

Utilsigtede hændelser med orale antikoagulantia

Ann Bovin¹, Pia Knudsen², Maja Hellfritsch³ & Erik Lerkevang Grove^{4,5}

STATUSARTIKEL

- 1) Hjertesygdomme, Sygehus Lillebælt, Vejle
 2) Vidensformidling og Læring, Styrelsen for Patientsikkerhed
 3) Klinisk Farmakologi og Farmaci, Institut for Sundheds-tjenesteforskning, Syddansk Universitet
 4) Hjertesygdomme, Aarhus Universitetshospital
 5) Institut for Klinisk Medicin, Aarhus Universitet

Ugeskr Læger
 2018;180:V03180222

Antitrombotika omfatter trombocythæmmere, f.eks. acetylsalicylsyre, og antikoagulerende (AK) farmaka, der hæmmer koagulationssystemet. I 1964 blev det første medikament til AK-behandling, vitamin-K-antagonisten (VKA) warfarin, markedsført. Siden er en ny gruppe af antikoagulantia til oralt brug blevet udviklet og markedsført med succes: non-VKA-orale antikoagulantia (NOAK) [1]. De to første NOAK-præparater kom på markedet i 2008 (først dabigatran herefter rivaroxaban), i 2012 fulgte apixaban og i 2016 edoxaban [2]. I takt med øget tilgængelighed af flere behandlingsalternativer er AK-behandling blevet et stadig mere komplekst terapeutisk område, hvilket den stigende anvendelse af kombinationsbehandling med trombocythæmmere [3] og skift mellem præparater bidrager til [1, 4].

En utilsigtet hændelse (UTH) defineres som en hændelse, der ikke skyldes patientens sygdom, og som har – eller kunne have – forvoldt patienten skade [5]. Siden 2004 har sundhedspersoner på offentlige sygehuse haft pligt til at rapportere UTH til Dansk Patientsikkerhedsdatabase (DPSD), og fra 2010 er også praksissektoren, den kommunale sundhedssektor, det præhospitale beredskab og apotekerne pålagt rapporteringspligt [6].

DPSD er designet til identifikation af risikoområder, som sundhedspersonale og ledelse bør være særligt opmærksomme på. DPSD er ikke en statistisk anvendelig database, da det rapporterede antal hændelser ikke nødvendigvis afspejler det faktiske antal. Antallet er påvirkeligt af en række faktorer, herunder periodevise fokusområder i sundhedsvæsenet [7]. Imidlertid er DPSD den bedste kilde til informationer om UTH, vi



Multifarmakologisk behandling øger risikoen for utilsigtede hændelser.

har, og vi anvender i det følgende udtræk af data herfra med nævnte forbehold. Målet med UTH-registrering er at understøtte en sikkerhedskultur i sundhedsvæsenet, hvor denne viden bruges til at undgå lignende situationer i fremtiden, og patientsikkerheden forbedres [6].

Rapporteringsordningen er fortrolig og ikkesanktionerende. De rapporterede hændelser sagsbehandles lokalt, hvor læringspotentiallet udnyttes, hvorefter data rapporteres i anonymiseret form til Styrelsen for Patientsikkerhed (STPS) [6].

Der blev i 2016 rapporteret 172.708 UTH til DPSD, heraf 116.366 fra kommunerne. Samlet blev omkring halvdelen (90.661) kategoriseret under »Medicinering, herunder væsker«. I hospitalssektoren var 23% af alle hændelser medicineringshændelser, og i kommunerne drejede det sig om 65% af hændelserne [8].

Udenlandske opgørelser viser, i overensstemmelse med danske data, en overrepræsentation af utilsigtede hændelser på AK-området i forhold til andre lægemiddelgrupper. Dette gælder ved behandling med såvel VKA som NOAK [9-14]. Medicineringsfejl kan have alvorlige konsekvenser for patienterne, men er potentielt forebyggelige [15].

Vi bringer et overblik over de hyppigste UTH ved behandling med oral AK-behandling, der er rapporteret til DPSD eller anført i tidligere publicerede opgørelser, for derved at skærpe opmærksomheden på de aspekter af AK-behandling, der hyppigt er genstand for alvorlige UTH.

HOVEDBUDSKABER

- ▶ Antikoagulansbehandling er kompleks og indebærer risiko for utilsigtede hændelser med kliniske konsekvenser. Både danske og internationale opgørelser viser, at behandling med antikoagulantia ofte giver anledning til medicineringsfejl.
- ▶ Flerstofsantitrombotisk behandling anvendes hyppigt, og nye antitrombotika giver flere kombinationsmuligheder med øget risiko for utilsigtede hændelser.
- ▶ Der er særligt behov for skærpet opmærksomhed på antikoagulansbehandling i forbindelse med sektorovergange.

DATA OM UTILSIGTEDE HÆNDELSER

I det følgende beskrives data om registrerede UTH med fokus på oral AK-behandling. De beskrevne data er baseret på to udtræk fra DPSD: et udtræk om alle UTH, der involverede oral AK-behandling i hele perioden 2014-2017, og et tidligere udtræk med manuel gennemgang af 147 moderate, alvorlige og letale UTH med oral AK-behandling fra første halvår af 2014 [16].

Det første udtræk er baseret på en søgning i DPSD for perioden 2014-2017. Her identificeredes 3.234 UTH knyttet til NOAK: Pradaxa (dabigatran): 1.354, Eliquis (apixaban): 1.145, Xarelto (rivaroxaban): 722 og Lixiana (edoxaban): 13. For samme periode blev der identificeret 4.383 UTH knyttet til VKA: Marevan (warfarin): 4.231, Warfarin »Orion« (warfarin): 151 og Marcoumar (phenprocoumon): 1. Antallet af UTH skal sammenholdes med medikamenternes tid på markedet samt deres markedsandele, og tallene kan ikke anvendes til direkte sammenligning af præparaterne.

Utilsigtede hændelser i primærsektoren

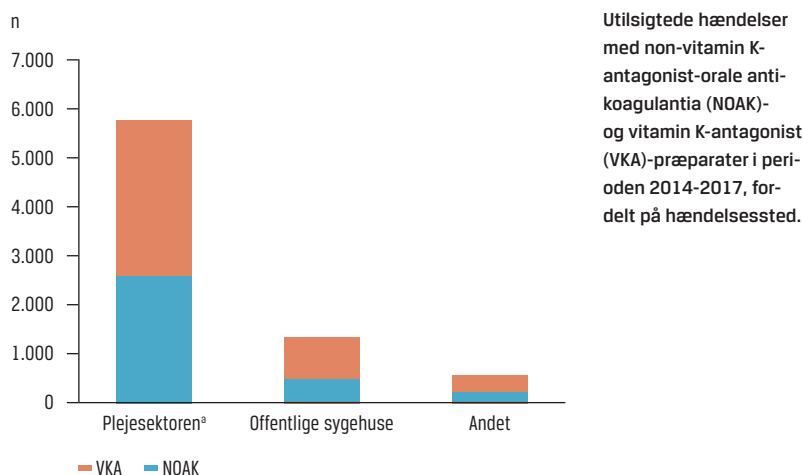
UTH med VKA og NOAK er fortrinsvis sket i den primære plejesektor, hvorfra 5.742 indberetninger i perioden 2014-2017 stammer, hvilket svarer til 75% af alle UTH (Figur 1).

52% af hændelserne i primærsektoren (hhv. 24% og 28% af UTH med VKA og NOAK) skete i forbindelse med administration (udlevering eller indtagelse) (Figur 2), og den hyppigste fejl (71%) var, at præparatet ikke blev givet (Figur 3). Af de resterende hændelser indtraf 31% (22% for VKA og 9% for NOAK) i forbindelse med dispensering (dosering eller optælling), og 13% (9,0% for VKA og 4% for NOAK) i forbindelse med ordination (f.eks. manglende ordination eller fejl-dosering), mens de resterende 4% af hændelserne blev kategoriseret under andre trin i medicineringsprocessen (Figur 2).

I alt 94% af alle de UTH, hvor præparatet ikke blev givet, forekom i den primære pleje (plejebolig, hjemmepleje, botilbud og øvrige tilbud til borgere med handicap) og hyppigst hos patienter i plejebolig (64%). Manglende eller forkert dispensering (dosering eller optælling) forekom også hyppigst i den primære pleje (80%), igen hyppigst hos patienter i plejebolig (41%).

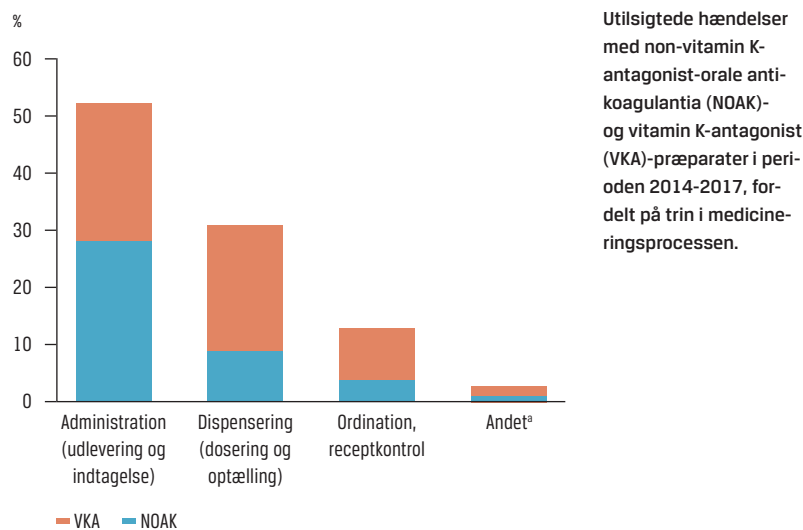
Ofte fremgår det ikke af de rapporterede UTH, hvorfor patienten ikke har fået medicinen. Nogle hændelser tilskrives, at patientens øvrige medicin var dosispakket, og en sidedoseret AK-behandling (Pradaxa eller VKA) glemmes. Pradaxa må på grund af manglende holdbarhed ikke tages ud af originalemballagen og kan derfor ikke dosispakkes eller dispensereres til flere dage. VKA doseres ud fra målinger af international normaliseret ratio (INR), ofte med hyppige dosisændringer. VKA-præparater kan derfor heller ikke dosispakkes eller dispensereres til flere dage.

FIGUR 1



a) Omfatter hjemmepleje, hjemmesygepleje, plejebolig og botilbud.

FIGUR 2



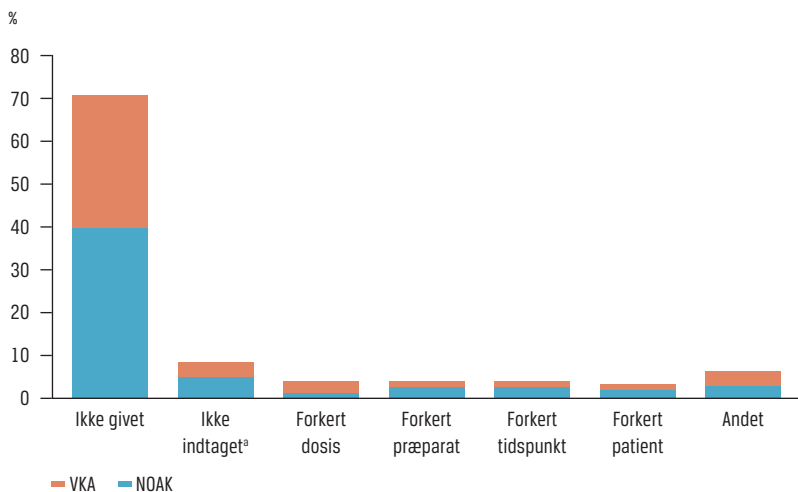
a) Indeholder bl.a. rekvisition, emballage, opbevaring og vejledning.

Utilsigtede hændelser i hospitalssektoren

Kun 17% af alle rapporterede UTH med antikoagulantia i perioden 2014-2017 skete i hospitalssektoren, men en analyse af hændelserne fra 2014 viste også, at de alvorligste hændelser som oftest skete i hospitalssektoren [16]. I modsætning til primærsektoren lå fejlen i hospitalssektoren hyppigst i ordinationen af antikoagulantia. For alle UTH med letalt udfald og 84% af de alvorligste UTH lå fejlen i ordinationen, og både overbehandling og underbehandling var årsag til de letale UTH. Den hyppigst rapporterede ordinationsfejl i forbindelse med indlæggelse og procedurer var overbehandling, mens underbehandling forekom hyppigst ved udskrivelse,


FIGUR 3

Problemstillinger i administrationstrinnet med non-vitamin K-antagonist-orale antikoagulantia (NOAK)- og vitamin K-antagonist (VKA)-præparater i perioden 2014-2017.



a) Inkl. fravalg.

f.eks. i form af manglende genoptagelse efter pausering ved et operativt indgreb [16]. Andre væsentlige hændelser skyldtes manglende effektivering af ændringer af VKA-dosis i dispenseringen.

I forbindelse med ordination af NOAK viser data-udtrækket, at de alvorlige hændelser var knyttet til ordination på trods af kontraindikation i form af f.eks. en mekanisk hjerteklap [17] eller svært nedsat nyrefunktion, hvor alvorlige komplikationer i relation til sidstnævnte medførte transfusionskrævende blødninger.

Både litteraturen og data viser, at utilsigtet samtidig behandling med flere antikoagulantia forekommer, når et antikoagulerende lægemiddel erstattes med et andet, og man glemmer at seponere det første, eller når der ordineres forskellige antikoagulantia på forskellige indikationer, og man overser, at patienten allerede er i AK-behandling, hvilket fremkomsten af nye præparater har øget risikoen for [11, 18].

Sektorovergange

AK-behandling ordineres og kontrolleres såvel i primær- som sekundærsektoren. De mange aktører giver anledning til talrige faldgruber med øget risiko for UTH [11], bl.a. ved sektorovergange [11, 19]. *Henriksen et al* fandt, at hændelser med alvorlige og dødelige udfald hyppigst skete i forbindelse med sektorovergang som f.eks. indlæggelse og udskrivelse samt i forløb med kirurgisk intervention. I opgørelsen indgik kun syv UTH med dødelig udgang, hvoraf to skyldtes for lav dosis eller manglende behandling og fem for høj dosis eller utilsigtet kombinationsbehandling. I alt 116 af de 147

hændelser var sket i forbindelse med sektorovergang, bl.a. alle de letale [16].

Forbehold

Data publiceres med forbehold for, at alle hændelser ikke rapporteres, og at graden af underrapportering er ukendt. I en amerikansk opgørelse vurderede man, at kun hver tredje trombotiske og hæmoragiske komplikation blev indberettet til USA's føderale fødevarer- og lægemiddelmyndighed (FDA) [20]. Kampagner og fokusområder kan endvidere have påvirket, hvilke typer hændelser der blev rapporteret til DPSD, og samme hændelse kan tælle med i forskellige kategorier. Kategoriseringen beror desuden på en vurdering fra indberetteren.

DISKUSSION

Forbruget af AK-behandling er stigende, og var for VKA på ni definerede døgndoser (DDD) pr. 1.000 indbyggere/dag og for NOAK på 8 DDD pr. 1.000 indbyggere/dag i Danmark i 2014 [1]. Både danske og internationale opgørelser viser, at behandlingen er associeret med en væsentlig større risiko for UTH end andre lægemiddelgrupper [10, 11, 16, 19-22]. Sammenlignet med VKA er behandling med NOAK generelt enklere at ordinere og administrere, men også NOAK-behandling skal håndteres med opmærksomhed for at undgå UTH [21, 22].

En amerikansk analyse af 1.276 medicineringsfejl, der skete på hospital, viste, at hver fjerde medicineringsfejl skete med et kardiiovaskulært lægemiddel, heraf langt hyppigst et AK-middel [10].

Som i den tidligere danske opgørelse var de fleste fejl med dødeligt udfald sket i forbindelse med indlæggelse, herunder forløb med pausering af AK-behandling med evt. *bridging* og udskrivelse, hvor genoptagelse og opfølgning involverede flere aktører og sektorovergange [16]. For at forebygge UTH i forbindelse med sektorovergange bør ordinationer og medicinlister afstemmes omhyggeligt i den elektroniske patientjournal/det fælles medicinkort/Sundhedsplatformen ved indlæggelse og udskrivelse. Manglende overensstemmelse mellem de elektroniske systemer og patientens medicinliste kan føre til medicineringsfejl som dobbeltbehandling, manglende behandling og fejdose-ring.

Mangelfuld opfølgning på AK-behandling efter udskrivelse kan også ses som et resultat af manglende, utilstrækkelig eller forsinket kommunikation mellem sektorerne. F.eks. var 66% af UTH i en udenlandsk opgørelse forårsaget af manglende eller utilstrækkelig kontrol af og opfølgning på INR efter udskrivelse [19]. Patientinformation har også en væsentlig betydning for risikoen for UTH [23], især ved påbegyndelse af VKA-behandling, hvor patienten skal informeres om rele-

vante forholdsregler, herunder kost og behov for INR-kontrol [24].

For patienter med atrieflimren er det påvist, at struktureret opfølgning både øger andelen af patienter, der er i korrekt behandling [25], og forbedrer prognosen [23]. I **Tabel 1** gives en oversigt over trin i AK-behandling, der kræver opmærksomhed for at forebygge UTH.

Ved behandling med NOAK er kontrol af INR ikke nødvendig, men selvom doseringen dermed er simple, indikerer antallet af UTH med NOAK, at AK-behandling i høj grad fortsat kræver opmærksomhed. Vores data kan dog ikke vise, om hændelserne med NOAK adskiller sig fra hændelserne med VKA mht. alvorlighed.

KONKLUSION

Behandling med orale antikoagulantia resulterer i mange alvorlige UTH. Udviklingen af NOAK har gjort håndteringen af AK-behandling betydeligt simple, men de nye farmaka har samtidig forøget kombinationsmulighederne inden for antitrombotika. Antallet af rapporterede UTH med antikoagulantia er fortsat højt, både for VKA og NOAK. Der er derfor behov for skærpet opmærksomhed på AK-behandling og lokale tiltag med det sigte at reducere forekomsten af utilsigtede hændelser, f.eks. tjeklister, og i særdeleshed øget fokus på håndtering ved invasive procedurer og sektorovergange.

SUMMARY

Ann Bovin, Pia Knudsen, Maja Hellfritsch & Erik Lerkevang Grove:

Adverse events with oral anticoagulants
Ugeskr Læger 2018;180:V03180222

Anticoagulant therapy is widely used for prevention and treatment of cardiovascular disease and is frequently prescribed both in primary and secondary care. In comparison to other drugs, the frequency of medication errors is high for anticoagulant therapy. In Denmark, 4,383 adverse events with vitamin K antagonists and 3,234 adverse events with non-vitamin K antagonist oral anticoagulants were reported to the Danish Patient Safety Authority in 2014-2017. In this review, we provide an overview of medication errors and discusses frequent adverse events and pitfalls.

KORRESPONDANCE: Erik Lerkevang Grove. E-mail: erikgrove@dadnet.dk

ANTAGET: 30. maj 2018

PUBLICERET PÅ UGESKRIFTET.DK: 6. august 2018

INTERESSEKONFLIKTER: Forfatterens ICMJE-formularer er tilgængelige sammen med artiklen på Ugeskriftet.dk

TABEL 1

Overvejelser ved valg af antikoagulantia

Valg af lægemiddel: VKA vs. NOAK, der adskiller sig ift. bl.a. behov for blodprøvekontrol og medikamentspecifikke interaktioner, kontraindikationer, bivirkninger og evt. manglende mulighed for dosisopakning
Kontraindikationer, f.eks. mekanisk hjerteklap
Betydende interaktioner
Risikopatienter, f.eks. tidligere gastrointestinal blødning eller dårlig komplians
Doserings-/dispenseringsmuligheder
Muligheder for opfølgning og kontrol

Ordination af antikoagulantia

Tjek medicinlisten, undgå dobbeltordination
Tjek korrekt styrke og dosering – OBS kriterier for reduceret dosis når der behandles med NOAK
Vær opmærksom på dosisopakning, fremdosering og sonde: skiftende dosis med VKA og manglende holdbarhed for specifikke NOAK
Tag højde for interaktioner og minimer risikoen for komplikationer, f.eks. reduktion/seponering af prednisolon og NSAID, evt. opstart af PPI
Udlever patientinformation, helst en formaliseret »AK-instruks«

Dispensering og administration af antikoagulantia

Tjek korrekt lægemiddel, evt. substitution
Tjek styrke, enhed, dosis og skiftende dosis
Obs sidedosering, f.eks. ved dosisopakning
Tjek udleveringstidspunkt
Kontroller patientidentifikation

Sektorovergange

Send rettidig epikrise med fyldestgørende information om AK-behandling, f.eks. indikation og planlagt behandlingsvarighed
Afstem EPJ/FMK/Sundhedsplatformen
Giv besked til apotek, hjemmepleje, andre relevante aktører
Anfør varighed, evt. kriterier for seponering, særligt vigtigt ved *bridging*
Anfør plan for opfølgning og kontrol

Særlige risikosituationer

Pausering ifm. procedurer
Genopstart efter pausering
Skift mellem præparater
Dosisændringer
Opstart af anden medicin: interaktioner

Tjekliste til reduktion af risikoen for utilsigtede hændelser med antikoagulantia, baseret på litteraturgennemgang, gennemgang af guidelines, publicerede anbefalinger og forfatterens erfaring.

AK = antikoagulant; AK-instruks = instruks af patienten i korrekt håndtering af AK-behandling; EPJ = elektronisk patientjournal; FMK = fælles medicinkort; NOAK = non-VKA-orale antikoagulantia; NSAID = nonsteroid antiinflammatoriske farmaka; PPI = protonpump hæmmere; VKA = vitamin K-antagonist.

LITTERATUR

- Adelborg K, Grove EL, Sundbøll J et al. Sixteen-year nationwide trends in antithrombotic drug use in Denmark and its correlation with landmark studies. *Heart* 2016;102:1883-9.
- Haastруп S, Hellfritsch M, Rasmussen L et al. Use of non-vitamin K antagonist oral anticoagulants 2008-2016: a Danish nationwide cohort study. *Basic Clin Pharmacol Toxicol* 17. apr 2018 (e-pub ahead of print).
- Gaist D, Garcia Rodriguez LA, Hellfritsch M et al. Association of antithrombotic drug use with subdural hematoma risk. *JAMA* 2017;317:836-46.
- Hellfritsch M, Husted SE, Grove EL et al. Treatment changes among users of non-vitamin K antagonist oral anticoagulants in atrial fibrillation. *Basic Clin Pharmacol Toxicol* 2017;120:187-94.
- Bekendtgørelse om rapportering af utilsigtede hændelser i sundhedsvesenet m.v., 2011. <https://www.retsinformation.dk/Forms/R0710.aspx?id=134520> (23. maj 2018).
- Styrelsen for Patientsikkerhed. Rapporteringsordningen for utilsigtede hændelser. <https://stps.dk/da/sundhedsprofessionelle-og-myndigheder/laering/rapporteringsordningen-for-utilsigtede-haendelser/> (23. maj 2018).
- Styrelsen for Patientsikkerhed. Data og aktindsigt. <https://stps.dk/da/sundhedsprofessionelle-og-myndigheder/laering/rapporteringsordningen-for-utilsigtede-haendelser/data-og-aktindsigt> (23. maj 2018).
- Styrelsen for Patientsikkerhed. Dansk Patientsikkerhedsdatabase -

- årsberetning 2016. <https://stps.dk/da/udgivelser/2017/aarsberetning-for-dansk-patientsikkerhedsdatabase-2016/> (23. maj 2018).
9. Styrelsen for Patientsikkerhed. Risikosituationslægemidler. <https://stps.dk/da/sundhedsprofessionelle-og-myndigheder/laering/risikosituationslaegemidler/> (23. maj 2018).
 10. Muroi M, Shen JJ, Angosta A. Association of medication errors with drug classifications, clinical units, and consequence of errors: are they related? *Appl Nurs Res* 2017;33:180-5.
 11. Andrecia IGM. Oral anticoagulants: a review of common errors and risk reduction strategies. http://patientsafety.pa.gov/ADVISORIES/documents/201506_54.pdf (23. maj 2018).
 12. High risk drug list. www.sssft.nhs.uk/images/pharmacy/documents/high_risk_drugs_list/High-Risk-Drugs-List.pdf (23. maj 2018).
 13. High risk medicines – a pinch. www.cec.health.nsw.gov.au/patient-safety-programs/medication-safety/high-risk-medicines/A-PINCH (23. maj 2018).
 14. Saedder EA, Brock B, Nielsen LP et al. Identifying high-risk medication: a systematic literature review. *Eur J Clin Pharmacol* 2014;70:637-45.
 15. Piazza G, Nguyen TN, Cios D et al. Anticoagulation-associated adverse drug events. *Am J Med* 2011;124:1136-42.
 16. Henriksen JN, Nielsen LP, Hellebek A et al. Medication errors involving anticoagulants: data from the Danish patient safety database. *Pharmacol Res Perspect* 2017;5:e00307.
 17. Bovin A, Christensen TD, Grove EL. Antitrombotisk behandling af patienter med valvulær atrieflimren *Ugeskr Læger* 2017;179:V02170156.
 18. Listen over risikosituationslægemidler. <https://stps.dk/da/sundhedsprofessionelle-og-myndigheder/laering/risikosituationslaegemidler/listen-over-risikosituationslaegemidler/> (23. maj 2018).
 19. Davies T, Geleit R. Anticoagulation service: improving the referral process. *BMJ Qual Improv Rep* 2014;3:u204229.
 20. Moore TJ, Bennett CL. Underreporting of hemorrhagic and thrombotic complications of pharmaceuticals to the U.S. Food and Drug Administration: empirical findings for warfarin, clopidogrel, ticlopidine, and thalidomide from the Southern Network on Adverse Reactions (SONAR). *Semin Thromb Hemost* 2012;38:905-7.
 21. Huynh E, Chaumais M-C, Sterpu R et al. Prevalence of drug-related problems associated with direct oral anticoagulants in hospitalized patients: a multicentre, cross-sectional study. *J Clin Pharm Ther* 2017;42:372.
 22. Viprey M, Jeannin R, Piriou V et al. Prevalence of drug-related problems associated with direct oral anticoagulants in hospitalized patients: a multicenter, cross-sectional study. *J Clin Pharm Ther* 2017;42:58-63.
 23. Hendriks JML, de Wit R, Crijns HJGM et al. Nurse-led care vs. usual care for patients with atrial fibrillation: results of a randomized trial of integrated chronic care vs. routine clinical care in ambulatory patients with atrial fibrillation. *Eur Heart J* 2012;33:2692-9.
 24. Dansk Cardiologisk Selskab. Behandlingsvejledning – antikoagulationsbehandling, 2018. <http://nbv.cardio.dk/ak> (23. maj 2018).
 25. Albertsen AE, Mønning ED, Nielsen BRR et al. En struktureret tværfaglig tilgang sikrer patienter med atrieflimren korrekt antikoagulationsbehandling. *Ugeskr Læger* 2015;177:V12140677.