaring på hvordan man bruker AT-HARM10, samt hvordan spørsmålene er formulert og eksempler på når de ulike spørsmålene kan besvares med «ja» og «nei» (68).

# **AT-HARM10 – Instructions**

## **Assessment Tool for identifying Hospital Admissions Related to Medications**

### **Introduction and definitions**

The Assessment Tool for identifying Hospital Admissions Related to Medications (AT-HARM10) is a screening tool consisting of ten questions used to determine if a hospital admission may be medication-related. A medication-related admission, often referred to as drug-related admission (DRA), is a hospital admission where a drug-related problem (DRP) is either the main cause or a significantly contributing cause of admission (i.e., without the DRP, the patient would not have been admitted). DRPs are defined here as ‘undesirable patient experiences that involve drug therapy and that actually or potentially interfere with desired patient outcomes’ (1). These can involve not only adverse drug reactions to prescribed medication, but also problems such as inappropriate prescribing and non-compliance and problems related to over-the counter (OTC) medications. The tool does not take account of if an admission was preventable (e.g., an admission caused by side effects of appropriate medication treatment will be considered drug-related). ATHARM10 was developed to measure the incidence of *possible* DRAs.

### **How to use AT-HARM10**

The user of AT-HARM10 should not have to go through all the patient data in a patient’s medical records, as that would take an inordinate amount of time. The patient data that we recommend to use in the assessment (and that were used in the validation study of the tool (2)) include admission notes on the current admission, medication list, laboratory data, pharmacists’ notes if available, and the discharge summary for the admission. All registered medications, including OTC medications, should be considered in the assessment. Nonregistered complementary and alternative medicine products and dietary supplements need not be considered.

The tool comprises ten questions which can only be answered ‘Yes’ or ‘No’. For further clarification of each question, please see the examples below. Questions 1–3 are used to identify admissions that are **unlikely to be drug-related (U)**, while questions 4–10 are used to identify **possible drug-related (P)** admissions. The assessment is finished as soon as the answer ‘Yes’ is given in response to any question, resulting in the admission being either U or P. This means that it is neither necessary to answer the remaining questions when a ‘Yes’ answer has been given, nor necessary to answer the questions in any specific order. More than one question could be answered with ‘Yes’, although questions 1–3 and 4–10 should be mutually exclusive. If **all** the questions are answered ‘No’, the assessment is ambiguous and could perhaps be examined by an expert panel.

Please note: While the reason for *visiting the emergency department (ED)* might be non-drug-related (e.g., chest pain, headache), *the primary cause of admission* might in some cases turn out to be drug-related (e.g., low potassium levels discovered while at the ED, which were worsened by a diuretic). In these cases, the admission should be classified as P. On the other hand, if AT-HARM10 is used to identify drug-related ED



visits instead of DRAs (see below), the focus of the assessment should be on the reason for the encounter (presenting complaint) rather than on the reason for admission.

### **The use of AT-HARM10 as a validated method**

#### Use by student pairs with appropriate training

AT-HARM10 has been validated for use by pharmacy student pairs in Sweden and the Netherlands (2,3). In these studies, the students were in at least their fifth year of pharmacy education (MSc.). They first received a training session from the developers of the tool and/or an experienced clinical pharmacist and researcher, including test cases and case discussions. Each student then independently applied AT-HARM10, classifying admissions as either unlikely to be drug-related or possibly drug-related. After assessing admissions separately, each student pair discussed the admissions that they disagreed on to reach consensus. An experienced researcher was available if consensus could not be achieved. It is recommended to provide appropriate training and make use of a pair of student assessors (instead of a single assessor) with advanced knowledge of pharmacotherapy, to ensure the validity of the results when using AT-HARM10.

#### Use in older population

AT-HARM10 has been validated for use in older patients (age 65 years or older) at Swedish hospitals and in an adult population (age 18 years or older; median age: 70 years) at a hospital in the Netherlands (2,3). In both the initial validation study and the clinical trial for which AT-HARM10 was initially developed (4), patients were excluded if they received palliative treatment. However, palliative patients (n=113) were included in the Dutch study (3). Hence, AT-HARM10 is valid for use in an older adult population and should be used with caution in patients receiving palliative treatment.

#### Use for assessment of ED visits

AT-HARM10 was originally developed and validated to assess hospital admissions. In a recent study, the tool was applied to 184 ED visits of patients aged 65 years and older who participated in a clinical trial at Swedish hospitals (5). It was deemed applicable and reliable to use AT-HARM10 to identify possible drug-related ED visits in older patients.

### **Changes to the initial validated version of AT-HARM10**

The first question of the tool “*Was the admission caused by an infection, or by a previously undiagnosed disease that is not drug-related?*” was rephrased to also include causes by any symptoms, signs or abnormal clinical and laboratory findings when a formal diagnosis has not yet been made (i.e., a situation that is more common in ED visits than hospital admissions due to limited availability of diagnostic data). Other changes concerned clarifications, examples and a paragraph on how to use the tool as a validated method was added.

### **References**

- 1) Strand L, Morely P, Cipolle R, et al. Drug-related problems: their structure and function. *Ann Pharmacother.* 1990; <https://doi.org/10.1177/106002809002401114>
- 2) Kempen TGH, Hedström M, Olsson H, et al. Assessment tool for hospital admissions related to medications: development and validation in older patients. *Int J Clin Pharm.* 2019; <https://doi.org/10.1007/s11096-018-0768-8>
- 3) Coppes, T, van der Kloes, J, Dalleur, O, et al. Identifying medication-related readmissions: Two students using tools vs a multidisciplinary panel. *Int J Clin Pract.* 2021; <https://doi.org/10.1111/ijcp.14768>
- 4) Kempen TGH, Bertilsson M, Hadziosmanovic N, et al. Effects of hospital-based comprehensive medication reviews including postdischarge follow-up on older patients' use of health care: a cluster randomized clinical trial. *JAMA Netw Open.* 2021; <https://doi.org/10.1001/jamanetworkopen.2021.6303>
- 5) Kempen TGH, Hedman A, Gillespie U. Drug-related emergency department visits in older patients: an applicability and reliability study of an existing assessment tool. *Int J Clin Pharm.* 2022; submitted manuscript.

# AT-HARM10

## Assessment Tool for identifying Hospital Admissions Related to Medications

**Note:** Questions 1–3 are used to identify admissions unlikely to be drug-related, while questions 4–10 are used to identify possible drug-related admissions (DRAs). The assessment is finished as soon as the answer ‘Yes’ is given for any question → U (unlikely to be drug-related) or P (possibly drug-related). If all the questions are answered ‘No’, the assessment is ambiguous.

1. Was the admission caused by an *infection*, a previously *undiagnosed* disease (e.g., diabetes or heart failure), or symptoms, signs and abnormal clinical and laboratory findings (if no specific diagnosis has been made) that do *not* seem to be *drug-related*?

Yes → U (unlikely to be drug-related)

No → NQ (next question)

**Note:** If historical information is used for the assessment and this information (e.g., previous laboratory findings) already points towards a disease or diagnosis that may have been undertreated or sub-optimally treated, this may be a *possible* DRA (question 8).

2. Was the admission caused by progression of a previously diagnosed disease that is *not drug-related*?

Yes → U

No → NQ

**Note:** Appropriateness of medication treatment should only be considered in relation to this question to determine whether the admission is primarily caused by disease progression (*unlikely* DRA) or by suboptimal medication treatment or use (*possible* DRA, questions 4–10).

**Note:** With the progression of some chronic diseases, such as congestive heart failure or diabetes, a drug-related component can rarely be excluded.

3. Was the admission caused by physical trauma, substance intoxication, social circumstances or allergies (e.g., car accident, alcohol, mushroom poisoning, wasp allergy) that was/were *not drug-related*?

Yes → U

No → NQ

4. Is it hinted or stated in the medical records that the admission was *drug-related* (including noncompliance)?  
Yes → P (possibly drug-related)  
No → NQ
  
5. Might (side) effects of the medications the patient was taking (prescribed or non-prescribed) prior to hospitalisation have caused the admission (including over-treatment)?  
Yes → P  
No → NQ  
**Note:** An admission caused by side effects of appropriate medication treatment should be classified as *possibly* drug-related.
  
6. Are there abnormal laboratory results or vital signs that could be *drug-related* and might have caused the admission?  
Yes → P  
No → NQ
  
7. Was there any drug-drug interaction or drug-disease interaction (i.e., a contraindication) that might have caused the admission?  
Yes → P  
No → NQ
  
8. Did the patient have any *previously* diagnosed, untreated or sub-optimally treated (e.g., dose too low) indications that might have caused the admission?  
Yes → P  
No → NQ
  
9. Was the patient admitted because of a problem with the dosage form or pharmaceutical formulation (e.g., failure to receive the medication)?  
Yes → P  
No → NQ
  
10. Is the cause of the admission a response to cessation or withdrawal of medication treatment?  
Yes → P  
No → P (the tool has not been able to rule out that the admission was drug-related)

# AT-HARM10 – Examples

## Assessment Tool for identifying Hospital Admissions Related to Medications

Representative examples of when a question should be answered ‘Yes’ or ‘No’.

1. Was the admission caused by an *infection*, a previously *undiagnosed* disease (e.g., diabetes or heart failure) or symptoms, signs and abnormal clinical and laboratory findings (if no specific diagnosis has been made) that do *not* seem to be *drug-related*?

**Note:** If historical information is used for the assessment and this information (e.g., previous laboratory findings) already points towards a disease or diagnosis that may have been undertreated or sub-optimally treated, this may be a *possible* DRA (question 8).

**Yes:** A patient admitted because of pneumonia that was *not related* to the patient’s medications.

**Yes:** A patient admitted because of rectal bleeding which, after investigation, was found to have been caused by a tumour.

**Yes:** A patient admitted with unclear diagnosis and new symptoms that cannot be explained by the patient’s current medications.

**No:** A patient receiving immunosuppressive treatment who is admitted with infection.

**No:** A patient admitted with new symptoms indicating heart failure (oedema, shortness of breath) and a history of excessive use of non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs).
  2. Was the admission caused by progression of a previously diagnosed disease that is *not drug-related*?

**Note:** Appropriateness of medication treatment should only be considered in relation to this question to determine whether the admission is primarily caused by disease progression (*unlikely* DRA) or suboptimal medication treatment or use (*possible* DRA, questions 4–10).

**Note:** With the progression of some chronic diseases, such as congestive heart failure or diabetes, a drug-related component can rarely be excluded).

**Yes:** A patient admitted because of progression of cancer that is not related to the patient’s medications.

**Yes:** A patient admitted because of exacerbation of congestive heart failure, which worsened despite optimal treatment (the medication treatment seems to follow the applicable treatment guidelines), with no signs of non-compliance.

**No:** A diabetic patient admitted because of hyperglycaemia without another reason for admission (hyperglycaemia should never lead to admission in a patient who is optimally treated).
  3. Was the admission caused by physical trauma, substance intoxication, social circumstances or allergies (e.g., car accident, alcohol, mushroom poisoning, wasp allergy) that was/were *not drug-related*?

**Yes:** A patient admitted because of alcohol intoxication or a car accident that was *not related* to the patient’s *medication* use.

**No:** A patient admitted because of alcohol intoxication worsened by concomitant use of sedatives.
-

4. Is it hinted or stated in the medical records that the admission is *drug-related* (including noncompliance)?

**Yes:** A physician states in the discharge note that the patient was admitted because of constipation caused by a lack of laxative treatment during treatment with a strong opioid.

**Yes:** A patient admitted because of an epileptic seizure and a note in the medical records that the patient is known to be non-compliant.

**No:** A physician states upon admission that the admission may have been caused by medication, but an alternative non-drug-related cause is identified later during the hospital admission.

5. Might (side) effects of the medications the patient was taking (prescribed or non-prescribed) prior to hospitalisation have caused the admission (including over-treatment)?

**Note:** An admission caused by side effects of appropriate medication treatment should be classified as *possibly* drug-related.

**Yes:** A patient admitted with gastric bleeding who uses acetylsalicylic acid to prevent thrombotic events (regardless of if there is a correct indication and of the use of a proton pump inhibitor for gastric protection).

**Yes:** A patient admitted because of lactic acidosis after continuing medication with metformin while experiencing dehydrating stomach flu.

**Yes:** A patient who uses antihypertensive medication and is admitted due to a fall caused by orthostatic hypotension.

**No:** During hospital admission, a patient complains about long-term hoarseness caused by bronchodilators for chronic obstructive pulmonary disease (COPD), but the main reason for admission was infection-related diarrhoea and dehydration.

6. Are there abnormal laboratory results or vital signs that could be *drug-related* and might have caused the admission?

**Yes:** A patient admitted with a serum digoxin concentration of 3.4 nmol/L (toxic concentration) which may have been the cause of admission.

**Yes:** A patient admitted because of hypokalaemia (s-potassium < 3.5 mmol/L) and prescribed a diuretic.

**Yes:** A patient with epilepsy admitted with seizures and prescribed a seemingly adequate dose of carbamazepine, but the plasma concentration measured is too low.

**No:** An s-potassium of 3.3 mmol/L is discovered during admission and the patient has been using a diuretic, but the reason for admission was gastric bleeding that was not drug-related.

7. Was there any *drug-drug interaction* or *drug-disease interaction* (i.e., a contraindication) that might have caused the admission?

**Yes:** A patient who was taking diclofenac and warfarin in combination before admission, admitted because of gastrointestinal bleeding.

**Yes:** A patient who was taking tramadol, citalopram and mirtazapine, admitted because of serotonin syndrome.

**Yes:** A patient, previously diagnosed with bilateral renal artery stenosis, admitted because of acute renal failure after taking an angiotensin-converting enzyme (ACE) inhibitor.

**Yes:** A patient with dementia, who has recently been prescribed an anticholinergic medication (e.g., hydroxyzine), admitted with confusion.

**No:** A patient gets prescribed a proton pump inhibitor during hospital admission because of a previously missed interaction between diclofenac and apixaban, but the reason for admission was an ankle fracture.

8. Did the patient have any *previously* diagnosed, untreated or sub-optimally treated (e.g., dose too low) indications that might have caused the admission?

**Yes:** A patient diagnosed with congestive heart failure, who was taking only a starting dose of ACE inhibitor (unjustifiably low dose), admitted because of fluid retention and dyspnoea.

**Yes:** A patient who had a prior diagnosis of osteoporosis but was not taking osteoporosis prophylaxis, admitted because of a hip fracture.

**No:** A patient recently diagnosed with congestive heart failure, who was taking adequate doses of an ACE inhibitor, a beta blocker and a mineralocorticoid receptor antagonist, and furosemide as needed, admitted because of fluid retention and dyspnoea.

9. Was the patient admitted because of a problem with the dosage form or pharmaceutical formulation (e.g., failure to receive the medication)?

**Yes:** A patient admitted with worsening asthma who was found to be unable to use their inhalers correctly.

**Yes:** A patient admitted with palpitations who was found to be unable to swallow tablets and had been crushing slow-release antihypertensive tablets, which had to be swallowed whole to retain their slow-release effect.

**No:** A patient admitted with palpitations who was found to be unable to swallow tablets and had been crushing slow-release iron supplementation tablets, which had to be swallowed whole to retain their slow-release effect.

10. Is the cause of the admission a response to cessation or withdrawal of medication treatment?

**Yes:** A patient whose prednisolone treatment was discontinued too abruptly, admitted with nausea, vomiting and diarrhoea.

**No:** A patient whose prednisolone treatment was discontinued a few months earlier, admitted with nausea, vomiting and diarrhoea caused by an infection.

## Vedlegg 2: Eksempler fra denne masteroppgaven.

Eksempler på akuttmottakbesøk hvor de ulike spørsmålene i AT-HARM10 ble besvart med «ja» i denne masteroppgaven.

<b>Spørsmål U1</b>	<b>Utfall:</b> Usannsynlig legemiddelrelatert
<b>Henvissningsårsak:</b> Akutt appendisitt	
<b>Endelig diagnose:</b> Uspesifisert appendisitt	
Pasient henvises for akutt appendisitt. Denne diagnosen bekreftes på akuttmottaket og pasienten behandles for dette. Før akuttmottakbesøket brukte pasienten kun warfarin tablett. Warfarin kan ikke ha forårsaket pasientens appendisitt (98).	
Appendisitt = Blindtarmsbetennelse	
<b>Spørsmål U2</b>	<b>Utfall:</b> Usannsynlig legemiddelrelatert
<b>Henvissningsårsak:</b> Overføring fra annet sykehus etter ny aortaklaff.	
<b>Endelig diagnose:</b> -	
Pasient blir overført til akuttmottaket på DHS fra annet sykehus etter å ha fått operert ny aortaklaff. Dette grunnet en feil på egen aortaklaff. Slik tilstand behandles ikke med legemidler, og operasjon er ofte det eneste alternativet. Det er rimelig å anta at pasienten var i behov for operasjon grunnet en forverring av aortastenose, som ikke kan knyttes til legemiddelbruk.	
DHS = Diakonhjemmet sykehus.	
<b>Spørsmål U3</b>	<b>Utfall:</b> Usannsynlig legemiddelrelatert
<b>Henvissningsårsak:</b> Brudd i hånd	
<b>Endelig diagnose:</b> Brudd i hånd	
Pasient kommer til akuttmottaket grunnet mistenkt brudd i hånd etter fall i skogen. Pasienten var før akuttmottakbesøket frisk og brukte ingen legemidler (verken fast eller ved behov) eller kosttilskudd. Verken fallet eller bruddet kan derfor knyttes til legemiddelbruk.	
<b>Spørsmål P4</b>	<b>Utfall:</b> Mulig legemiddelrelatert
<b>Henvissningsårsak:</b> Svimmelhet	
<b>Endelig diagnose:</b> Mest sannsynlig bivirkning av antihistaminer i store doser	
Pasient henvises grunnet svimmelhet. Både lege og farmasøyt henter til at akuttmottaket trolig skyldes et stort forbruk av antihistaminer, som har svimmelhet som kjent og vanlig bivirkning (99).	

<b>Spørsmål P5</b>	<b>Utfall: Mulig legemiddelrelatert</b>
<b>Henvisningsårsak:</b> Infeksjon med ukjent fokus	
<b>Endelig diagnose:</b> Bakteriell pneumoni	
<p>Pasient henvises grunnet infeksjon. Fra LIB ser man at pasienten bruker flere immundempende legemidler. Pasienten er på grunn av sin legemiddelbehandling mer mottakelig for infeksjoner (100). Det er mulig at legemidlenes virkning har resultert i at pasienten har pådratt seg en infeksjon.</p>	
LIB = Legemidler i bruk.	
<b>Spørsmål P6</b>	<b>Utfall: Mulig legemiddelrelatert</b>
<b>Henvisningsårsak:</b> Atrieflimmer	
<b>Endelig diagnose:</b> Kronisk atrieflimmer	
<p>Pasient henvises med atrieflimmer. Pasienten bruker digoksin tabletter, som blant annet brukes for atrieflimmer (101). Fra laboratorieverdiene i pasientskjemaet kan man se at serumkonsentrasjonen av legemidlet er lav. Det er rimelig å anta at pasienten opplever atrieflimmer grunnet terapivikt ved digoksinbehandlingen sin, og at akuttmottakbesøket derfor kan være legemiddelrelatert.</p>	
<b>Spørsmål P7</b>	<b>Utfall: Mulig legemiddelrelatert</b>
<b>Henvisningsårsak:</b> Rektalblødning	
<b>Endelig diagnose:</b> Uspesifisert gastrointestinal blødning.	
<p>Pasient henvises grunnet rektalblødning. Fra LMS kommer det frem at pasienten blant annet bruker apiksaban (antikoagulantia) og meloksikam (NSAID). Disse legemidlene interagerer med hverandre, hvor den kliniske konsekvensen er økt blødningsrisiko (102). Samtidig bruk av disse legemidlene kan derfor ha ført til at pasienten fikk en gastrointestinal blødning som resulterte i akuttmottakbesøket.</p>	
LMS = Legemiddelsamstemming.	
NSAID = Ikke-steroid antiinflammatorisk middel.	



<b>Spørsmål P8</b>	<b>Utfall: Mulig legemiddelrelatert</b>
<b>Henvissningsårsak:</b> Magesmerter	
<b>Endelig diagnose:</b> Uspesifiserte magesmerter, mistenker strekk i bukvegsmuskulatur påført på grunn av hoste.	
<p>Pasient kommer inn grunnet magesmerter som trolig skyldes kraftig hoste. Det viser seg at pasienten har KOLS, og bruker inhalasjonslegemidler for dette. Inhalasjonslegemiddelet pasienten bruker skal doseres to ganger daglig (103), mens pasienten kun har fått forskrevet dosering én gang daglig. Pasienten har derfor en ikke-optimalt behandlet KOLS, noe som kan ha resultert i at pasienten opplever symptomer på sin sykdom, som inkluderer blant annet hoste (104).</p>	
KOLS = Kronisk obstruktiv lungesykdom	
<b>Spørsmål P9</b>	<b>Utfall: Mulig legemiddelrelatert</b>
<b>Henvissningsårsak:</b> Redusert allmenntilstand.	
<b>Endelig diagnose:</b> Dehydrering, elektrolytt- og væskeforstyrrelser, svulst i tarm.	
<p>Pasient kommer til akuttmottaket grunnet redusert allmenntilstand, samt store plager med kvalme og nedsatt matlyst. Pasient har fått påvist kreft i tarmen. Fra LMS kommer det frem at pasienten har observert hele tabletter med kvalmestillende legemiddel i sin stomi. Det kan tenkes at formuleringen av det kvalmestillende legemidlet ikke er tilpasset pasientens tarmsituasjon, slik at pasienten ikke får effekt av disse. Manglende effekt av kvalmestillende legemidler kan ha ført til økt kvalme, redusert matlyst, samt redusert allmenntilstand.</p>	
LMS = Legemiddelsamstemming	
<b>Spørsmål P10</b>	<b>Utfall: Mulig legemiddelrelatert</b>
<b>Henvissningsårsak:</b> Dyp venetrombose.	
<b>Endelig diagnose:</b> Dyp venetrombose.	
<p>Pasient med tidligere kjent hjertesykdom henvises grunnet mistanke om dyp venetrombose, noe som også bekreftes i akuttmottaket. Fra LMS kommer det frem at pasientens behandling med acetylsalisylsyre (blodplatehemmer) er midlertidig seponert grunnet magesår. Legemidlet ble ikke erstattet med annet blodfortynnende legemiddel, og pasienten har derfor ikke brukt blodfortynnende legemidler det siste to ukene. Det kan tenkes at pasienten har utviklet en dyp venetrombose grunnet seponering av blodfortynnende legemiddel.</p>	
LMS = Legemiddelsamstemming	

### Vedlegg 3: Anonymisert pasientskjema

Anonymiserte pasientskjemaer som ble brukt som informasjonskilde under masterstudentens klassifiseringer av akuttinntakbesøk ved hjelp av AT-HARM10. Disse var ferdig utfylt med pasientinformasjon for alle akuttinntakbesøkene.

#### VURDERING AV LEGEMIDDELRELATERTE INNLEGGELSER

<b>Pasientnummer</b>			
<b>Kjønn:</b>	<b>Alder:</b>	<b>Avdeling:</b>	<b>Triage:</b>
<b>Tidligere innlagt DHS:</b>			
<b>Registrerte bivirkninger/CAVE:</b>			
<b>Legemiddelhåndtering:</b>		<b>Håndteringsproblem Im:</b>	

<b>Henvisningsårsak</b>	
<b>Endelig diagnose</b>	

<u>TIDLIGERE SYKEHISTORIE</u>	<b>LAB ved innkomst*</b>	
<u>ANDRE OPPLYSNINGER</u>	SR	
	CRP	
	Leukocytter/ Hvite	
	Nøytrofile	
	Lymfocytter	
	Hb	
	sNa	
	sK	
	sKa	
	sGLU	
	Bilirubin	
	Urinstoff	
	Kreatinin	
	GFR	
	S-Troponin T	
Puls		
BT		

\*Eller andre tilgjengelige laboratorieverdier som ble tatt ved innkomst.

<b>FASTE LEGEMIDLER REGISTRERT I LEGEMIDDELSAMSTEMMING (LIB)</b>			
<b>Legemiddel</b>	<b>Styrke/dose</b>	<b>Indikasjon/ bruksområde</b>	<b>Andre kommentarer</b>

<b>LEGEMIDLER VED BEHOV REGISTRERT I LEGEMIDDELSAMSTEMMING</b>			
<b>Legemiddel</b>	<b>Styrke/dose</b>	<b>Indikasjon/ bruksområde</b>	<b>Andre kommentarer</b>

<b>LRP Nr.</b>	<b>Beskrivelse av LRP</b>	<b>Evt. Tiltak/Kommentarer</b>
<b>LRP 1</b>		
<b>LRP 2</b>		
<b>LRP 3</b>		