

Nøytropen feber og antibiotikabehandling ved samtidig bruk av cisplatin

Forfattere: Sindre Berge, Nora Borgersen, Karianne Haga,
Dagne Lindvåg Johre, Christoffer Neverdal, Maria Pinelli
Veileder: Elisabeth Gulowsen Celius



KLOK oppgave, modul 8
UNIVERSITETET I OSLO

[November 2017]

Innholdsfortegnelse

Sammendrag	3
Bakgrunn	4
Cisplatin og nefrotoksisitet.....	4
Farmakokinetikk	4
Aminoglykosider og nefrotoksisitet.....	5
Hvorfor er aminoglykosider nyretoksisk?.....	5
Kombinasjon aminoglykosid og cisplatin	5
Retningslinjer.....	6
Internasjonale retningslinjer	6
Norske retningslinjer.....	6
Valg av oppgave og dagens praksis	7
Dagens praksis	7
Forbedringspotensiale.....	8
Kvalitetsindikatorer	12
Kvalitetsindikatorer	12
Strukturindikatorer	13
Prosessindikatorer	13
Resultatindikatorer	13
Om valg av kvalitetsindikatorer.....	14
Gjennomføring av prosjektet	14
Motstand	16
Implementering av tiltakene	17
Nasjonalt plan	17
Lokalt	17
Behandlende institusjon	17
Diskusjon og konklusjon	17
Viktigheten av problemet.....	17
Bør prosjektet gjennomføres?.....	18
Videreførende tanker.....	18
Litteraturliste.....	20

Sammendrag

Tema/problemstilling: Personer med nøytropen feber skal ut fra helsedirektoratets retningslinjene behandles med penicillin og aminoglykosider. Aminoglykosider er imidlertid nyretoksisk og skal ikke kombineres med cisplatin, som også regnes som nyretoksisk. Pasienter med nøytropen feber som samtidig gjennomgår cisplatinbehandling skal dermed ikke ha standardbehandling for nøytropen feber. En av forfatterne arbeidet på lymfomavdelingen ved Radiumhospitalet sommeren 2017 og registrerte at flere pasienter som stod på cisplatinbehandling, hadde blitt gitt aminoglykosid i akuttmottak (eller annet helseforetak) når de kom for behandling for nøytropen feber.

Kunnskapsgrunnlag: Nefrotoksisitet ved bruk av cisplatin eller aminoglykosid, hver for seg, er godt dokumentert og står oppført som bivirkninger til begge medikamentene i Norsk legemiddelhåndbok (1, 2). Det har ikke vært mulig å finne egne studier som tar for seg bruk av cisplatin og aminoglykosid i kombinasjon. I internasjonale retningslinjer på Uptodate anbefales det ikke samtidig bruk av de to medikamentene, grunnet faren for nyreskade. I norske retningslinjer frarådes det å benytte aminoglykosid til behandling av pasienter som samtidig benytter cisplatinum.

Tiltak/indikatorer og mål: Implementere et punkt tittelert ”kritisk informasjon” øverst på siden i standard mal for epikrise, med opplysning om at pasienter på cisplatin-behandling ikke skal ha aminoglykosider. Innføre rutine der legen som skriver ut pasienten må overlevere epikrise til pasienten ved utskrivelse, og muntlig informere pasienten om at han/hun ikke skal gis aminoglykosider. Effekt av tiltak skal måles ved å gjennomgå epikriser, mottatt fra andre helseinstitusjoner, før og etter intervensjonen med et 3 mnd intervall. Det registreres hvor mange av pasienter med nøytropen feber som har blitt behandlet med aminoglykosider. Det kan også overveies å måle kreatininverdien til pasientene før og etter intervensjonen.

Prosess og ledelse: Prosjektgruppe bestående av overlege, lis-lege og sykepleier, samt en person fra ledelsen. Lis-lege er leder for prosjektet. Tiltakene må godkjennes av ledelsen på avdeling og implementeres som rutineendringer.

Konklusjon: Ut fra internasjonale og norske retningslinjer er det ikke tilrådelig å gi pasienter aminoglykosider når de samtidig står på cisplatin behandling. I forbedringsprosjektet legges det frem enkle tiltak som kan bidra til å redusere grad av feilbehandling ved nøytropen feber, ved lymfomavdelingen på Radiumhospitalet. Konsekvensen av feilbehandling kan potensielt være irreversibel nyreskade og nyresvikt, og tiltak for å minke antall feilbehandlinger er derfor tilrådelig. Det kan imidlertid diskuteres hvorvidt innføring av tiltak på lymfomavdelingen på Radiumhospitalet er det mest kostnadseffektive, eller om andre mikrosystem, som akuttmottak hvor behandling for nøytropen feber igangsettes, vil være mer hensiktsmessig.

Bakgrunn

Cisplatin og nefrotoksisitet

Cisplatin er et antineoplastisk stoff som brukes i behandlingen av av flere former for kreft. Stoffet er en platina-analog, et alkylende cytostatika. Medikamentet har sin antineoplastiske virkning ved å danne DNA-cross links i tumorcellene. Stoffet denaturer DNAets dobbelthelix, og danner nye kovalente bindinger, som hemmer videre DNA avlesning og syntese i tumorcellene (3).

Før bruk av Cisplatin er det anbefalt å rehydreres med 1-2 L væske for en jevn fordeling av medikamentet. Cisplatin administreres intravenøst via venekanyle eller via intraperitonealt kateter (3).

Farmakokinetikk

Cisplatin har en rask distribusjon i vev. Spesielt er det høy konsentrasjon i nyrer, lever, ovarier, uterus og lunger. Over 90 % skilles ut i urinen og en minimal andel via feces .

Det er flere mekanismer som gjør stoffet er nyretoksisk (3).

1. Medikamentet virker toksisk mot epitelet i tubuli, spesielt i miljø med lavt kloridinnhold. Klorid atomer i Cisplatin erstattes med vannmolekyler og blir et aktiv stoff som reagerer med DNAet i epitelcellene i nyrene. Dette hemmer celledelingen, og normal vevsregenerasjon. Dette er den samme antineoplasitske virkningsmekanismen.
2. Medikamentet virker vasokonstriktivt i den mikrovasculære sirkulasjonen i nyrene. Dette reduserer blodtilførsel og dermed ernæring til cellene i nyrene. Resultatet er celledskade.
3. Cisplatin har en proinflammatorisk effekt. Platina-analogen øker modningen og aktivering av NK-celler, nøytrofile granulocytter samt andre betennelsesceller. Dette skjer ved at det er en økt utskillelse av cytokiner som TNF-alpha, IL-6 og INF-gamma. De aktiverte betennelsescellene fester seg til adhesjonsmolykerl i nyretubuli og det startes en betennelsesprosess i nyrene som kan etterlate skadet nyrevev.

Cisplatin skal ikke gis dersom kreatinin er $<1,5$ mg/dL eller Urea-N /BUN/urin-nitrogen er <25 mg/dL.

Klinisk kan en observere følgende funn som resultat av den toksiske virkningen (3):

- Nedsatt nyrefunksjon
- Hypomagnesemi (grunnet økt utskillelse fra urinveiene).
- Trombotisk mikroangiopati – økt plateaktivering i nyretubuli og trombosedannelse.
- Fanconi-lignende syndrom (økt utskillelse av glukose, aminosyrer, laktat og pyrovat i urinen).
- Anemi, på grunn av nedsatt produksjon av EPO på grunn av nyreskade.

Aminoglykosider og nefrotoksisitet

Aminoglykosider er antibiotikum som hovedsakelig brukes i behandlingen av aerobe gram-negative bakterier, og noen gram positive bakterier. Aminoglykosider fungerer ved å penetrere organismen

og deretter binde aminoacyl 16S setet på ribosomets RNA, del av ribosomets 30S subenhet.

Dette hemmer ribosomets evne til å avlese RNAet og dermed celledeling. Stoffet er bakteriocid (2).

Hvorfor er aminoglykosider nyretoksisk?

Cirka 5-10 % av parenteral inntak av aminoglykosider filtreres i glomeruli i nyrene og tas opp og konsentreres i celler i proximale tubuli (4). Nyreskaden er hovedsakelig sett i sammenheng med økt konsentrasjon (konsentrasjon høyere enn i serum) i nyrecortex.

Aminoglykosider entrer cellen ved endocytose. Positivt ladde aminosyrer i aminoglykosider binder blant annet transmembranproteinet Megalin. Videre skjer en Megalin-mediert endocytose av antibiotikumet. Endosomene fraktes gjennom det endocytiske systemet til lysosomer, Golgi apparatet, endoplasmatisk reticulum og cytosol. I cytosol vil nedbrutte aminoglykosid molekyler akkumuleres i subcellulære organeller, mitokondrier og nucleus i cellen. Denne akkumuleringen forstyrrer proteinsorteringen, proteinsyntese og mitokondrie funksjonen. Resultatet er en toksisk virkning på nyretubulicellene (4).

Klinisk kan man se økning av serum-kreatinin på 0,5-1 mg/dL eller 50% økning ved akutt nyresikt som følge av tubuli nekrose (4).

Kombinasjon aminoglykosid og cisplatin

Det ble gjennomført søk på McMaster+, PubMed og Cochrane i forsøk på å finne studier som tok for seg nefrotoksisiteten til cisplatin og aminoglykosid i kombinasjon. Søkeord; "cisplatin + aminoglycoside", og "cisplatin + aminoglycoside + nephrotoxicity". Det var imidlertid

ikke mulig å finne noen publikasjoner som tok for seg denne problemstillingen. En forklaring på dette kan være at det ville regnes som uetisk å gjennomføre et studie der forventet utfall er nyreskade, og i verste fall nyresvikt. Som tidligere nevnt er nyretoksisitet ved aminoglykosider og cisplatin hver for seg relativt godt dokumentert.

Retningslinjer

Internasjonale retningslinjer

UpToDate har artikler som dekker behandling med aminoglykosider og cisplatin hver for seg, og som tar for seg nyretoksisitet og risikofaktorer for nyretoksisitet ved bruk av det aktuelle medikamentet (3, 4). Begge retningslinjene lister opp samtidig bruk av de to medikamentene som potensielle risikofaktorer for nyretoksisitet og nyresvikt. I artikkelen "Cisplatin nephrotoxicity" gis det retningslinjer ved bruk av medikamentet. Det anbefales ikke å bruke medikamentet ved samtidig underliggende nyresykdom, og heller ikke samtidig administrasjon med andre potensielt nefrotoksiske stoffer, som aminoglykosider (3). Dette er en anbefaling grad 1C, som viser til at det er en sterk anbefaling, men kvaliteten på underliggende dokumentasjon er lav.

Norske retningslinjer

Helsedirektoratet har fastsatt nasjonale faglige retningslinjer, for bruk av antibiotika i sykehus. Retningslinjene ligger allment tilgjengelig på helsedirektoratets nettsider og ble sist oppdatert i juni 2017. I retningslinjene har to kapitler som omhandler antibiotikabruk ved febril nøytropeni, "Febril nøytropeni" og "Om febril nøytropeni" (5). I kapitlet "Febril nøytropeni" står "Benzylpenicillin iv 3 g x 4 + gentamicin/tobramycin* iv 5-7 mg/kg x 1" oppført som standardregime ved febril nøytropeni. Fotnoten (*) henviser til at det ikke skal gis aminoglykosid ved GFR <30 mg/L. Videre i kapitlet står det under alternativer at "Noen pasienter skal ikke ha aminoglykosid: kronisk nyresvikt/signifikant redusert nyrefunksjon, pasienter som skal behandles med cis-platinum i nær fremtid..." (5). Det kan diskuteres hvorvidt det burde legges til at pasienter som nylig har mottatt cis-platinum behandling også burde presiseres, men det nevnes i det minste som noe ansvarlig lege må være observant på ved igangsetting av antibiotika. I det andre kapitlet omhandlende nøytrophen feber, "Om febril nøytropeni", oppgis også benzylpencillin og aminoglykosid som første valg, men det nevnes ikke at behandling med cis-platinum kan være en kontraindikasjon mot denne behandlingen. Når det kommer til aminoglykosid og nyrefunksjon henvises det til i setningen "Aminoglykosider skal som grunnregel doseres som én daglig dose, men kan også doseres to

ganger i døgnet. Første dose aminoglykosid skal være høy, uansett alder og nyrefunksjon” uten å ta stilling til alternative behandlingsregimer ved nedsatt GFR (5). Helsedirektoratet sine retningslinjer er dermed inkonsekvente når det kommer til anbefalt antibiotikabehandling ved febril nøytropeni, ved samtidig bruk av cisplatin, og avhengig av hvilket kapittel behandelende lege slår opp i kan pasienten settes på behandling med eller uten aminoglykosid.

Valg av oppgave og dagens praksis

Dagens praksis

I forbindelse med en av gruppens medlemmers sommerjobb på Radiumhospitalet ble det ved flere anledninger observert tilfeller der pasienter ved avdelingen hadde fått behandling med aminoglykosider mellom cytostatikakurer som blant annet inneholdt cisplatin. Det er allment kjent at aminoglykosider ikke skal gis til pasienter som er i et behandlingsforløp der det gis cisplatin, da begge er nyretoksiske. Ut ifra dette er det hensiktsmessig å vurdere avdelingens daglige praksis for å vurdere eventuelle svakheter i mikrosystemet som kan være årsak til disse hendelsene. Det skal presiseres at det i denne oppgaven er tatt utgangspunkt i Radiumhospitalets avdeling som mikrosystem, mens aminoglykosidene er gitt ved ulike lokalsykehus i Helse Sør-Øst. Det er derfor en teoretisk mulighet at årsaken(e) til de uønskede hendelsene skyldes svakheter i disse mikrosystemene, men årsaken til en slik hendelse er som hovedregel sammensatt – og sannsynligheten for at det forekommer svakheter, med potensiale for forbedring, i hvert av de enkelte mikrosystemene er stor. Ved å kartlegge et av mikrosystemenes praksis, vil man kunne iverksette tiltak som *kan* være med å redusere sannsynligheten til at liknende uønskede hendelser skjer i fremtiden.

De aktuelle hendelsene ble observert på Radiumhospitalets lymfom-avdeling sommeren 2017. Lymfomavdelingen på Radiumhospitalet har både landsdekkende, regional og lokal funksjon. Hvilken funksjon avdelingen har for en enkelte pasient, varierer ut i fra pasientens diagnose og bosted. Avdelingen har landsdekkende funksjon for de mest avanserte lymfomdiagnosene, samt enkelte former for utprøvende behandling som gis som ledd i kliniske studier.

Regionalfunksjonen omfatter pasienter i Helse Sør-Øst der lokalsykehuset ikke tilbyr tilstrekkelig utredning eller behandling. I flere tilfeller blir pasienter med nyoppdaget sykdom utredet på Radiumhospitalet der videre oppfølging og behandling planlegges, for at pasienten deretter skal motta den aktuelle behandling og regelmessige kontroller lokalt. Ofte utføres det en sluttevaluering på Radiumhospitalet. Andre pasienter utredes og behandles på

Radiumhospitalet gjennom hele forløpet. Dette omfatter blant annet avanserte sykdomstilfeller eller at behandlingen som gis ikke tilbys av lokalsykehuset pasienten tilhører. Avdelingen har kun lokalsykehus-funksjon for pasienter tilhørende OUS.

Avdelingen har i dag ansatt overleger, LIS-leger, sykepleiere, hjelpepleiere og helsesekretærer som sammen sørger for den daglige driften. Overlegene har arbeidsoppgaver på posten, på poliklinikkene for kjemo- og stråleterapi og «vanlig» poliklinikk med oppfølging av pasienten under og etter endt behandling. LIS-legene ruller mellom ulike avdelinger på Avdeling for kreftbehandling ved OUS, og arbeider ved avdelingen kun i kortere perioder (måneder). Når LIS-legene arbeider ved avdelingen ruller de mellom post og avdelingene for poliklinisk stråle- og cytostatikabehandling. Sykepleiere og hjelpepleiere jobber kun ved avdelingen. Dette betyr at ingen av legene som er ansatt ved avdelingen kun arbeider på posten, men ruller mellom ulike avdelinger på sykehuset. Dette medfører at ikke nødvendigvis er den samme legen som følger de inneliggende pasientene fra de legges inn til de skrives ut. Som følge av denne praksisen kan arbeidsoppgaver falle mellom to stoler i en travel klinisk hverdag, og dermed ikke utføres. Slike oppgaver kan inkludere presisering av kritiske opplysninger i epikrisen, som at pasienten *ikke* skal ha aminoglykosider under behandlingsforløpet med cytostatika, informasjon til pasienten direkte om at vedkommende ikke skal ha aminoglykosider og at vedkommende bør si ifra om dette ved en eventuell innleggelse i sykehus mellom behandlingene, for å nevne to eksempler. Et annet poeng som bør poengteres er den stadige rulleringen av LIS-leger. Rutinene på de ulike onkologiske avdelingene varierer, og det er absolutt nødvendig med tilstrekkelig opplæring av de nye LIS-legene når de starter på posten. Dersom dette av ulike årsaker ikke skjer, vil ikke LIS-legen læres opp i avdelingens rutiner.

Forbedringspotensiale

Hverdagen på en onkologisk avdeling er travel. Dette kan være en medvirkende faktor til at arbeidsoppgaver glemmes av overleger og at opplæringen av LIS-leger blir mangelfull. Her er det åpenbart potensiale for forbedring, men å iverksette tiltak for å endre på denne praksisen som en del av et studentprosjekt anses som usannsynlig å gjennomføre med suksess.

Det er derfor nødvendig å se på dagens rutiner i avdelingen knyttet til pasienter som får behandling med cisplatin for å vurdere muligheten for forbedring her. Alle pasienter som legges inn ved Lymfomavdelingen tas imot av en LIS- eller overlege som deretter forskriver cytostatika-behandling dersom det er indikasjon for dette. Videre gis cytostatikabehandlingen

av sykepleiere. Før avreise er dagens rutine at pasienter skal motta et dokument, «*Pasientinformasjon / foreløpig epikrise*». I dette dokumentet skal det fremkomme hvilken behandling pasienten har fått (type medikament, dosering og administrasjon), om det har vært komplikasjoner under behandlingen, videre plan for oppfølging og «råd til pasienten». Under sistnevnte inngår informasjon om når pasienten skal oppsøke lege/sykehus ved feber. Det er også under dette avsnittet det skal bemerkes om det er spesielle hensyn som skal tas dersom pasienten legges inn ved et annet sykehus mellom cytostatikabehandlingene. Skrivet gis i enkelte tilfeller til pasienten av legen som samtidig informerer muntlig om innholdet, i andre tilfeller gis det av sykepleier eller hjelpepleier. Pasienten rådes til å ta med dette arket ved enhver legekontakt mellom innleggelsene på Radiumhospitalet. Dagens praksis har i så måte rutiner for at en skal unngå å gi aminoglykosider til pasienter som behandles med cisplatin. Likevel skjer dette. Årsaken er sammensatt.

For det første er det ingen etablert mal i DIPS for «*Pasientinformasjon / foreløpig epikrise*», og hver lege har sin versjon. Variasjonen mellom de ulike legene er liten, og det er i all hovedsak snakk om ulik font og formulering. Det er imidlertid ingen som har et spesielt punkt i sin utgangs-mal som omhandler eventuell bruk av aminoglykosider. Dette må fylles inn i hvert enkelt tilfelle, der det er aktuelt. At man aktivt må huske på dette og fylle det inn, kan medvirke til at denne informasjonen ikke kommer med der det er aktuelt. Et mulig tiltak til forbedring vil være å utarbeide en felles mal for «*Pasientinformasjon / foreløpig epikrise*» som lagres i DIPS og er felles for samtlige leger som skriver ut pasienter. I denne malen bør det lages et eget punkt som omhandler bruk av aminoglykosider. En kan se for seg to alternativer: A) at det er et standardavsnitt som informerer om at pasienten ikke skal ha aminoglykosider ettersom vedkommende behandles med nyretoksis cytostatika, og at dette avsnittet må fjernes dersom dette ikke er tilfelle, eller B) at man setter inn en tabell der legen skal krysse av for om 1) pasienten har fått nyretoksis cytostatika og 2) om vedkommende kan få aminoglykosider. Dette tiltaket anses som relevant da det vil sikre at pasienten mottar informasjon skriftlig om at vedkommende ikke skal ha aminoglykosider. En felles mal for «*Pasientinformasjon / foreløpig epikrise*» vil være enkel å utarbeide og lagre i DIPS. Dette vil ikke kreve mer arbeid av legene enn de har i dag, og de vil minnes på å ta stilling til om pasienten kan eller ikke kan få aminoglykosider. Eventuell motstand vil kunne være at hver lege må gi slipp på sin personlige mal. Dette kan løses ved at man i et morgenmøte går igjennom hva som skal med og hva som kan sløyfes. Ettersom variasjonene mellom de ulike malene er liten, anses det som sannsynlig at legene kan enes som dette. Utarbeides en felles

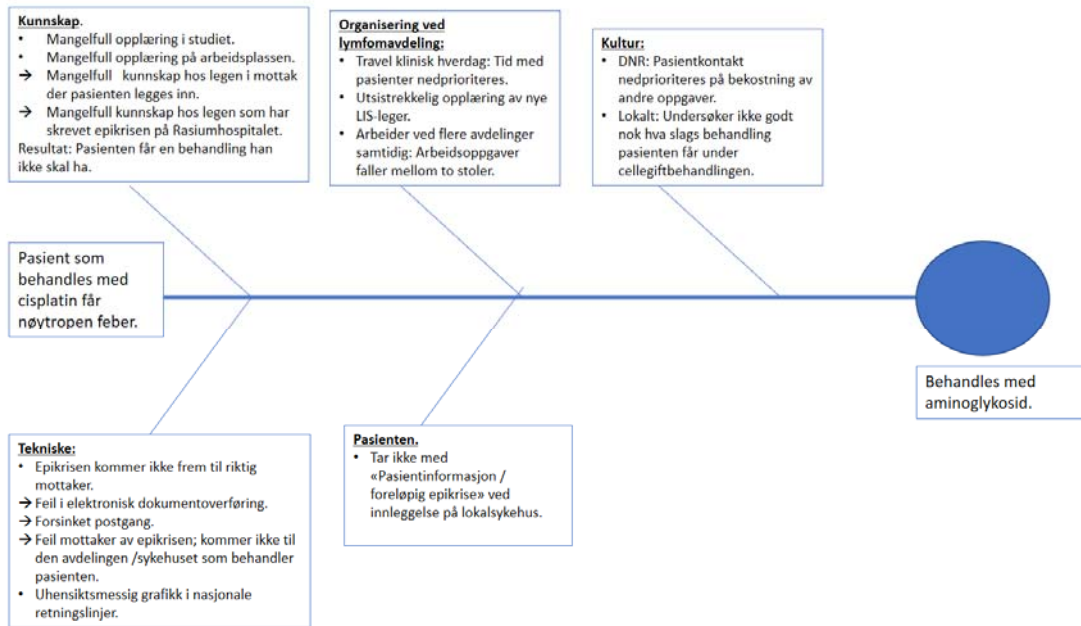
mal, bør en sørge for at den kritiske informasjonen står øverst på siden, helst i uthevet, slik at dette fanger oppmerksomheten til dem som leser dokumentet i ettertid.

Dersom en enes som en felles mal for «*Pasientinformasjon / foreløpig epikrise*» og denne utfylles korrekt, har pasienten fått informasjonen skriftlig. Dagens rutiner knyttet til om denne overleveres personlig til pasienten av legen selv, eller bare gis av en sykepleier varier. Et mulig forbedringstiltak vil være å etablere en rutine der legen som skriver ut pasienten har ansvar for å gå inn til vedkommende og levere skrevet, samtidig som pasienten informeres muntlig. På den måten sikrer man at informasjonen når pasienten – gir en det skriftlig, er det ingen garanti for at pasienten leser dette. Et slikt tiltak vil kreve at legene setter av tid til å snakke med pasientene. Dette burde i utgangspunktet ikke by på problemer, men i en travel klinisk hverdag kan man se for seg at en ny arbeidsoppgave ikke tas god imot.

Når pasienter skrives ut, skal det sendes en epikrise til fastlege og lokalsykehus der dette er relevant. Ved Lymfomavdelingen er rutinen at denne skal skrives og sendes ut samme dag, og senest dagen etter, at pasienten er skrevet ut. Slik sikrer man rask informasjonsflyt mellom ulike behandlingsinstanser. Etter å ha observert avdelingen er inntrykket at denne rutinen i stor grad følges av samtlige leger.

Tar en for seg utformingen av epikrisen, varier denne fra lege til lege. Det anses ikke som hensiktsmessig å innføre en form for standardepikrise, da dette kan medføre flere uheldige konsekvenser uten at det vil bli gått videre inn på dette i denne oppgaven. Det vil imidlertid være aktuelt å innføre en rutiner for at alle skriver et avsnitt som omhandler kritisk informasjon, der i blant at pasienten ikke skal ha aminoglykosider. Videre vil det være ønskelig at dette avsnittet legges helt øverst i epikrisen, slik at man sikrer at dette blir lest. Står det nederst med liten skrift, kan man forvente at andelen som legger merke til informasjonen er lavere.

Fiskebeinsdiagram



Flytskjema for pasientforløp



Kvalitetsindikatorer

Kvalitetsindikatorer

Strukturindikatorer	<ul style="list-style-type: none">- Antall behandlende leger på hver pasient.
Prosessindikatorer	<ul style="list-style-type: none">- Antall epikriser med “kritisk informasjon”-rubrikk fylt ut.- Antall pasienter under cisplatinbehandling som får skriftlig informasjon utlevert.- Antall pasienter som får muntlig informasjon om nøytropen feber og antibiotika.- Antall pasienter som får epikrisen i hånden ved utskrivelse.
Resultatindikatorer	<ul style="list-style-type: none">- Gjennomgang av epikriser fra lokalsykehus før og etter intervensjon med opptelling av antibiotikavalg.- Gjennomgang av kreatininverdier hos pasienter som har fått ulike antibiotika under cisplatinverdier

For å sørge for at intervensjonen virkelig hever kvaliteten i helsearbeidet er det nødvendig benytte seg av kvalitetsindikatorer. En kvalitetsindikator er indirekte hjelpemiddel for å måle kvaliteten i feltet vi undersøker. Det er tre hovedtyper kvalitetsindikatorer:

Strukturindikatorer, prosessindikatorer og resultatindikatorer. Strukturindikatorer sier noe om overordnede forhold på et sykehus. De beskriver hva slags forutsetninger og ressurser helseinstitusjonen har for å gjøre sitt arbeid. F. Eks: helsepersonalets utdanning, bemanning, utstyr og fasiliteter. Prosessindikatorer måler i hvilken grad ulike bestanddeler av et pasientforløp blir gjennomført. Et eksempel på dette vil være hvorvidt retningslinjer blir fulgt i behandlingen av en bestemt sykdom. Resultatindikatorer forteller oss om hva utfallet av behandlingen er. Dette kan være bedring av lab-verdier, økt livskvalitet hos pasienten eller som hardeste endepunkt: mortalitet.

I dette kvalitetsforbedringsarbeidet har vi tatt for oss mikrosystemet de har på lymfomavdelingen på Radiumhospitalet. For å begrense intervensjonens omfang har vi

mindre fokus på strukturindikatorer enn de andre kvalitetsindikatorene

Strukturindikatorer

En sentral del av å organisere et kvalitetsforbedringsprosjekt er å nå frem til alle de ansatte i organisasjonen. Derfor vil det være relevant å ha oversikt over antallet leger som jobber med hver enkelt pasient. Vi vil undersøke om flere overleger og LIS-leger som behandler samme pasient kan ha innvirkning på den videre prosessen.

Prosessindikatorer

For å monitorere intervensjonen underveis foreslår vi flere prosessindikatorer. Alle disse vil være med på å si noe om etterlevelsen av tiltakene vi foreslår. Den første er prosessindikatoren vil være å telle antall epikriser fra lymfomavdelingen med rubrikken ”kritisk informasjon” fylt ut. Dernest, antall pasienter under cisplatinbehandling som får utdelt skriftlig informasjon. Den tredje vil være hvor mange pasienter som får muntlig informasjon. En fjerde kvalitetsindikator er hvorvidt pasienten får epikrisen i hånden.

De to første prosessindikatorene egner seg godt til å lage tidsserier av. Epikriser med ”kritisk informasjon”-rubrikken fylt ut bør la seg enkelt telle ved at en sekretær går gjennom epikrisene ved jevne mellomrom. Informasjonsskriv deles ut systematisk fra en liste, og kan telles i etterkant for å se hvor mange pasienter som har fått informasjon. Den siste indikatoren ser på hvor mange pasienter som får epikrisen ”i hånden”. Her foreslår vi å lage diagrammer over når dato godkjenning av epikrisen som indirekte mål.

Resultatindikatorer

For å måle hvor vellykket intervensjonen vår har vært har vi valgt å gjennomgå epikriser før og etter intervensjonen, med et tremåneders intervall. Antallet pasienter på cisplatinbehandling som har gjennomgått nøytropen feber telles opp. Deretter vil vi se på hvor mange av disse som har fått aminoglykosider i behandlingsforløpet. Hovedsvakheten med denne strategien er at den er avhengig av at lokalsykehus som får nøytropene pasienter sender epikrise til lymfomavdelingen ved radiumhospitalet. Et annen relevant resultatindikator er direkte måling av kreatininverdier før og etter intervensjon. En slik intervensjon vil sannsynligvis kreve et mye lengre oppfølgingsintervall, og bevege intervensjonen inn i et forskningsprosjekt.

Om valg av kvalitetsindikatorer

I forbedringsprosjektet har arbeidsgruppen valgt ut kvalitetsindikatorer som er relevante, valide, målbare og mulig å påvirke gjennom arbeidet. Allikevel er det noen utfordringer knyttet til noen av dem. Mye av arbeidet med kvalitetsindikatorer vil måtte gjennomføres av en sekretær, og forventes å være noe ressurskrevende. Hvorvidt dette kan ha negative effekter eller stjeler utforholdsmessig mye ressursene håper vi å kunne oppdage gjennom tilbakemeldinger på prosessen underveis. Resultatindikatoren som tar sikte på å måle kreatininverdier vil ha noe usikkerhet knyttet til det statistiske materialet. Dog er det ikke nødvendig å undersøke kreatinin, såfremt man benytter den andre foreslåtte resultatindikatoren.

Gjennomføring av prosjektet

Prosjektgruppe

For praktisk gjennomføring av prosjektet vil det være behov for en gruppe som er ansvarlige for ledelsen og gjennomføringen av prosjektet. Prosjektgruppen/styringsgruppen består av en overlege, en LIS-2, en sykepleier og en representant fra styret. Representanten fra styret kan være avdelingssykepleier, avdelingsoverlege eller seksjonsleder. Vi ser for oss at LIS er leder for prosjektgruppen. En liten gruppe vil lette det praktiske arbeidet, det vil kunne være lettere å avtale møter og følge opp prosjektet.

For at prosjektet skal være gjennomførbart må ledelsen godkjenne prosjektet. Det er nødvendig at avdelingsoverlege og avdelingssykepleier bidrar i prosjektet, og som nevnt over at man har en representant fra ledelsen med i prosjektgruppen. Hvor stor rolle de skal ha, kan diskuteres. Det vesentlige er at man har støtte fra øvre hold.

Strukturering av prosjektet

PDSA/PUKK metoden er en fin måte å organisere prosjektet på (6).

Forberede (tid - 2 uker)

Vi har tatt utgangspunkt i problemet med at flere pasienter med nøyotropen feber får behandling med aminoglykosider, et medikament som er nyretoksisk, på tross av at de nylig har gjennomgått behandling med nyretoksisk cytostatika (for eksempel cisplatin).

Problemstillingen er et resultat av at det ble observert flere tilfeller av dette ved en onkologisk avdeling på Radiumhospitalet.

Planlegge (tid - 1 mnd):

Lage mål:

- Redusere antall pasienter som utskrives fra Radiumhospitalet, som senere får nøytropen feber og blir gitt aminoglykosid på lokalsykehus.
- Sikre at det i større grad gis informasjon til pasientene og i epikrisene om at pasienten ikke skal få nyretoksiske medikamenter ved bruk av nyretoksisk cytostatika.

Prosjektgruppen gjør en statusundersøkelse:

- Gjennomgang av epikriser (fra lokalsykehus) på avdelingen en mnd før man setter i gang tiltak
- I tillegg bør det kartlegges hvordan informasjon om at pasienten ikke skal ha aminoglykosid formidles – står det i epikrisene? Får alle med seg skriv hjem? Formidles informasjonen fra legen muntlig?
- Sendes alle epikrisene til lokalsykehuset pasienten tilhører?
- Gis informasjonen muntlig av behandlende lege – eller av sykepleier?

Finne/utvikle forbedringstiltak

Utheve i epikrisene

- Implementere i epikrisen (avdelingsfraser) et standardavsnitt som informerer om at pasienten ikke skal ha aminoglykosider ettersom pasienten er under behandling med cisplatin.
- Snakke med legene på avdelingen og oppmuntre til å bruke avdelingens egne maler.

Pasientinformasjonsskriv og rutine for muntlig informasjon

- Implementere standardskriv for pasientinformasjon som sendes med alle pasientene, for alle som får cisplatinholdig behandling
- Inkludere sykepleierne. Rent praktisk kan dette gjøres på et felles informasjonsmøte sammen med legene på avdelingen.

Utføre (tid: 1 mnd)

- Morgenmøte med informasjon om prosjektene og tiltakene.
- Instruere legene i å benytte epikrisemalen som er utarbeidet for avdelingen, samt å legge teksten til i sine egne private epikrisemaler. Dette kan foregå ved å henge opp lapper på legekontorene, sende ut en mail en gang per uke, morgenmøte. Et annet alternativ

er å utnevne en sykepleieransvarlig.

- Minne på at epikrisene skal sendes til pasientens lokalsykehus. Her er det nødvendig å alliere seg med sekretær.

Evalulere (etter 3 mnd)

Vi må evaluere på bakgrunn av indikatorene vi har valgt ut;

Resultatindikator

- Gjennomgang av epikriser (fra lokalsykehus) på lymfomavdelingen en måned før tiltak antall som får aminoglykosid under cisplatinbehandling.
- Ny gjennomgang en måned etter tiltaket.

Prosessindikator

- Antall epikriser som er sendt ut og har fått skrevet ”kritisk informasjon” øverst i epikrisen.
- Antall pasientinformasjonsskjemaer som har inneholdt ”kritisk informasjon”.
- Antall pasienter som er blitt muntlig informert av en lege. Dette kan gjøres ved å levere ut et spørreskjema til pasientene før og etter prosjektet er gjennomført, hvor man spør om de fikk muntlig informasjon om behandlingen de har fått, og hvilke medikamenter som skal unngås skulle de få feber med behov for antibiotikabehandling.

Motstand

Som ved alle prosjekter, er det naturlig å tenke seg at man vil møte motstand underveis. Dette kan for eksempel være at ledelsen ikke ønsker å involvere seg i prosjektet. Her tenker vi at det er essensielt å prøve å forstå bakgrunnen for motstanden. Årsakene til dette kan være på grunn av manglende kapasitet eller lite ønske om merarbeid. Det vil være viktig å ha en god dialog og informere grundig om hva prosjektet innebærer, hva avdelingen har å tjene på det og hva involvering fra ledelsen vil innebære av arbeid.

Mange av legene har utviklet egne epikriser som de benytter daglig. Ved å instruere dem til å bruke standardepikriser, kan man møte motstand fordi legene må endre sine rutiner. Her kan man argumentere for pasientsikkerhet.

Implementering av tiltakene

Nasjonalt plan

- Klargjøre retningslinjer.
- Sende ut informasjonsskriv til aktuelle avdelinger.

Lokalt

- Opplæring: foredrag, informasjonsplakater.
- Oppdatere lokale retningslinjer. Ved kreftbehandling og nøytropen feber – sjekk hvilken type cellegift pasienten bruker.
- Rutine på å forhøre pasienter om dette. Innføre skjema for pasienter med nøytropen feber (sjekklister).

Behandelende institusjon

- Klargjøres i epikrisen.
- Pasientinformasjonsskriv og rutine for muntlig informasjon.

Diskusjon og konklusjon

Viktigheten av problemet

Nøytropen feber er den vanligste akutte komplikasjonen under pågående kjemoterapi, og oppstår i apasifasen når flertallet av pasienter er hjemme, hvilket betyr at pasienten oppsøker sitt lokalsykehus som ofte ikke er instansen som er ansvarlig for kreftbehandlingen.

Nøytropen feber skal etter dagens retningslinjer behandles umiddelbart med antibiotika etter standardregime med penicillin og gentamicin, men som omtalt tidligere skal gentamicin ikke gis til pasienter som får nyretoksisk behandling, som for eksempel cisplatin. Som det er illustrert i oppgaven, ser man imidlertid at det forekommer tilfeller der pasienter som får behandling med cisplatin får aminoglykosider ved nøytropen feber. Da risikerer man å forverre pasientens nyrefunksjon ytterligere, hvilket både kan gi akutt nyresvikt, få konsekvenser for videre behandling med kjemoterapi og langtids effekter i form av utvikling av kronisk nyresvikt, noe som illustrerer viktigheten av problemet tatt opp i denne oppgaven. Det skal imidlertid bemerkes at det i fagmiljøet er en pågående diskusjon om omfanget av nyretoksisiteten etter en engangsdose med aminoglykosider, men at det er en uønsket hendelse er det enighet om. Disse uønskede hendelsene kan forebygges gjennom enkle tiltak og spare pasienten for ytterligere nyreskade, slik oppgaven illustrerer.

Bør prosjektet gjennomføres?

Ettersom det er observert flere tilfeller med feilbehandling av pasienter med nøytrophen feber er det allerede indikasjon for at en bør utforske i hvor stor grad dette skjer. Konsekvensene av feilbehandlingen kan være irreversibel nyresvikt. Dersom en trekker inn aspekter som livskvalitet vil definitivt viktigheten av å gi riktig behandling for enkeltpasienter være enorm.

Før en bestemmer seg for å gjennomføre et slikt prosjekt bør en vurdere flere momenter.

Kostnad/nytte? Vil det være nok tid til å fange opp et representativt antall pasienter som får nøytrophen feber etter cisplatinbehandling? Vil omfanget av tilleggsarbeid med gjennomgåing av epikriser og spørreskjemaer til pasienter gå utover annen verdifull legevirksomhet? Om et slikt prosjekt skal gjennomføres kan diskuteres og argumenteres for og i mot. En ide er at man i første omgang kan gjøre lymfomavdelingen og akuttmottaket på lokale sykehus oppmerksomme på pasientgruppen. Små tiltak kan gjøre enorme forskjeller. Dersom en likevel velger å gjennomføre et slikt forbedringsprosjekt vil en likevel få en bedre forståelse av problemet og dermed innsikt i om man bør gjennomføre prosjektet eventuelt et tilsvarende prosjekt over en lenger periode. Prosjektet kan bidra til å belyse viktigheten eller avkrefte spørsmålet om man bør prioritere et økt resursbruk på pasientgruppen.

Videreførende tanker

Dersom man skulle gjennomført prosjektet, har vi som nevnt noen tanker om hvordan tiltak kan videreføres, og implementeres i daglig praksis. Vi ser for oss at en viktig forutsetning for endring av dagens praksis er at det i større grad presiseres i nasjonale retningslinjer at det ikke skal gis aminoglykosider til pasienter som har fått cisplatin behandling. Det kan også være aktuelt å sende ut informasjon til sykehus (kanskje særlig til lokalsykehus, som ofte behandler disse pasientene).

Utfordringene vil være å faktisk få gjennomført disse tiltakene. Når pasienter som blir behandlet med cisplatin får aminoglykosider, er det nærliggende å tenke at dette skyldes at behandlende institusjon ikke alltid er klar over at pasienten er behandlet med cisplatin. I tillegg kan det nevnes at det er gruppens inntrykk at mange klinikere strides om hvorvidt det faktisk er sterkt nyretoksisk å gi en enkeltdose aminoglykosid til pasienter som er utsatt for nyreskade (men hvorvidt dette er en årsak til at pasientene får aminoglykosid spekulerer vi ikke i i denne oppgaven). Det er viktig at pasientene selv er klar over at de skal unngå nyretoksiske midler, og et av tiltakene vi har foreslått er å gi hver pasient et skjema med

hvilke midler de skal unngå ved feber. Slik kan pasientene selv informerer om dette ved eventuelle innleggelser.

Litteraturliste

1. legemiddelhåndbok N. L2.1.5.1 Cisplatin: Foreningen for utgivelse av Norsk legemiddelhåndbok; 2015 [updated 29.03.2017. Available from: <http://legemiddelhandboka.no/Legemidler/40697/?ids=40698#i40698>.
2. legemiddelhåndbok N. L1.2.9 Aminoglykosider: Foreningen for utgivelse av Norsk legemiddelhåndbok; 2016 [Available from: <http://legemiddelhandboka.no/Legemidler/29538/?ids=29539#i29539>.
3. Didier Portilla MMS, MDMelissa L Shannon, MDRichard T Penson, MD, MRCP. Cisplatin nephrotoxicity: Uptodate.com; [updated Dec 15, 2016. Available from: https://www.uptodate.com/contents/cisplatin-nephrotoxicity?source=search_result&search=Aminoglycoside%20cisplatin&selectedTitle=1~150.
4. Brian S Decker M, PharmDBruce A Molitoris, MD. Manifestations of and risk factors for aminoglycoside nephrotoxicity 2017 [updated Jun 23, 2017. Available from: https://www.uptodate.com/contents/manifestations-of-and-risk-factors-for-aminoglycoside-nephrotoxicity?source=search_result&search=aminoglycoside%20nephrotoxicity&selectedTitle=1~43.
5. Helsedirektoratet. Antibiotika i sykehus - Nasjonal faglig retningslinje for bruk av antibiotika i sykehus [Guidelines]. Helsedirektoratet; 2017 [updated June 2017. 2013; Des 2016:[Available from: <https://helsedirektoratet.no/retningslinjer/antibiotika-i-sykehus>.
6. Helsebibliotket. Modell for kvalitetsforbedring. Folkehelseinstituttet; 2015. (Updated August 20. 2015). Available from: <http://www.helsebiblioteket.no/kvalitetsforbedring/metoder-og-verktoy/modell-for-kvalitetsforbedring>