

Fokusrapport

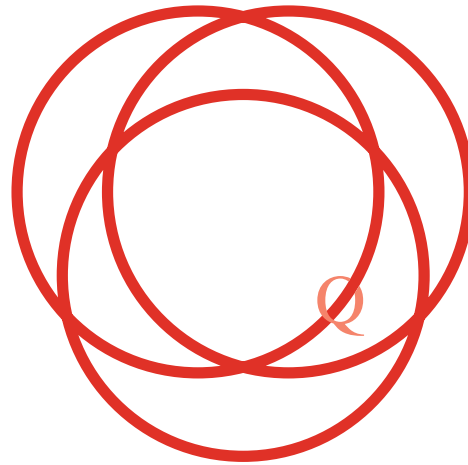
**Läkemedelsbiverkningar
som orsak till
inläggning på sjukhus**

Stockholms läns landsting

2005

Medicinskt
programarbete





Fokusrapport

Läkemedelsbiverkningar som orsak till inläggning på sjukhus

Rapporten är framtagen av

Ulf Bergman
Johanna Ulfvarson
Christer von Bahr

ISBN 91-85209-41-57

Om det medicinska programarbetet i SLL

Det medicinska programarbetet (MPA) i Stockholms läns landsting är till för att vårdgivare, beställare och patienter skall mötas för att forma en god och jämlik vård för länets 1,9 miljoner invånare.

Kunskapen om den goda vården skall vara gemensam, tillgänglig och genomlysbar och bilda grund för bättre beslut i vården.

Arbetet drivs inom FORUM, Medicin och Omvårdnadsavdelningen. Sakkunniga från produktion och beställare deltar i arbetet. Patientföreträdarna har också en viktig roll i arbetet och medverkar i de olika grupperna. Stockholms Medicinska Råd och 17 Programråd har skapats för att driva arbetet. Ett flertal årsrapporter, regionala vårdprogram, fokusrapporter och rapporter om förbättringsarbeten har redan publicerats och arbetet med nya rapporter fortskrider kontinuerligt.

Syftet med fokusrapporterna är att lyfta fram och belysa angelägna områden, att beskriva dagsläget och diskutera och föreslå möjliga lösningar.

Rapporterna från MPA skall vara en bas för dialog mellan beställare och producenter om den medicinska kvaliteten i vården och kommer att utgöra en grund för beställarorganisationens styrning och uppföljning av vården.

Programarbetet har samlat ett stort nätverk av sakkunniga och har lagt grunden till en gemensam arena för vårdens parter.

Förord

Läkemedelsterapi utgör en av sjukvårdens vanligaste behandlingar. Rätt använt kan läkemedel bota, lindra och förebygga många sjukdomar och symptom. Läkemedelsterapi kan vara förenad med risker om användningen inte överensstämmer med den enskilda patientens förutsättningar. Den medicinska utvecklingen har inneburit att allt fler sjukdomar är behandlingsbara och att nya potenta läkemedel tagits fram. Läkemedelsanvändningen har ökat under senaste decenniet och idag använder en äldre person i genomsnitt fem läkemedel. Boende på sjukhem använder i genomsnitt tio läkemedel.

Den omfattande läkemedelsanvändningen är en av orsakerna till problem relaterade till läkemedelsterapi, så kallade läkemedelsrelaterade problem (LRP), och flera studier pekar på att felaktig läkemedelsanvändning är orsaken till 10–15 % av inläggningar på sjukhus. Läkemedelsbiverkningar kan orsaka dödsfall, samt höga kostnader inom hälso- och sjukvården. Riskfaktorer för läkemedelsorsakade inläggningar på sjukhus som återkommer är framförallt åldersrelaterade funktionsnedsättningar (speciellt njurfunktion) och flera samtidigt sjukdomar som ger ökad risk för polyfarmaci och interaktioner.

Syfte och mål

Syftet med rapporten är att uppdatera och sammanfatta orsakerna till att patienter läggs in akut på sjukhus på grund av läkemedelsbiverkningar. Vi försöker också identifiera brister i läkemedelsanvändningen och föreslå lämpliga åtgärder till förbättringar.

Målgruppen för rapporten är beställare av vård och omsorg i särskilt boende (läkarinsatser från landstinget och hälso- och sjukvård i övrigt från kommunerna), ansvariga beställare av hälso- och sjukvård i ordinärt boende (landstingets primärvård), ansvariga chefer inom primärvård, på sjukhus och på äldreboenden samt politiker i landsting och kommun.

Rapporten syftar också till att kunna vara en källa för kvalitetsförbättrande åtgärder för alla de läkare och sjuksköterskor som arbetar med läkemedel.

Underlag för rapporten

Rapporten baseras på uppgifter från:

- Studier av läkemedelsorsakade biverkningsinläggningar på Södersjukhuset och Karolinska Universitetssjukhuset, Huddinge
- Erfarenheter från Landstingets och Läkemedelsverkets Regionala Biverkningsenhet i Stockholm
- Implementeringen av Medicinska Kvalitetsrådets "kvalitetsindikatorer för läkemedelsförskrivning och -hantering", Svensk Medicin No 66, 1999
- Utredningen om Läkemedelsbiverkningar. (Sjöqvist F) Läkemedelsverket, November 2003
- Äldres läkemedel, Fokusrapport, Medicinskat programarbete SLL 2005
- Interaktion mellan läkemedel, (Sjöqvist F) 1694-1778, FASS 2003
- Kloka Listan 2005
- Litteraturgenomgång

Rapporten är framtagen av:

Ulf Bergman, Adj professor, överläkare i klinisk farmakologi, Karolinska Institutet, Karolinska Universitetssjukhuset, Huddinge, Stockholm

Johanna Ulfvarson, Med dr, leg sjuksköterska, Karolinska Institutet, Södersjukhuset, Stockholm

Christer von Bahr, Adj professor, överläkare i klinisk farmakologi, Karolinska Institutet, Södersjukhuset, Stockholm

Förankringsarbete

Rapporten är framtagen inom ramen för det Medicinska programarbetet i Stockholms läns landsting på uppdrag av Programrådet för Akut omhändertagande, där rapporten även har förankrats.

Rapporten har granskats av: DHR - Stockholms läns distrikt och av Sveriges Pensionärsförbund, SPF, Stockholmsdistriktet.

Synpunkter har lämnats av LÄKSAK-Läkemedelssakkunniga, som är sakkunniga i läkemedelsfrågor inom Stockholms läns landsting som rekommenderar läkemedel och är ett policyorgan i medicinska läkemedelsfrågor. Rapporten har godkänts i Stockholms Medicinska Råd

Stockholm, oktober 2005

Kaj Lindvall
Ordförande
Stockholms medicinska råd

Gunnar Öhlen
Medicinskt råd, ordförande
Programområde
Akut omhändertagande

Innehåll

Förord	3
Innehåll	7
Sammanfattning.....	9
Inledning.....	11
Fallbeskrivningar	13
Muskelbiverkningar av blodfettsänkande läkemedel (statiner).....	13
Mjölksyra (laktat) acidosis av metformin	14
Blödningar orsakade av warfarin	16
Biverkningar av smärtstillande NSAID/COX 2 läkemedel.....	18
NSAID/COX 2 kan också utlösa hjärtsvikt.....	20
Digitalisförgiftning - överdosering av digoxin.....	21
Diskussion	23
Sjukhusinläggning på grund av biverkningar.....	23
Läkemedelsrelaterade problem.....	24
Riskfaktorer för läkemedelsorsakade inläggningar	26
Polyfarmakoterapi och interaktioner	28
Går det att undvika biverkningar?.....	28
Gemensam läkemedelslista och beslutsstöd hjälper till att undvika problem.....	31
Klinisk farmakologi kan ge konsultativ hjälp	33
Kvalitetsindikatorer och kvalitetsbokslut	35
Kostnader för LRP och läkemedelsbiverkningar.....	37
A och O: Uppföljning krävs	39
Framtiden.....	41
Referenser.....	43

Historik om läkemedelsbiverkningar

Det moderna biverkningsarbetet har sin bakgrund i thalidomid-katastrofen som upptäcktes 1961 (McBride, 1961). Man blev sedermera uppmärksam på att de kliniska prövningar som föregår registreringen av ett nytt läkemedel, vilka sällan inkluderar mer än ett tusental patienter, inte kan upptäcka sällsynta men allvarliga biverkningar. Vanliga och allvarliga biverkningar upptäcks dock och gör i vissa fall att medlet aldrig registreras. Vissa grupper av patienter inkluderas inte i de kliniska prövningarna trots att de efter registreringen kan bli föremål för behandling, t ex äldre, multisjuka, barn och gravida. Vid registreringstillfället finns de biverkningar som uppträtt i de kliniska prövningarna listade i informationstexten för preparatet i FASS under rubriken **Biverkningar** som **Mycket vanliga**, **Vanliga** eller **Mindre vanliga** medan **Sällsynta biverkningar** som regel då är okända. De biverkningar som är kända vid registreringstillfället är som regel exempel på en för stark farmakologisk effekt (typ A). De farmakologiska egenskaperna övergår då till att bli biverkningar, t ex en fallolycka p g a ett blodtrycksänkande läkemedel eller en blödning p g a ett blodförtunnande medel. Det rör sig om kända och förväntade effekter om patienten får en för hög dos i förhållande till sin förmåga att göra sig av med läkemedlet (via njurarna och/eller via nedbrytning i levern).

För att upptäcka nya okända biverkningar bland nyregistrerade läkemedel (typ B) har man internationellt infört system med rapportering av misstänka läkemedelsbiverkningar. I Sverige infördes detta 1965, och från 1975 blev denna rapportering obligatorisk och gäller numera all sjukvårdspersonal med rätt att förskriva läkemedel. Läkemedelsverket är den myndighet som ansvarar för att säkra och ändamålsenliga läkemedel finns på marknaden och därmed också biverkningsrapporteringen. För att öka uppmärksamheten och tidigare upptäcka nya biverkningar bildades regionala biverkningsenheter vid de kliniskt farmakologiska avdelningarna. Från 1994 har Stockholm en Regional Biverkningsenhet förlagd till klinisk farmakologi som i dagsläget årligen får in närmare 1000 rapporter över misstänkta biverkningar för nya läkemedel och för gamla läkemedel även allvarliga biverkningar. Dessa rapporter kvalitetssäkras och sambandsbedöms på uppdrag av Läkemedelsverket.

De typ B biverkningar som för nya läkemedel då kan förekomma är oftast oförutsägbara och ej dosberoende, t ex överkänslighetsreaktioner, ofta sällsynta, men om de är allvarliga kan de också orsaka att läkemedlet dras in från marknaden. Dessa biverkningar är av större intresse/angelägenhet för kontrollmyndigheter och tillverkare. Uppmärksamheten och satsningarna på biverkningar har därför fokuserat på att genom biverkningsrapporteringen upptäcka nya biverkningar bland nyregistrerade läkemedel (fr a typ B). På grund av sin vanlighet är emellertid typ A-biverkningarna viktiga både ur patientens och samhällets synpunkt.

Sammanfattning

Läkemedelsterapi utgör en av sjukvårdens vanligaste behandlingar. Rätt använt kan läkemedel bota, lindra och förebygga många sjukdomar och symtom. Läkemedelsterapi kan också vara förenad med risker om användningen inte överensstämmer med det dokumenterade användningsområdet och den enskilda patientens förutsättningar. Alla läkemedel kan ha effekter utöver de avsedda. Dessa effekter kan vara positiva men är vanligen negativa. De täcker en skala från obetydliga subjektiva obehag (som kan leda till att patienten inte fullföljer behandlingen) till livshotande tillstånd (som kan leda till inläggning på sjukhus eller t o m död).

Enligt ett par amerikanska studier orsakar läkemedelsbiverkningar och andra läkemedelsrelaterade problem stora ekonomiska konsekvenser. Omsatt i sjukvården i Stockholm skulle även en konservativ beräkning motsvara årskostnader i miljardklass.

Vi har valt att illustrera problemen med ett antal fallrapporter, där patienter lagts in akut på sjukhus p g a läkemedelsbiverkningar. Fallen är exempel på en för stark farmakologisk effekt (typ A biverkningar) och nästan alla exemplen gäller gamla beprövade läkemedel som finns med i Kloka Listan.

Riskfaktorer för läkemedelsorsakade inläggningar på sjukhus som återkommer är framförallt åldersrelaterade funktionsnedsättningar (speciellt njurfunktion) och flera samtidiga sjukdomar som ger ökad risk för polyfarmaci och interaktioner. Läkemedelsbehandling med samtidig användning av två eller flera läkemedel mot samma sjukdom eller symtom, och/eller där kombinationen är onödig eller förenad med risker för biverkningar, ingår i polyfarmaci-begreppet.

Några satsningar på att förebygga vanliga biverkningar har gjorts på senare år. Stockholms läns landsting har satsat på biverkningsprevention under 2000-talet. Vid Södersjukhuset och vid Karolinska Universitetssjukhuset, Huddinge har nyligen visats att läkemedelsbiverkningar förefaller ha orsakat dubbelt så många inläggningar på sjukhus som under 70-talet. Av de studier som uppskattat möjligheterna att förebygga biverkningsinläggningarna har minst hälften bedömts som undvikbara. Få, om några, interventionsstudier

finns emellertid publicerade som också har visat att det är möjligt att förebygga i praktiken - ett metodologiskt svårt men angeläget område.

En förutsättning för att kunna erbjuda en evidensbaserad läkemedelsförskrivning är att förskrivande läkare har full tillgång till patientens aktuella och tidigare läkemedelshistoria.

Biverkningar kan dyka upp plötsligt och en behandling som nyss har varit riktig kan med ens behöva omvärderas, och det är inte alltid möjligt att förutse detta skeende. Läkemedel ska därför kontinuerligt utvärderas och omvärderas av förskrivaren, som en del i behandlingen.

En nära kontakt med patienten likväl som kunskaper om sjukdomar, symtom och biverkningar samt ansvar för läkemedelsdistribution gör sjuksköterskor till en viktig part i arbetet för att säkra läkemedelshanteringen. Behovet av en gemensam läkemedelsförteckning som en integrerad del av journalen blir ännu mer angelägen om inte en nära patient - läkarrelation kan upprätthållas. Behovet av löpande kvalitetsuppföljning och klinisk forskning kan inte nog betonas liksom insatser i grundutbildningen samt riktade fortbildningar, om en säker och evidensbaserad läkemedelsförskrivning skall kunna erbjudas landstingets patienter.

Inledning

Läkemedelsterapi utgör en av sjukvårdens vanligaste behandlingar. Rätt använt kan läkemedel bota, lindra och förebygga många sjukdomar och symptom. Läkemedelsterapi kan också vara förenad med risker om användningen inte överensstämmer med den enskilda patientens förutsättningar. I dag har vi ganska god kännedom om betydelsen av de steg som ingår i kedjan från ordination till intag av läkemedlet och till kroppens förmåga att göra sig av med läkemedlet.

Kliniska prövningar som ligger till grund för godkännande och marknadsföring av läkemedel har många begränsningar. Av praktiska och ekonomiska skäl ingår endast ett begränsat antal patienter, väldefinierade med avseende på sjukdom och behandling. Efter registreringen kan läkemedlet emellertid förskrivas till patienter med flera olika sjukdomar och andra läkemedel. Det kan ge oväntade kombinationseffekter med patientens andra sjukdomar och läkemedel. Våra äldre patienter behandlas ofta med ett tiotal läkemedel. Även om motivet för ett nytt läkemedel kan vara välbefogat kan detta utgöra en källa till nya potentiella interaktioner, både med patientens tidigare sjukdomar och med patientens övriga läkemedel. Obenägheten att sätta ut läkemedel är också ett problem och utsättning bör övervägas även vid vissa långtidsbehandlingar utan planerad avslutning (Rane 2005).

Alla läkemedel kan ha effekter utöver den avsedda. Dessa effekter kan vara positiva men är vanligen negativa. De täcker en skala från obetydliga subjektiva obehag (som kan leda till att patienten inte fullföljer behandlingen) till livshotande tillstånd (som kan leda till inläggning på sjukhus eller t o m död).

Den medicinska utvecklingen har inneburit att allt fler sjukdomar är behandlingsbara och att nya potenta läkemedel tagits fram. Läkemedelsanvändningen har ökat under senaste decenniet och i dag använder en äldre person i genomsnitt fem läkemedel (Svensk Läkemedelsstatistik 2000). Boende på sjukhem använder i genomsnitt tio läkemedel. Det naturliga åldrandet i kombination med ökad sjuklighet har medfört en ökad användning av läkemedel.

Den omfattande läkemedelsanvändningen är en av orsakerna till problem relaterade till läkemedelsterapi, s k läkemedelsrelaterade problem (LRP),

och flera studier pekar på att felaktig läkemedelsanvändning är orsaken till 10–15 % av inläggningar på sjukhus (Bergman & Wiholm 1981, Hallas et al 1990, Sarlöf o a 2001, Mjörndal et al 2002, von Euler et al 2005). Läkemedelsbiverkningar kan orsaka dödsfall, samt höga kostnader inom hälso- och sjukvården (Classen et al 1997, Hallas et al 1990, Lagnaoui et al 2000, Schneeweiss et al 2002).

Läkemedelsbiverkan

WHO definierade 1972 läkemedelsbiverkan som:

Varje skadlig och oönskad effekt av ett läkemedel som uppkommer vid doser vilka normalt ges i terapeutiskt, preventivt eller diagnostiskt syfte (World Health Organization. Technical Report 1972;498)

De vanligaste biverkningarna sammanhänger direkt med medlets farmakologiska egenskaper (typ A, eng. Augmentet = förstärkt effekt), medan andra, och oftast betydligt sällsyntare biverkningar (typ B, eng. Bizzare), beror på icke-farmakologiska mekanismer, främst immunologiska/allergiska reaktioner (Edwards & Aronson, 2000). De farmakologiska biverkningarna (typ A) är vanliga och - liksom det terapeutiska effekterna - dosberoende och som regel kända vid registreringstillfället.

Genomgång av litteratur visar att bland studier som syftar till att kartlägga biverkningsproblematiken kommer de flesta från Nordamerika (USA, Kanada) (Sears et al 2005, Budnitz et al 2005, Stuart et al 2003), tätt följt av Storbritannien (Pirmohamed et al 2004, Waller et al 2005). Skandinavien och i synnerhet Sverige står sig väl gällande publicerade arbeten (Beermann o a 1978, Bergman & Wiholm 1981a, Hallas et al 1990, 1993, Sarlöf o a 2001, Mjörndal et al 2002, von Euler et al 2005)). Dock är antalet publicerade arbeten överhuvudtaget begränsat och därmed också kunskapen på området.

I denna rapport har vi valt att beskriva ett antal typfall av farmakologiska (typ A) biverkningar från vår kliniska verklighet i Stockholm. Dessa skall ses som ett samlat utdrag för att åskådliggöra biverkningsproblematiken.

Fallbeskrivningar

Muskelbiverkningar av blodfettsänkande läkemedel (statiner)

Agda var en 80-årig kvinna med många sjukdomar (åldersdiabetes, kärlkramp, tidigare hjärtinfarkter, hjärt- och njursvikt, blodbrist) och som behandlades med ett flertal läkemedel. I samband med en ny hjärtinfarkt höjdes hennes dos av simvastatin från 10 mg till 40 mg. Sex månader senare lades hon in akut på sjukhus med svaghet och allvarliga muskelsmärter och kunde p g a detta inte gå. Hon var feberfri och hade inga tecken på hjärtsvikt. Ett blodprov visade att halten myoglobin (ett syrebindande äggviteämne i muskulaturen) var kraftigt förhöjt (över 3000 ug/L, normalt 25-54) som tecken på muskelsönderfall (rhabdomyolys). Agda dog till följd av att flera organ sviktade och det bedömdes som att 40 mg simvastatin orsakat den allvarliga muskelbiverkan (1).

Kommentarer

Generellt sett betraktas statinerna som säkra läkemedel. Användningen har dock bromsats av en del sällsynta men allvarliga biverkningar, framförallt från muskulaturen. Tyvärr har dessa muskelbiverkningar i sällsynta fall utvecklats till allvarliga och i vissa fall dödlig biverkan i form av rhabdomyolys. En statin (cerivastatin) har för några år sedan dragits in från marknaden p g a av denna biverkan. En nyligen publicerad amerikansk studie visade att rhabdomyolys var mycket sällsynt (2). Emellertid är intrycket att muskelsmärter är betydligt vanligare i klinisk praxis. Detta gäller speciellt hos äldre, där dessutom muskelbesvär i lindrig form riskerar att tolkas som symtom på allmänt åldrande (3). Den ursprungliga dokumentationen av simvastatin bygger på studier av patienter yngre än 65 år men i dag förekommer en omfattande förskrivning av statiner till patienter äldre än 65 år (4). Efter publiceringen 2002 av en stor klinisk studie med simvastatin 40 mg dagligen (5), har minst fem rapporter inkommit till Läkemedelsverkets biverkningsdatabas Swedis, om fall med muskelsmärter/rhabdomyolys där dosen simvastatin höjts från 10 eller 20 mg till 40 mg dagligen. Flera av dessa patienter var äldre än 65 år.

I det aktuella fallet har patienten behandlats med ett Kloka Listan preparat (simvastatin) i en dosering enligt den senaste stora studien på området (5). Frågan är hur relevant denna studie är för svenska multisjuka patienter i 80-årsåldern. En planerad studie i Stockholm (inlämnad ALF-ansökan) avser att närmare klarlägga detta.

Referenser

1. Eriksson M, Angelin B, Sjöberg S. Risk for fatal statin-induced rhabdomyolysis as a consequence misinterpretation of "evidence-based medicine". *J Intern Med*, 2005;257:313-4.
2. Graham DJ et al. Incidence of hospitalized Rhabdomyolysis in patients treated with lipid-lowering drugs. *JAMA* 2004;292:2585-90.
3. McGuire TM, Moses GM, Shea S, Hildebrand AM. Statin-induced musculoskeletal adverse effects – an audit of calls to the Adverse Medicine Events (AME) line. Abstract. National Prescribing Service Symposium, Brisbane July 2004.
4. Läkemedelsstatistik, www.janusinfo.se
5. Heart Protection study Collaborative Group. MRC/BHF Heart protection study of cholesterol lowering with simvastatin in 20 536 high-risk individuals: a randomised placebo-controlled trial. *Lancet* 2002;360:7-22.

Mjölksyra (laktat) acidosis av metformin

Nils var 76 år och hade flera sjukdomar och många läkemedel (furosemid, flunitrazepam, diazepam, amitryptilin) och sedan sex år åldersdiabetes som tablettbehandlades med sulfonylurea (SU)-preparatet glipizid (Mindiab) och metformin (initialt Glucophag men utbytt på apoteket till generiskt metformin) i dosen 500 mg 2+2+1 (2500 mg/dygn, maxdos 3000 mg enligt FASS). Sedan ett dygn hade han varit illamående och haft kräkningar. Han hittades omtöcknad liggande på golvet i hemmet.

Nils inkom akut till sjukhuset. Där fann man ett förmaksflimmer (EKG: FF 130/min), ett lågt systoliskt blodtryck (60 mm Hg), hypoglykemi d v s ett lågt blodsockervärde (B-glukos 1,4 mmol/L, normalt 4,0-6,0 mmol/L) och

ett kraftigt förhöjt laktatvärde (S-laktat 21 mmol/L, normalt 0,7-2,1 mmol/L) (andra labvärden: Hb ”u.a”, CRP 90, Blodgas: pH 6,83, 7,35-7,45) Njurfunktionen visade sig vara kraftigt nedsatt (S-kreatinin 903 umol/L, normalt 60-104 umol/L. Ett år tidigare var värdet normalt: S-kreatinin 89 umol/L).

Efter intensivvård i 4 timmar avled Nils. Diagnos: laktat acidosis till följd av överdosering med metformin.

Kommentarer

Denna fallrapport illustrerar en "klassisk" bild av en känd biverkan av metformin (och dess föregångare fenformin som avregistrerades i slutet på 1970-talet också på grund av laktat acidosis som biverkan, men som var betydligt vanligare med fenformin (1)). Metformin är ett gammalt läkemedel (registrerades 1965) som fick förnyad aktualitet när en stor klinisk prövning visade positiva behandlingsresultat med metformin som monoterapi, framförallt hos överviktiga åldersdiabetiker. Sedan dess har användningen i Sverige ökat drastiskt och metformin och sulfonylurea (SU) preparaten (den andra typen av blodsockersänkande tabletter) har nu ungefär hälften vardera av marknaden. I takt med den ökande användningen kom också ett ökat antal biverkningar och till dags dato finns ett 80-tal liknande fall med laktat acidosis i biverkningsdatabasen Swedis (4), varav drygt hälften gäller patienter över 70 år.

I det aktuella fallet har sannolikt patientens illamående och kräkningar resulterat i ett för lågt födointag som i sig är förenat med ökad risk för lågt blodsocker (hypoglykemi). Patienten behandlades dessutom med ett SU-preparat som kan ge hypoglykemi. Prover på akutmottagningen visade grav njursvikt. Sannolikt hade den utvecklats till följd av vätskebrist (kräkningar). Njursvikt medför försämrad utsöndring via njurarna av metformin, som ansamlas till höga nivåer. Njursvikt medför stor risk för laktat acidosis. Att patienten behandlades med både metformin och glipizid är antagligen ett uttryck för att blodsockerkontrollen sviktat och den höga metformindosen (nära maxdosen enligt FASS) är sannolikt också ett uttryck för detta. I förhållande till patientens njurfunktion var denna dos alltför hög (det normala S-kreatininvärdet ett år tidigare underskattade antagligen patientens njurfunktion, se under allmän diskussion). Vid nedsatt njurfunktion är behandling med metformin och SU-preparat förenat med stora risker. Vid kreatinin clearance eller GFR <35 ml/min bör de ersättas med insulin. När dessutom blodsockerkontrollen sviktar vid samtidig behandling med metformin och ett SU-preparat är det också dags att överväga insulinbehandling.

Referenser

1. Bergman U, Boman G, Wiholm B. Epidemiology of adverse drug reactions to phenformin and metformin. *British Medical Journal* 1978;2:464-466.
2. Odar-Cederlöf I, Wennlund A, U. Bergman U. Metformin – laktatacidosis en biverkan med dödlig utgång. Manuskript 2005.
3. FASS 2005
4. Swedis, Läkemedelsverkets biverkningsdatabas (www.mpa.se)

Blödningar orsakade av warfarin

Fall 1. Britta var en 82 årig kvinna som lades in på sjukhus med blödningar (1). Hon behandlades sedan länge med warfarin p g a hjärt-rytmrubbning (förmaksflimmer). Hon fick tramadol förskrivet mot smärtor i lederna och dessutom hade hon tagit receptfritt paracetamol (också smärtstillande). Vid inläggningen framkom att Britta tog sammanlagt 15 olika läkemedel, varav minst två (paracetamol och tramadol) är kända för att interagera med warfarin (www.janusinfo.se, interaktionsgrad C3 resp. C2)

Fall 2 Hilda var en 84 årig kvinna som lades in akut på sjukhus med bröstsmärtor och andnöd. Hilda behandlades sedan tidigare med warfarin p g a att hon haft lungemboli flera gånger. Hon hade även tidigare haft hjärtinfarkt och slaganfall (stroke). Utöver warfarin behandlades Hilda med följande läkemedel:

Isoptin, Spironolakton, Lasix, Losec, Kalium Retard. Hon hade även en blodfettsänkande statin: fluvastatin (Lescol). Hilda hade nyligen vårdats på en annan klinik. Där hade man i journalen noterat att doseringen av hennes warfarin var svår att ställa in (svängande PK-INR värden).

Vid intervju av en sjuksköterska berättade Hilda att hon besvärats av svår klåda och att hon själv trodde att det kom av Lescol (känd sällsynt biverkan). Hon fann själv en strategi för att motverka detta som nu antligen verkade fungera. I början tog hon Lescol som ordinerat, men fick sedan klåda. Då tog hon det inte alls i två veckor, men så tänkte hon att läkaren hade ordinerat det, och man läser i tidningarna att det inte är bra med högt kolesterolvärde så hon började ta det en gång i veckan. Det fungerade bra, men var kanske

för lite? Så hon började ta det var tredje dag, och nu sedan 1 vecka tillbaka tog Hilda det varannan dag.

Fluvastatin interagerar med warfarin och båda metaboliseras av enzymet CYP 2C9. Dosbehovet av warfarin minskar vid användning av fluvastatin och om inte dosen minskas medför detta ökad risk för blödning. Hildas oregelbundna intag av Lescol förklarar varför det varit svårt att ställa in den rätta dosen av warfarin.

Kommentarer

Warfarin är ett gammalt blodförtunnande läkemedel (registrerades 1957) som i tablettform används för att motverka bildningen av tromboser - blodproppar. Risken för att tromboser skall bildas ökar vid inaktivitet, och vissa sjukdomssituationer (klaffproteser i hjärtat mm). I samband med rytmrubbningar i hjärtat (förmaksflimmer) finns risken att tromboser lossnar och förs vidare av blodet (emboli). De kan då vålla allvarlig skada om de t ex når hjärna, hjärta eller lungor. För att förhindra detta används i ökande utsträckning det blodförtunnande medlet warfarin i förebyggande syfte.

Warfarins farmakologiska blodförtunnande effekt leder till blödningar vid för stark effekt, dess särklassigt vanligaste biverkan (2).

Ett problem med warfarin är att det har ett mycket snävt terapeutiskt område. Dessutom förekommer en genetisk variation i nedbrytningen (3). För att undvika blödningar men ändå ha avsedd effekt, måste dosen stämmas av med ledning av regelbundna blodprov.

Warfarin är dessutom utsatt för ett flertal interaktioner med andra läkemedel, även med receptfria läkemedel (NSAID: ibuprofen, ASA-acetylsyrapreparat, paracetamol) och naturläkemedel (Johannesört).

Med tanke på att antalet läkemedel per patient, fr a hos de äldre, har ökat stadig under de senaste decennierna, ökar också möjligheten för allvarliga interaktionsutlösta biverkningar. För warfarin kan de i sällsynta fall bestå i hjärnblödningar eller andra livshotande blödningar. Warfarin är också mest biverkningsbelastat av alla de läkemedel som finns på marknaden både avseende dödsfall och allvarliga hjärnblödningar. Trots dessa allvarliga biverkningar har hittills vinsterna i form av förebyggande av tromboser/embolier ansetts överväga riskerna för allvarliga blödningar. Med tanke på den polyfarmaci som ofta ses hos äldre måste detta behandlingsområde kontinuerligt vara föremål för omprövning. Av detta följer att en komplett uppgift om

patientens samtliga läkemedel baserat på en gemensam läkemedelslista, (se diskussionen) där receptfria och naturläkemedel också borde ingå, kan vara helt livsavgörande för patienter som är föremål för behandling med warfarin. Ett aktivt deltagande av patienten och dennes anhöriga i behandlingen har visat sig vara en faktor av betydelse för att minska risken för blödningar.

Referenser

1. von Euler M, Eliasson E, Öhlén G, Bergman U. Adverse drug reactions causing hospitalisation can be monitored from computerized medical records and thereby indicate the quality of drug utilisation. *Pharmacoepidemiol Drug Safe* 2005; published online (www.interscience.wiley.com)
2. FASS 2005
3. Lindh J, Alfredsson L, et al. Several-fold increase in risk of over-anticoagulation by CYP2C9 mutations. *Clin Pharmacol Ther*, 2005 in press.

Biverkningar av smärtstillande NSAID/COX 2 läkemedel

Fall 1. Niklas är en 30-årig man med njursvikt och pågående dialysbehandling som sökte läkare p g a. axelvärk. Han ordinerades ketoprofen tabletter i okänd dos, ett s.k. NSAID preparat med smärtstillande och antiinflammatoriska egenskaper. Magbesvär tillkom och för detta ordinerades han senare pantoprazol 20 mg en tablett dagligen. Ketoprofen hade då satts ut. Niklas blev dock sämre med uttalad trötthet och yrsel när han reste sig. Han var då blek och hade svart avföring. Vid inkomsten till akutmottagningen hade Niklas ett lågt blodvärde (Hb 49 g/L, normalt 134 - 170) och erhöll under vårdtiden för detta sammanlagt 9 blodenheter (E-konc). Hb steg till 115 g/L och avföringen normaliserades. Gastroskopi visade magsår i tolvfingertarmen (ulcus duodeni). Diagnos: ketoprofen-orsakad magblödning.

Kommentar

En av våra mest biverkningsbelastade läkemedelsgrupper är NSAID. De har antiinflammatorisk, smärtstillande och febernedsättande effekter (analgetisk och antipyretisk effekt) och används fr a mot muskel-och ledvärk. Alla

preparaten kan irritera magslemhinnan och orsaka magblödningar. Detta utgör ett stort och uppmärksammat kliniskt problem. Indikationsområdet för NSAID gör också att användningen bland de äldre är utbredd. Äldre är dessutom mer känsliga för dessa magbiverkningar, troligen för att de inte upplever magbesvären lika tydligt som yngre personer. Preparatvalet och dosen är av betydelse då risken att få magblödningar skiljer sig mellan preparaten (1,2). Detta har också beaktats av LÄKSAK vid preparatvalet till Kloka Listan (3).

Fall 2. Elisabet är en 75-årig kvinna som inkom p g a magblödning. Hon behandlas sedan tidigare med tablett Fosamax (mot benskörhet), tablett Trombyl (förebygger hjärt-kärl sjukdom), tablett Efexor (mot depression).

Inspektion av ändtarmen (proktoskopi) visade en mörkfärgad blödning men blödningsskällan gick inte att lokalisera. Blodstatus var utan anmärkning. Cirkulatoriskt och respiratoriskt var Elisabet i gott skick. Hon hade också en liknande episod av magblödning för tre veckor sedan.

Förlopp: Blödningen avstannade. Elisabet upp g av att hon nyligen avslutat en penicillinkur (oklart vilken sort) p g a tandproblem. Under intervjun för ett biverkningsprojekt framkom att hon också tagit ibuprofen (T. Ipren 1x3) på grund av värk i lederna den senaste tiden.

Kommentar

I den ordinarie sjukvården framkom aldrig att patienten använde NSAID preparatet Ipren (som också finns receptfritt). Kombinationen Ipren/Trombyl/Efexor är direkt olämplig med ökad risk för blödning, något som Elisabet inte kände till (4).

Referenser

1. Henry D, Lynette L-Y Lim, Garcia Rodrigues LA, Perez Gutthann S, Carson JL, Griffin M, Savage R, Logan R, Moride Y, Hawkey C, Hill S, Fries JT. Variability in risk of gastrointestinal complications with individual non-steroidal anti-inflammatory drugs: results of a collaborative meta-analysis. *Br Med J* 1996;312:1563-6
2. Lewis SC, Langman MJS, Laporte JR, Matthews JNS, Rawlins MD, Wilholm BE. Dose-response relationship between individual nonaspirin non-steroidal anti-inflammatory drugs (NANSAIDs) and serious upper

gastrointestinal bleeding: a meta-analysis based on individual patient data. Br J Clin Pharmacol 2002;54:320-6.

3. Kloka Listan, Rekommenderade läkemedel vid vanliga sjukdomar, LÄKSAK, Stockholms Läns Landsting
4. FASS 2005

NSAID/COX 2 kan också utlösa hjärtsvikt

Fall 1. Olle var en 85-årig man med behandling för högt blodtryck (hypertoni) och som också fick celecoxib 100 mg dagligen mot spondylos (värk orsakad av förslitningar i ryggen). Han utvecklade andnöd och vätskeansamling i kroppen och intogs akut på sjukhuset med hjärtsvikt efter tre veckors behandling. Olle förbättrades efter att man upphört med celecoxib.

Fall 2. Erik var en 74-årig man med Bechterews sjukdom (sammanväxning av kotpelarnas småleder) som tidigare genomgått en hjärtinfarkt. Han påbörjade behandling med rofecoxib mot sina ryggbesvär. Han fick därefter andningssvårigheter och trötthet och man diagnostiserade hjärtsvikt (röntgenverifierad). Erik lades in akut och behandlades med vätskedrivande medel (furosemid) men andningssvårigheterna kvarstod och gick först tillbaka då behandlingen med rofecoxib upphörde.

Kommentar

NSAIDs farmakologiska effekter (antiinflammatorisk, smärtstillande och febernedsättande) sammanhänger sannolikt med deras förmåga att minska bildningen av prostaglandiner. De minskar utsöndringen av vatten och natrium via njurarna och vätska ansamlas i kroppen (vätskeretention). Hos i övrigt friska personer är detta inget problem men hos patienter med kronisk njurskada eller latent hjärtsvikt kan vätskeretentionen leda till akut hjärtsvikt. Indikationsområdet för NSAID gör också att användningen bland de äldre är utbredd. Att dessa medel kan ansamla vätska är ett ofta förbisett problem, allra helst som några preparat är receptfria.

För att minska riskerna med magblödningar har på senare år de s k COX 2-hämmarpreparaten introducerats (ex celecoxib, Celebra; rofecoxib, Vioxx*).

* dessa preparat har också nyligen orsakat stora rubriker efter att kliniska prövningar visat på en förhöjd risk för hjärtkomplikationer efter långtidsanvändning (18-36 månader) jämfört med placebo (sockerpiller). Vioxx har dragits in från marknaden av tillverkaren och samtliga COX 2 preparat har fått en varningstext för hjärtsjuka

Förutom en lägre risk för magblödningar har de NSAID-gruppens övriga biverkningar och kontraindikationer. Dessvärre är inte alla dessa lika välkända som magblödningarna. En australiensisk studie har t ex visat att preparatens vätskeretention, som orsakade hjärtsvikt hos hjärtsjuka patienter, i praktiken utgjorde ett större kliniskt problem än magblödningarna (1). Denna effekt på hjärtat har nu också dokumenterats för COX 2 läkemedel (2).

Referenser

1. Page J, Henry D. Consumption of NSAIDs and the development of congestive heart failure in elderly patients: an unrecognised public health problem. *Arch Int Med* 2000;160(6):777-84
2. Mamdani M, David N Juurlink, Douglas S Lee, Paula A Rochon, Alex Kopp, Gary Naglie, Peter C Austin, Andreas Laupacis, Therese A Stukel. Cyclo-oxygenase-2 inhibitors versus non-selective non-steroidal anti-inflammatory drugs and congestive heart failure outcomes in elderly patients: a population-based cohort study. *Lancet* 2004; 363: 1751–56

Digitalisförgiftning - överdosering av digoxin

Fall 1. Beda var en 90 årig kvinna som lades in akut på sjukhus. Hon var då somnolent (lindrigt medvetandesänkt) och hade besvärande muntorrhet. Beda klagade även på synstörningar. Hon var behandlad med hjärtmedicinen Lanacrist (digoxin), det blodförtunnande medlet Waran (warfarin) och det smärtstillande preparatet Tradolan (tramadol). Beda hade vid inkomsten ett S-kreatinin på 138 umol/l motsvarande ett kreatininclearance på cirka 20 ml/min, dvs gravt nedsatt njurfunktion. Den nedsatta njurfunktionen gör att digoxin utsöndras långsamt, halten digoxin i kroppen blir högre än förväntat. Vanliga biverkningar av digoxin är trötthet och synrubbingar. En känd biverkan av tramadol är muntorrhet. Tramadol och dess aktiva metaboliter kan ackumuleras vid nedsatt njurfunktion och dessutom förstärka effekten av warfarin, vilket ökar risken för blödningar.

Fall 2. Hans, 81 år, inkom till sjukhuset för en planerad buktappning. Han hade sedan tidigare ett förmaksflimmer med pacemaker, hypertoni, hypotyreoos, långvarig förstoppningsproblematik, och en vätskeansamling i buken (ascites) på grund av levercirros.

För detta behandlades han med följande läkemedel: T Furix 20 mg 2x1, T Trombyl 75 mg 1x1, T Lanacrist 0,25 mg 1x1, T Levaxin 0,15 mg 1x2, T Diovan 160 mg 1x1, T Spironolakton 50 mg 2x1, mixt Laktulos v.b. Hans har ett nedsatt kreatininclearance på 30 ml/min och en relativt hög dos digoxin med tanke på åldern och kreatininclearance. Han behandlades också med spironolakton som kan höja koncentrationen av digoxin i serum p g a att det hämmar den tubulära sekretionen av digoxin, vars koncentration i plasma därför stiger vid oförändrad dosering. Hans upp g av besvär med nedsatt aptit och trötthet som försvann efter halvering av digoxindosen.

Kommentar

Digitalis är samlingsnamnet på ett av våra allra äldsta läkemedel och bland dessa hjärtglykosider är digoxin den vanligaste. Dess effekt är framförallt att förbättra hjärtats pumpförmåga och att minska hjärtfrekvensen då hjärtat slår ojämnt och för fort.

Trots att det har en liten terapeutisk bredd och är känt för att orsaka digitalisförgiftningar har det fortfarande en betydande användning.

Digoxin försvinner huvudsakligen ur kroppen via njurarna. Den åldersberoende nedgången i njurfunktion är den viktigaste farmakokinetiska variabeln som ändras med stigande ålder. Detta har betydelse framförallt för läkemedel som enbart eller till stor del utsöndras i aktiv form via njuren. Läkemedel med liten terapeutisk bredd kan då ge allvarliga biverkningar. Digoxin är exempel på ett sådant läkemedel. Digoxin är dessutom föremål för ett flertal interaktioner, även med andra hjärt-kärl läkemedel. Det vätskedrivande spironolakton kan t ex höja blodkoncentrationen av digoxin genom att hämma utsöndringen i njurarna med risk för förgiftning. De diffusa symtom som kan uppkomma vid digoxinöverdosering (trötthet, förvirring, aptitlöshet, illamående mm) kan lätt förbises av behandlande läkare.

Med enkla blodprov kan halten digoxin bestämmas och doseringen anpassas till njurfunktionen.

Diskussion

Sjukhusinläggning på grund av biverkningar

Våra patientfall illustrerar vardagssjukvårdens problem, där det (till skillnad från de mer sällsynta typ B reaktionerna) teoretiskt finns förutsättningar att få effekt av förebyggande åtgärder, fr a genom val av rätt läkemedel och genom dosanpassning. Vi har därför valt att illustrera problemen med ett antal fallrapporter, där patienter lagts in akut på sjukhus p g a läkemedelsbiverkningar. Samtliga fall är exempel på en för stark farmakologisk effekt (typ A biverkningar) och exemplen gäller oftast gamla beprövade läkemedel som nästan alla fanns med i **Kloka Listan**.

Våra fall med akuta inläggningar på sjukhus har kommit oss till känna via studier på Södersjukhuset och Karolinska Universitetssjukhuset, Huddinge i Stockholm eller via rapporter inkomna till den Regionala Biverkningsenheten vid avdelningen för klinisk farmakologi på Karolinska Universitetssjukhuset i Stockholm.

Det är viktigt att notera att i många fall har bedömningen av läkemedelsbiverkan gjorts i efterhand när patientens hela sjukdomsbild funnits samlad. I en av våra egna studier fann vi att hos merparten av patienterna som vi i efterhand bedömt enligt strikta kriterier vara inlagda på sjukhus p g a läkemedelsbiverkan, fanns ingen notering i journalen som antydde att sjukvårdspersonalen (läkare och sjuksköterska) varit medveten om att det förelegat en överdriven farmakologisk effekt (Sarlöv o a 2001). Liknande resultat har också erhållits på Karolinska Huddinge (von Euler et al 2005). Behandlande läkare har därför inte varit medveten om att patienten lagts in på sjukhus p g a en läkemedelsbiverkan och har därför ej heller kunnat sätta en biverkningsdiagnos eller rapportera fallet till den Regionala Biverkningsenheten.

Till dessa biverkningsbedömda inläggningar tillkommer en signifikant andel av akutinläggningar som är orsakade av andra läkemedelsrelaterade problem, t ex utebliven effekt (Bergman & Wiholm 1981 a)

Absoluta siffror på dessa läkemedelsrelaterade problem måste sättas in i sitt sammanhang (sjukvårdsorganisation etc). De siffror som är högre nu jämfört

med 1970-80-talen måste ses i förhållande till hur många i befolkningen som behandlas med läkemedel, en uppgift som vi dessvärre ännu inte har i Stockholm. I Jämtland ökade användningen av receptförskrivna läkemedel mellan 1985 och 2000 både bland män och kvinnor (Tabell 1).

Tabell 1. Läkemedelsutköp i Jämtland. Andelen av befolkningen med uttag av receptförskrivna läkemedel respektive år

År	Män	Kvinnor
1985	51%	68%
2000	56%	76%

Källa: Svensk Läkemedelsstatistik 1985, 2000

Patienter behandlas i dag genomgående med fler läkemedel och vårdas kortare tid på sjukhus än tidigare, något som försvårar en adekvat farmakologisk behandling med dosinställning och utsättning. I många fall förutsätts denna dos-titrering ske under klinisk observation, vilket inte alltid går att erbjuda i primärvården.

Läkemedelsrelaterade problem

Läkemedelsrelaterade problem

En definition av läkemedelsrelaterade problem (LRP) ges av the Pharmaceutical Care Network Europe som "A drug related problem is an event or circumstance involving drug therapy that actually or potentially interferes with desired outcomes" (Pharmaceutical Care Network Europe. DRP-classification V4.0. 2003)

Av metodologiska skäl har vi ofta begränsat studierna rörande inläggningar på sjukhus till att gälla biverkningar, då detta är ett gripbart mått på ett behandlingsutfall (endpoint). Andra "Läkemedels Relaterade Problem – LRP" kan vara väl så betydelsefulla och förekomma i samma omfattning som biverkningarna (Bergman & Wiholm 1981a,b, Foppe et al 2004, Mannheimer et al, 2005, Ulfvarson o a 2005)(Tabell 2).

Dessvärre är övriga läkemedelsrelaterade problem metodologiskt svårare att studera. För att värdera dem måste det finnas ett bättre underlag om vilka läkemedel som är aktuella för patienten. I Stockholm pågår försök att utforma en Gemensam Läkemedels Lista (GLL).

Tabell 2 Läkemedelsrelaterade problem (LRP)

LRP	Förklaring	Exempel
Aktuell indikation saknas, är oklar eller felaktig	Patienten behandlas med ett läkemedel men saknar medicinskt riktig indikation.	Patienten har aldrig diagnostiserats tillfredsställande. Patienten har inte längre sjukdomen i fråga.
Läkemedlet används ej	Patienten är ordinerad ett läkemedel men tar det ej.	Läkemedlet behövs ej. Patienten kan inte få tag på läkemedlet. Patienten vill inte ta läkemedlet.
Biverkningar	Se denna rapport.	
Riskläkemedel	Läkemedlet bör användas med försiktighet.	Patienten har p g a. t.ex. ålder inte längre möjlighet att eliminera läkemedlet lika fort som yngre patienter
Läkemedelsinteraktion	Patienten har ett medicinskt problem p g a läkemedel-läkemedel interaktion, läkemedel-mat interaktion.	Patienten får för hög halt i blodet än förväntat av sin behandling. Patienten får för låg eller ingen effekt av sin behandling. Patienten kan få biverkningar från ett sedan länge fungerande läkemedel när något annat nytt läkemedel sätts in.
Annat	Åtkomst till behandling. Alternativ behandling.	Tillgång till läkare Tillgång till apotek Svårigheter att öppna förpackningen Naturläkemedel Naturmedel

Referenser

1. PCNE classification V 4.00. Pharmaceutical Care Network Europe Foundation 2003.
2. Bergman U, Wiholm B-E. Drug-related problems causing admission to a medical clinic. Eur J Clin Pharmacol 1981;20:193-200.a
3. Bergman, U; Wiholm, BE. Patient medication on admission to a medical clinic. Eur J Clin Pharmacol 1981;20:185-191.b
4. Winterstein A, Sauer B, Hepler C, et al. Preventable drug-related hospital admissions. Ann Pharmacother 2002;36:1238-48.
5. Beijer HJM, de Blaeij CJ. Hospitalisations caused by adverse drug reaction (ADR): a meta-analysis of observational studies. Pharm World Sci 2002;24:46-54.

6. Howard RL, Avery AJ, Howard PD, Partridge M. Investigation into the reasons for preventable drug related admissions to a medical admissions unit: observational study. Qual Saf Health Care. 2003 Aug;12(4):280-5.
7. FASS 2005 (<http://www.fass.se>)

Riskfaktorer för läkemedelsorsakade inläggningar

Njurfunktionen

Riskfaktorer för läkemedelsorsakade inläggningar på sjukhus är främst åldersrelaterade funktionsnedsättningar (speciellt njurfunktion) och flera samtidiga sjukdomar som medför polyfarmaci och ökad risk för interaktioner. Dessutom med stigande ålder ökar känsligheten för många läkemedel och kroppens kompensatoriska mekanismer avtar samtidigt som marginalerna för förändringar minskar. Vissa läkemedel är i sig förenade med ökad risk, t ex warfarin. Summabiverkningar är vanliga och kan uppstå även utan interaktioner, t ex vid behandling med många blodtryckssänkande läkemedel (Sarlöv o a 2001).

Njurfunktionen

Åldrandet medför förändringar som påverkar kroppens sätt att omsätta och reagera på läkemedel (Nygaard & Naik 1999, Lagnaoui et al 2000). Nedgången i njurfunktion är den viktigaste farmakokinetiska variabeln som ändras med stigande ålder (Nolan & O'Malley 1988).

Denna förändring påbörjas redan vid 30 års ålder. Detta har betydelse framförallt för läkemedel och -metaboliter som enbart eller till stor del utsöndras i aktiv form via njuren (t ex digoxin). Läkemedel med liten terapeutisk bredd kan då ge allvarliga biverkningar om inte doseringen anpassas till patientens njurfunktion.

I våra tidigare studier av biverkningsorsakade inläggningar fann vi att en orsak är okunskap om njurfunktionen (Helldén o a 2003). Detta gällde speciellt hos äldre patienter med en fysiologiskt nedsatt njurfunktion.

Kvinnorna var extra utsatta. Rutinblodprovet s-kreatinin gav hos dessa en missvisande uppfattning om njurfunktionen p g a. de äldres reducerade muskelmassa. Man får bättre uppfattning om njurfunktionen med beräkning av kreatininclearance från s-kreatinin, ålder, vikt, kön enligt olika formler alternativt med mätning av cystatin-C.

Dessa fynd har nu resulterat i ett arbete med att utveckla en bättre beräkning och redovisning av njurfunktionen i den datoriserade journalen. Klinisk farmakologi, Huddinge i samarbete med Läkemedelscentrum och njurmedicinska kliniken har utvecklat en ”njurfunktionsknapp”, som med olika färger kommer att markera njurfunktionen (med beräkning eller mätning enligt ovan). Rött anger kraftigt nedsatt njurfunktion, gult måttligt etc. Njurfunktionsknappen är nu föremål för klinisk utvärdering vid en vårdcentral med hemsjukvård. Om detta faller väl ut så kommer ett breddinförande att ske.

I ett senare skede planerar vi att lägga in speciella doseringsråd för de vanligaste läkemedlen i förskrivarstödet Janus och i Janus läkemedelsportal (www.janusinfo.se). Råden har författats av Docent Ingegerd Odar-Cederlöf och bygger på kapitlet om Läkemedel och njurfunktion i Läkemedelsboken 2001/2002, Apoteket AB. Råden innebär en möjlighet för förskrivaren att få en kort och koncis information om preparatval och lämplig dos i förhållande till njurfunktionen, men också möjlighet att få en mer utförlig bakgrundsinformation med referenser.

Konklusion:

Kännedom om patientens njurfunktionen är vital vid val av doser och läkemedel. Med dagens rutinprover är njurfunktionens betydelse underskattad vid förskrivning av läkemedel, speciellt hos äldre och kvinnor.

Förslag till åtgärder:

Angeläget att redovisa användbara uppgifter om ”njurfunktionen” som beslutsstöd i tillgängliga journalsystem. Sådant utvecklingsarbete bör prioriteras inom SLL.

Polyfarmakoterapi och interaktioner

Läkemedelsbehandling med samtidig användning av två eller flera läkemedel mot samma sjukdom eller symtom, och/eller där kombinationen är onödig eller förenad med risker för biverkningar, ingår i polyfarmakoterapi begreppet. Bidragande orsaker till dessa problem kan vara att besvär som tidigare ansågs tillhöra naturligt åldrande idag kan bli föremål för läkemedelsbehandling (Rochon & Gurwitz 1997, Akner 2004). Svårigheterna att sätta ut läkemedel är också ett skäl (Rane 2005). Interaktionskapitlet i FASS (Sjöqvist 2003) ger vägledning för doseringen vid samtidig ordination av två konkurrerande läkemedel. Dokumentation saknas för vad som händer när tre eller fler läkemedel förekommer samtidigt.

I SLLs webbaserade förskrivarstöd om läkemedel, Janus på Internet, och i Janus läkemedelsportal (www.janusinfo.se) finns i strukturerad form möjligheter att ”skanna” patientens samtliga läkemedel för att hitta kliniskt betydelsefulla interaktioner i enlighet med interaktionskapitlet i FASS (Sjöqvist 2003). Dessutom finns interaktionstjänsten tillgänglig i Janus fönster som är integrerat i flera journalsystem med cirka 1000 användare inom Stockholms läns landsting. Detta ger värdefull information som dock behöver kompletteras med en klinisk bedömning i det enskilda fallet.

Konklusion:

Läkemedelsmarknaden har fördubblats under det senaste decenniet. Fler läkemedel per patient ökar potentialen för läkemedelsinteraktioner.

Förslag till åtgärder:

Tillgång till beslutsstöd om interaktioner i alla tillgängliga journalsystem.

Går det att undvika biverkningar?

Bakom många biverkningar och andra läkemedelsrelaterade problem döljer sig inte sällan rena fel i kedjan från ordination till intag av läkemedlet, allt från otydliga förskrivningar till direkta felaktigheter och missuppfattningar mellan vårdpersonalen men fr a hos patienterna (Bootman 2000, Gardulf o a 2005). Många av dessa fel skulle försvinna om säkrare ordinationsrutiner infördes, både på sjukhus och i den öppna vården. Otydliga och oläsliga recept borde numera vara ett minne blott och i modern sjukvård borde

handskrivna ordinationer inte förekomma. Med moderna *bedside* system med fullständigt datoriserad läkemedelshantering skulle många felaktigheter helt kunna försvinna (Gilljam o a 1995, Gardulf o a 2005). I USA har brister i läkemedelshantering reducerats med 81% på kliniker som infört datoriserade system för ordination av läkemedel (Andreen Sachs 2005). Med elektronisk receptöverföring till apoteken skulle på motsvarande sätt säkerheten öka i den öppna vårdens läkemedelsanvändning. I Stockholm är nu mer än hälften av alla recept överförda elektroniskt till apoteken. Med datoriserad läkemedelsordination och med elektroniska recept skapas dessutom förutsättningar för att bygga in allehanda beslutsstöd i form av interaktionsvarnare, njurfunktionsanpassad dosering etc (ex. förskrivarstödet Janus och Janus läkemedelsportal www.janusinfo.se framtaget av Läkemedelscentrum).

Det är mänskligt att fela (*To Err is Human*) (Bootman 2000)

Another important part of the work that needs to be done to improve medical safety is to collect more information about errors and how they occur. Without a blame-free, non-punitive reporting framework to capture information about medication errors in all practice settings, it will be impossible to improve health care quality.

In partnership with practitioners, consumers, and key leaders in health care, a system that will allow learning about errors along the same lines as this country's Aviation Safety Action Program should be developed. Unless information about errors and medical near misses is available to the states, the federal government, practitioners, and consumers, it will not be possible to learn from those occurrences. In evaluating the problems associated with medication use, it is imperative that a different type of thinking be brought to bear, one that focuses on medical errors as a public health issue, not a regulatory one. This focuses attention where it needs to be - on how the product is used by the provider and the patient.

En del satsningar på att förebygga vanliga biverkningar har gjorts på senare år. Stockholms läns landsting har satsat på biverkningsprevention under 2000-talet. Vid Södersjukhuset och vid Karolinska Huddinge har nyligen visats att läkemedelsbiverkningar förefaller ha orsakat dubbelt så många inläggningar på sjukhus som under 70-talet (Sarlöv o a 2001, von Euler et al 2005). Bland de äldre förekommer så höga siffror som att var femte patient

blivit inlagd på grund av läkemedelsrelaterade problem, framförallt biverkningar (Hallas et al. 1990, Mjörndal et al. 2002, Egger et al. 2003). Ett viktigt fynd är att det för många läkemedel har saknats ett bra beslutsstöd för läkemedelsval och dosering.

Av de studier som uppskattat möjligheterna att förebygga biverkningsinläggningarna har minst hälften bedömts som undvikbara (Bergman & Wiholm 1981 a, Hallas et al. 1990, Einarson 1993, Roughead et al. 1998, Mjörndal et al. 2002, von Laue et al. 2003, Pirmohamed et al. 2004, von Euler et al 2005). Några interventionsstudier där syftet varit att förebygga biverkningsorsakade sjukhusbesök finns publicerade, men ingen har fått ner antalet sjukhusbesök - ett metodologiskt svårt men angeläget område (Zermansky et al. 2001, Krska et al 2001). En nyligen genomförd studie på Södersjukhuset, TUPP-studien, adresserar också problemet. Man identifierade ett stort antal läkemedelsrelaterade problem där man kunde ge råd om hur de skulle kunna undvikas (Mannheimer et al , 2005). Ett stort antal råd gavs om redan upptäckta och potentiellt kommande problem. De vanligaste problemen var läkemedelsinteraktioner, biverkningar, oklar indikation, onödig dubbelmedicinering och för hög dos. Råden ansågs oftast värdefulla och följdes. Dock ledde de inte till någon betydande skillnad i återinläggningar på Södersjukhusets medicinklinik eller död. I överensstämmelse med detta visade en nyligen publicerad engelsk studie att läkemedelsgenomgångar av farmaceuter i hemmet, tvärt emot förväntat, var förenat med ökad inläggning på sjukhus (Holland et al. 2005). Här finns ett stort behov av nya studier för att vi får förståelse för hur man skall undvika teoretiskt undvikbara problem i praktiken.

En rationell, d v s evidensbaserad förskrivning, av läkemedel omfattar en hel kedja av ställningstaganden från om läkemedel över huvud taget skall användas till val av lämpligt preparat (t ex från Kloka Listan) och doseringsschema, till ställningstagande om läkemedlet passar patientens sjukhistoria och övriga läkemedel (interaktioner), till att skriva ett entydigt recept och ge lämpliga instruktioner om hur medlet skall tas och vilka effekter och farmakologiska biverkningar som kan förväntas och till uppföljning av ordinationen (Sjöqvist et al 1997).

Konklusion:

Kunskaper om vilka åtgärder som är effektiva för att förebygga läkemedelsrelaterade problem är bristfälliga.

Förslag till åtgärder:

Angeläget att kontrollerade studier genomförs som kan svara på frågan om och i så fall hur läkemedelsrelaterade problem kan förebyggas. Vidare föreligger ett stort behov av kontinuerlig fortbildning i rationell läkemedelsförskrivning av klinisk farmakologi och Läkemedelskommittéorganisationen med dess informationsläkare m fl.

Gemensam läkemedelslista och beslutsstöd hjälper till att undvika problem

En förutsättning för att kunna erbjuda en evidensbaserad läkemedelsförskrivning är att förskrivande läkare har full tillgång till patientens aktuella och tidigare läkemedelshistoria och att detta bygger på uppgifter om vilka läkemedel patienten hämtat ut från apotek. En äldre kvinna inlagd p g a. lågt blodtryck på Karolinska Huddinge upp g av tre olika betablockerande läkemedel, alla med blodtryckssänkande effekt.

Till en sådan läkemedelsjournal måste beslutsstöd kopplas in som underlättar förskrivningen av läkemedel till den enskilde patienten. Detta gäller preparatval (Kloka Listan finns alltid som bas!) i förhållande till den enskilde patientens aktuella medicinska förhållande och till patientens tidigare sjukdomshistoria (överkänslighetsreaktioner alt. utebliven effekt i samband med tidigare läkemedelsbehandling). Den aktuella förskrivningen måste beakta patientens grundsjukdomar och interaktioner mellan patientens läkemedel och sjukdomar. Man bör t ex vara mycket försiktig, eller avstå från, att förskriva läkemedel med magirriterande egenskaper till en patient med tidigare magsår. Vidare bör man undvika kliniskt betydelsefulla interaktioner med patientens övriga läkemedel, välja en lämplig dosering i förhållande till patientens aktuella njurfunktion och, om känt även, dennes kapacitet att bryta ner (metabolisera) läkemedel.

I Stockholm pågår kliniskt utvecklingsarbete vid vårdcentral och sjukhus av Läkemedelscentrum med att ta fram en Gemensam Läkemedels Lista (GLL), d v s en förteckning över samtliga förskrivna läkemedel till en och samma patient oberoende av vårdgivare. En sådan lista bör innehålla alla aktuella och tidigare förskrivna läkemedel och vara baserad på vad patienten hämtat

ut från apoteket. För patientens bästa bör en sådan läkemedelsförteckning även innehålla uppgifter om receptfria läkemedel och naturläkemedel (t ex Johannesört). GLL bör också vara integrerad med övrig medicinsk information, relevant för en rationell förskrivning av läkemedel, med symtom och fynd, diagnos och indikation, laboratoriedata, d v s en gemensam vårddokumentation GVD. Patientens förmåga att hantera sina läkemedel bör också ingå (Tabell 2)

I USA har man också kommit fram till att investeringskostnaderna för att införa gemensam, elektronisk vårddokumentation som följer patienten kommer att betala sig tack vare effektivare och säkrare vård och minskade kostnader för vårdsador (Andreen Sachs 2005).

Behovet av en gemensam, på sikt rikstäckande, läkemedelsjournal kopplad till patientjournalen, har nu också Läkarförbundet tagit fasta på (Nilsson Bågenholm 2005). Dessutom förordar man nu generisk förskrivning för att bidra till ökad patientsäkerhet. Behovet av gemensam vårddokumentation är extra angelägen i en storstadsregion som Stockholm med ett omfattande parallellt sjukvårdsutbud. I en nyligen redovisad avhandling fann man att de studerade vårdcentralerna i Stockholmregionen stod för 27 % av alla läkarbesöken och 32 % av läkemedelsförskrivningen till upptagningsområdets befolkning (Wettermark et al, 2005). Detta är anmärkningsvärt låga siffror jämfört med t ex den svenska landsorten, men fr a jämfört med länder som Danmark och Storbritannien där distriktsläkare/husläkare fungerar som ”portvakter” (*gatekeeper*) och står för över 90 % av förskrivning till sina patienter och där specialisterna fungerar som konsulter till distriktsläkaren/husläkaren.

Konklusion:

Av de studier som uppskattat möjligheterna att förebygga biverkningsinläggningarna har minst hälften bedömts som undvikbara. Detta har dock inte visats i verkliga livet.

Förslag till åtgärder:

En evidensbaserad läkemedelsanvändning förutsätter att den som ordinerar ett läkemedel också kan utvärdera effekten och modifiera dosering. Om inte denna basala förutsättning kan uppnås ställs stora krav på att satsningar görs för att all relevant medicinsk information finns tillgänglig vid förskrivningen av läkemedel. Till detta bör beslutsstöd för rationell läkemedelsförskrivning byggas in och dess preventiva effekter utvärderas.

Klinisk farmakologi kan ge konsultativ hjälp

Klinisk farmakologi är sjukvårdens läkemedelseexperter och ger service i allehanda läkemedelsfrågor till i första hand personal med ett förskrivningsansvar, läkare, barnmorskor, distriktssköterskor, farmaceuter m fl. Genom att konsultera klinisk farmakologi kan behandlande läkare få hjälp med evidensbaserade råd om preparatval och val av dosering, speciellt till patienter med komplicerade sjukdomsbilder. Detta sker bl a genom läkemedelsinformationscentralens verksamhet med tillgång till den medicinska världslitteraturen. ”Frågor och svar” lagras sedan i databasen Drugline. Den är tillgänglig för alla förskrivare i Stockholm via landstingets hemsida för läkemedel: Janus (www.janusinfo.se). Drugline innehåller över 12 000 "Frågor och svar" om läkemedelsbehandling (t ex biverkningar, preparatval, amning och graviditet etc). Ett urval av dessa publiceras i Läkartidningen under vinjetten Läkemedelsfrågan (Ovesjö, Böttiger 2005).

”Läkemedelsanalys för terapikontroll” utgör ett annat kliniskt farmakologiskt hjälpmedel, att med blod- eller urinprover finna rätt dosering och därmed undvika biverkningar p g a för hög dos såväl som utebliven effekt p g a för låg dosering eller bristande tablettintag. "Läkemedelsanalys för terapikontroll" är ett underutnyttjat hjälpmedel för att undvika biverkningar, framförallt vid långtids medicinering.

Den Regionala Biverkningsenheten i Stockholm vid avdelningen för klinisk farmakologi har sitt ursprungliga uppdrag från Läkemedelsverket (se *Historik om läkemedelsbiverkningar* sid 8). Även om fokus för denna verksamhet ligger på att upptäcka nya, vid registreringstillfället okända biverkningar (fr a typ B), förekommer bland de 1 000 rapporterna, som f n inkommer årligen, även allvarliga farmakologiska reaktioner (typ A), t ex inläggningar på sjukhus. Dessa rapporter blir också föremål för analyser och återkopplingar till sjukvården (Ufer et al 2004). För att öka uppmärksamheten om farmakologiska biverkningars förekomst och betydelse rekommenderade Medicinska Kvalitetsrådet (MKR) 1999, att dessa uppgifter skulle återföras till kliniker och vårdcentraler, för att därmed kunna öka medvetenheten om biverkningarnas kliniska betydelse i sjukvården och därmed också kunna åtgärda eventuella brister. Detta har framgångsrikt testats på några platser i landet (MKR, Bergman o a, Symposium Riksstämman 2004). I enlighet med detta har SLL också bedömt detta som en sjukvårdsangelägenhet och satsat resurser på att fokusera på de farmakologiska biverkningarna som ett

naturligt inslag i det löpande arbetet med att kvalitetsförbättra läkemedelsanvändningen.

För att underlätta rapporteringen av biverkningar pågår också ett arbete med att införa elektronisk rapportering av läkemedelsbiverkningar i samarbete med Läkemedelscentrum och Läkemedelsverket.

Ett forskningsprotokoll har också utvecklats för att följa upp säkerheten av läkemedelsanvändningen genom ett IT-baserat kommunikationssystem för rapportering av biverkningar till en biverkningsdatabas. Denna modell tillämpas nu i en studie av genetiska riskfaktorer för blödning med warfarin (Lindh et al, 2004, 2005). Modellen kan med fördel kombineras med uppbyggnaden av en biobank för studier av biomedicinska predisponerande faktorer, t ex genetiska skillnader.

Beslutsstöd i journalen

Utöver klinisk farmakologis insatser också i läkemedelskommittéarbetet inom landstinget, medverkar specialister i utvecklingen av SLLs hemsida om läkemedel: www.janusinfo.se. I denna webbaserade sida på internet byggs fler och fler beslutsstödsfunktioner upp som skall vara integrerade i journalföringen och tillgängliga i förskrivningsögonblicket. Här finns i strukturerad form möjligheter att "skanna" patientens samtliga läkemedel för att hitta kliniskt betydelsefulla interaktioner. På motsvarande sätt kan patientens symtom stämmas av mot de biverkningar som finns upptagna för de läkemedel patienten behandlas med. Vidare finns stödfunktioner för läkemedelsanvändning under graviditet och amning, och det pågår ett omfattande utvecklingsarbete som syftar till att också integrera patientens njurfunktion.

Kvalitetsindikatorer och kvalitetsboks slut

För att öka uppmärksamheten på **möjligt undvikbara läkemedelsbiverkningar** i sjukvården föreslog Medicinska Kvalitetsrådet (MKR) 1999 att fokusera på typ A reaktioner (andelen typ A av samtliga biverkningsanmälningar) bland de anmälningar som enligt rådande bestämmelser rapporteras till någon av Läkemedelsverkets sex Regionala Biverkningsenheter. Detta har testats i ett projekt finansierat av Landstingsförbundet och Sydvästra Läkemedelskommittén i Stockholm. Återföringen av den egna klinikkens biverkningsrapportering har tagits emot positivt av kollegorna inom flera specialiteter runt om i landet. Biverkningsanmälningarna har därefter fördubblats i dessa områden (Bergman o a, Riksstämman 2004).

För att öka uppmärksamheten på läkemedelsbiverkningar i primärvården i SLL har ”läkemedelsbiverkningar” föreslagits som en punkt i ”Kvalitetsboks slut med Läkemedel”. I och med att alla vårdcentraler/kliniker numera arbetar med datoriserade journaler kan biverkningshändelser enkelt fångas genom att, utöver den vanliga besöksdiagnosen, **en** diagnos anges varje gång ett läkemedel sätts ut på misstanke om biverkan. Förslagsvis används då ICD-10 diagnosen: **Y57.9 O gynnsam effekt av drog eller läkemedel i terapeutiskt bruk**. Därigenom blir dessa händelser åtkomliga för systematisk uppföljning. Genom periodvisa genomgångar av enhetens biverkningsregistreringar erhålls ett material för diskussioner av den egna verksamhetens biverkningsproblem. Detta kan sedan sammanfattas i ett kvalitetsboks slut (se förslag nedan)

I nuvarande Primärvårdsklassifikation av sjukdomar (KSHP-97) finns endast T78.9P *O gynnsam effekt, ospecificerad*

Kvalitetsbokslut med läkemedel

Läkemedelsbiverkningar kan ingå i ett *Kvalitetsbokslut med läkemedel* baserat på att en diagnos* registreras när ett läkemedel sätts ut p g a misstänkt biverkan. Baserat på en sammanställning kan förslagsvis följande punkter tas upp i ett bokslut:

- Vilka läkemedel har oftast satts ut p g a misstänkt biverkan* (nya i förhållande till gamla beprövade läkemedel)?
- För varje registrerad biverkan kan följande tas upp:
 - Är det en farmakologisk effekt (d v s en för stark effekt av den förväntade, en typ A reaktion) eller en oförutsägbar överkänslighetsreaktion (typ B)?
 - Hur ofta är doseringen anpassad till ålder och njurfunktion?
 - Hur ofta och med vilka läkemedel: ev. läkemedelsinteraktion, olämpliga kombination i förhållande till patientens övriga läkemedel eller diagnoser (läkemedel - läkemedel, diagnos - läkemedel)?
 - Biverkningarnas allvarlighetsgrad (hur många uppfyller kraven för biverkningsrapportering?)
 - Hur många av biverkningarna är potentiellt förebyggbara?

*Y 57.9 "Ogynnsam effekt av drog eller läkemedel i terapeutiskt bruk"

Konklusion:

Läkemedelsbiverkningar är underskattade i dagens sjukvård. Registrering och återkoppling av den egna verksamhetens biverkningar ökar medvetenheten om dess kliniska betydelse.

Förslag till åtgärder:

Redovisning av verksamhetens biverkningar i ett "Kvalitetsbokslut med läkemedel". Hur många av biverkningarna var potentiellt förebyggbara? En kopia av kvalitetsbokslutet från vårdcentral/klinik till Läkemedelskommittén skulle kunna utgöra underlag för identifiering av sjukvårdens läkemedelsproblem och därmed prioritering av bl a kommitténs informations- och utbildningsinsatser.

Kostnader för LRP och läkemedelsbiverkningar

I USA har flera studier fokuserat på att ringa in läkemedelsbiverkningar och andra läkemedelsrelaterade problem (LRP) (Johnson & Bootsman 1995, Bates et al 1997, Philips et al. 1998, Lazarou et al. 1998, Ernst & Grizzle 2001, Higashi et al 2004). Hälsoekonomiska beräkningar av kostnaderna för läkemedelsrelaterade problem har då kommit fram till att varje satsad dollar på användning av läkemedel resulterade i motsvarande kostnad för brister i läkemedelsanvändningen (Johnson & Bootsman 1995). Vi känner inte till några motsvarande studier av kostnaderna för LRP i Sverige. Baserat på de amerikanska resultaten drog emellertid *Arbetsgruppen för bättre läkemedelsanvändning* slutsatsen att kostnader för brister i läkemedelsanvändningen i Sverige skulle ligga i storleksordningen 20 miljarder kronor per år, då med en total kostnad för läkemedel på 24,5 miljarder (ABLA II 2001). Man bör dock vara försiktig med att överföra resultaten från USA till svenska förhållande med ett helt annat sjukvårdssystem, finansiering och andra traditioner.

Men även om endast en mindre del av de amerikanska kostnaderna skulle gälla i Sverige, så handlar läkemedelsrelaterade problem ändå om miljard snarare än miljonbelopp, bara i Stockholm. Läkemedelskostnaderna för befolkningen i Stockholm uppgick 2004 till 6,2 miljarder kronor (www.janusinfo.se Läkemedelsstatistik 2004).

Biverkningar utgör en del av de läkemedelsrelaterade problemen. I två av våra refererade studier finns uppgifter av intresse för kostnadsberäkningar. I både Umeå och i Södersjukhuset fann man att patienter inlagda på sjukhus på grund av läkemedelsbiverkningar vårdades längre tid än andra patienter på dessa kliniker: i Umeå 50% längre (6 dagar i genomsnitt jmf 4 dagar för övriga patienter) och på Södersjukhuset 17% (4,1 dagar jmf 3,5) (Mjörndal et al 2002, Sarlov o a 2001). På Södersjukhuset kostade i genomsnitt varje "biverkningsvårdtillfälle" knappt 20 000 kronor (19 118) och i Umeå beräknades den potentiella besparingen av varje undvikbart sådant vårdtillfälle till drygt 20 000 kr (2 200 Euro), således förvånansvärt samstämmiga svenska siffror.

Med tanke på att kostnaderna för all form av vård vida överstiger kostnaderna för prevention, finns här en stor potential för direkta besparingar inom sjukvården i Stockholm, förutsatt att tillräckliga satsningar görs på preventiva och kvalitetshöjande insatser relevanta för läkemedelsområdet.

Konklusion:

Biverkningar och andra läkemedelsrelaterade problem kostar årligen sjukvården miljardbelopp i Stockholm.

Förslag till åtgärder:

Preventiva och kvalitetshöjande satsningar i sjukvården med fokus på epidemiologiska och kliniska uppföljningar av förskrivningsprofiler, farmakologiska biverkningar och kvalitetsbokslut kommer att ge direkta besparingar för landstinget.

A och O: Uppföljning krävs

Det är vanligt med läkemedelsrelaterade problem och biverkningar. Detta orsakar många sjukvårdsbesök och inläggningar. Det saknas studier som visar att det går att undvika detta i realiteten.

För att kunna erbjuda en evidensbaserad förskrivning är det angeläget att den förskrivande läkaren bereds möjlighet att följa upp effekten av den insatta behandlingen och därmed också kunna göra nödvändiga justeringar, detta för att undvika läkemedelsrelaterade problem och extremsituationer som inläggning på sjukhus p g a läkemedelsbiverkningar eller i värsta fall till och med död.

En terapi som var rätt från början när den sattes in, kan med tiden bli fel p g a bristande uppföljning, t ex om njurfunktionen försämrats eller om patienten blivit svag och intorkad. Vidare kan ett nyinsatt läkemedel leda till krav på dosändringar av de läkemedel som patienten redan behandlas med.

Sjuksköterskor spelar en viktig roll i upptäckten av läkemedelsrelaterade problem och biverkningar. En nära kontakt med patienten likväl som kunskaper om sjukdomar, symtom och biverkningar samt ansvar för läkemedelshandlingen gör sjuksköterskor till en viktig part i arbetet för att säkra läkemedelsanvändningen.

Patient-läkarkontinuiteten är basal för all rationell läkemedelsförskrivning. Den som ordinerar måste också beredas möjlighet att följa upp behandlingen, en fundamental dos-effekt-princip i all farmakologi. Om inte kontinuiteten kan garanteras blir det ännu viktigare med en gemensam läkemedelslista. En uppföljning av läkemedelseffekter och biverkningar förutsätter en hög patient-läkarkontinuitet och att kontakterna med sjukhuset sker utan dröjsmål, speciellt i samband med utskrivningar från sjukhuset.

Dessvärre lever sjukvården i Stockholm generellt inte upp till dessa fundamentala krav för en rationell och säker användning av effektiva läkemedel. Om brister förekommer i denna kedja borde det vara självklart att de uppgifter som rutinmässigt fångas i sjukvården och på apoteken tas till vara för att förbättra patientsäkerheten, något som nu till och med sker i de nya Europaländerna, t ex Kroatien (Vlahovic-Palcevski et al 2004).

Den 1 juli 2005 trädde en ny lag i kraft. I enlighet med regeringens propositionen 2004/05:70 *Ökad patientsäkerhet på läkemedelsområdet* samlas nu uppgifter om läkemedel som expedierats på landets apotek i ett personregister som förs av Apoteket AB och som också är tillgängligt för forskningsändamål i ett hälsodataregister hos Socialstyrelsen. Med patientens medgivande ska uppgifterna kunna användas av patienter, förskrivare och farmaceuter på apotek. Det är dock fortfarande oklart om och hur sjukvården skall kunna dra nytta av dessa uppgifter i det patientvårdande arbetet. Landstingen är ytterst ansvarig för befolkningens hälsa.

Konklusion:

En uppföljning av läkemedels effekter och biverkningar förutsätter en hög patient - läkarkontinuitet och att kontakterna med sjukhuset sker utan dröjsmål, speciellt i samband med utskrivningar från sjukhuset.

Förslag till åtgärder:

Det är angeläget att nödvändiga investeringar görs för att säkra tillgången till kvalitetssäkrade beslutsstöd där läkemedel förskrivs. Med tanke på att kostnaderna för läkemedelsrelaterade problem sannolikt ligger i miljardklass i Stockholm, är detta en investering för landstinget som kommer att betala sig i form av en säker och kostnadseffektiv användning av läkemedel.

Framtiden

Behovet av en gemensam läkemedelsjournal kopplad till patientjournalen är ansenligt. Inom SLL pågår ett omfattande utvecklingsarbete för att få en säkrare läkemedelsbehandling (bl a Janus forskrivarestödet). En begränsande faktor är emellertid att sjukvården med nuvarande lagstiftning (Prop. 2004/05:70) inte får ta del av uppgifter i sammanställd form om utköpta läkemedel. Dessa uppgifter kan därför inte integreras med all annan medicinsk information i landstingets gemensamma vårddatabas och därför ej heller ligga till grund för kvalitetsbefrämjande och preventiva åtgärder.

Med en befolkningsbaserad vårddatabas med läkemedel skulle landstiget få en kraftfull källa för **kvalitetsuppföljning** och klinisk forskning, som därmed skulle kunna förbättra kvalitén i läkemedelsanvändningen och därmed också få en säkrare och mindre biverkningsbelastad sjukvård.

Ökad **återkoppling** av den egna verksamhetens resultat med fokus på säkerheten kan också förväntas ge betydande effekter i form av en rationellare läkemedelsanvändning.

Insatser i **grundutbildningen** samt riktade **fortbildningar** inom området kan öka medvetenheten om problemen och sprida budskap om läkemedelsbiverkningar, deras diagnostik och rapportering. Trots begränsade förutsättningar kan dock konstateras att SLLs satsningar på 2000-talet redan burit frukt. Det är nu angeläget att fortsatta satsningar görs på **studier** av införandet av kvalitetsförbättrande metoder bl a i form av beslutsstöd (jmf Janus, www.janusinfo.se) och att dessa kontinuerligt utvärderas som del i kvalitetsuppföljningen. Expertstöd såsom "njurknapp" och interaktionsmoduler underlättar arbetet med en säkrare läkemedelsbehandling.

(Se förslag till åtgärder på nästa sida)

Åtgärder för att motverka inläggning på sjukhus orsakad av läkemedelsbiverkningar:

- ordna gemensam läkemedelslista som en del i en gemensam vård-databas
- bygga in kvalitetssäkrade beslutsstödsfunktioner i en läkemedelsmodul i vårddatabasen (njurfunktions- och interaktionsvarnare etc)
- ordna bättre struktur, fler tvingande uppgifter och möjlighet till sökbarhet och uppföljning i vårddatabasen
- utnyttja all befintlig information för att förbättra läkemedelsanvändningen
- utveckla mallar för att förmedla patientens aktuella terapi vid byte av vårdmiljö (t ex från sjukhus till öppen vård)
- satsa på grund- och fortbildning i rationell läkemedelsförskrivning, inklusive hur man använder beslutsstöd
- utveckla tillförlitliga system för läkemedelsgenomgångar
- utveckla mall för kvalitetsboksut för läkemedelsterapi inklusive biverkningar
- utföra kontrollerade studier för att minska läkemedelsrelaterade problem

Referenser

1. Anonym. Mindre sjukdom och bättre hälsa genom ökad följsamhet till läkemedelsordinationerna. Professionernas roll. Rapport från Arbetsgruppen för bättre läkemedelsanvändning (ABLA II). Stockholm 2001
2. Akner G. Multisjuklighet hos äldre. Analys, handläggning och förslag om Äldrevårdscentral. Liber AB, 2004
3. Andreen Sachs M. Utan vilja - ingen säker vård. Amerikanska världsnamn kräver kraft i säkerhetsarbetet, Sverige bör ta efter. *Läkartidningen* 102;2538-9, 2005
4. Bates DW, Spell N, Cullen DJ, Burdick E, Laird N, Petersen LA et al. The costs of adverse drug events in hospitalized patients. Adverse Drug Events Prevention Study Group. *JAMA* 1997;277(4):307-11.
5. Beard K. Adverse reactions as a cause of hospital admission in the aged. *Drugs Aging* 1992;2(4):356-67.
6. Beermann B, Biörck G, Groshinsky-Grind M. Läkemedelsbiverkningar och intoxicationer som orsak till intagning på invärtesmedicinsk klinik. *Läkartidningen* 1978;75:959-60
7. Beijer HJ, de Blaey CJ. Hospitalisations caused by adverse drug reactions (ADR): a meta-analysis of observational studies. *Pharm World Sci* 2002;24(2):46-54.
8. Bergman U, Boman G, Wiholm B. Epidemiology of adverse drug reactions to phenformin and metformin. *Br Med J* 1978;2:464-466.
9. Bergman U, Sjölin-Forsberg G, Andersson-Forsman C, Dybjer A, Ekman E, Helldén A, et al. Vad gör vi med våra allvarliga farmakologiska biverkningar? Läkaresällskapets Medicinska Riksstämma; 2004; Svenska Mässan Göteborg: www.svls.se; 2004. p. Symposium 9.
10. Bergman U, Wiholm B-E. Drug-related problems causing admission to a medical clinic. *Eur J Clin Pharmacol* 1981;20:193-200.a
11. Bergman, U; Wiholm, BE. Patient medication on admission to a medical clinic. *Eur J Clin Pharmacol* 1981;20:185-191.b
12. Bootman JL. To Err is Human. *Arch Intern Med* 2000;160:3189
13. Budnitz DS, Pollock DA, Mendelsohn AB, Weidenbach KN, McDonald AK, Annet JL. Emergency department visits for outpatient adverse drug events: demonstration for a national surveillance system. *Ann Emerg Med* 2005 Feb;45(2):197-206.

14. Classen DC, Pestotnik SL, Evans RS, Lloyd JF, Burke JP. Adverse drug events in hospitalized patients. Excess length of stay, extra costs, and attributable mortality. *JAMA* 1997 Jan 22-29;277(4):301-6.
15. Edwards IR, Aronson JK. Adverse drug reactions: definitions, diagnosis, and management. *Lancet* 2000;356:1255-9
16. Egger T, Dormann H, Ahne G, Runge U, Neubert A, Criegee-Rieck M, Gassmann KG, Brune K. Identification of adverse drug reactions in geriatric inpatients using a computerised drug database. *Drugs Aging* 2003;20(10):769-76.
17. Einarson TR. Drug-related hospital admissions. *Ann Pharmacother* 1993;27:832-40.
18. Eriksson M, Angelin B, Sjöberg S. Risk for fatal statin-induced rhabdomyolysis as a consequence misinterpretation of "evidence-based medicine". *J Intern Med* 2005;257:313-4.
19. Ernst FR, Grizzle AJ. Drug-related morbidity and mortality: updating the cost-of-illness model. *J Am Pharm Assoc.* 2001; 41:192-9
20. FASS 2005.
21. Foppe JW, Westerlund LOT, Hersberger KE, Schaefer MA. Drug-related problem classification systems. *Ann Pharmacother* 2004;38:859-67.
22. Furniss L, Craig SK, Burns A. Medication use in nursing homes for elderly people. *Int J Geriatr Psychiatry* 1998;13(7):433-9.
23. Gardulf A, Bergman U, George C, Nordström G. Granskning av läkemedelsordinationerna vid fyra akutsjukhus visar på stora brister. Dags att datorisera läkemedelshanteringen! *Läkartidningen* 2005;102:1732-7
24. Gilljam H, Andersson M, Bergman U, Eliasson A, Holmberg G. Bedsida. Den handburna penndatorn för komplett journalföring i slutenvård *Läkartidningen* 1995;92:2293-2300
25. Graham DJ et al. Incidence of hospitalized Rhabdomyolysis in patients treated with lipid-lowering drugs. *JAMA* 2004;292:2585-90.
26. Hallas J, Haghfelt T, Gram LF, Grodum E, Damsbo N. Drug related admissions to a cardiology department; frequency and avoidability. *J Intern Med* 1990;228:379-84.
27. Hallas J, Harvald B, Gram LF, Grodum E, Brosen K, Haghfelt T, Damsbo N. Drug related hospital admissions: the role of definitions and intensity of data collection, and the possibility of prevention. *J Intern Med* 1990;228(2):83-90.
28. Hallas J, Harvald B, Worm J, Beck Nielsen J, Gram LF, Grodum E, Damsbo N, Schou J, Kromann Andersen H, Frolund F. Drug related

- hospital admissions. Results from an intervention program. *Eur J Clin Pharmacol* 1993;45:199-203.
29. Heart Protection study Collaborative Group. MRC/BHF Heart protection study of cholesterol lowering with simvastatin in 20 536 high-risk individuals: a randomised placebo-controlled trial. *Lancet* 2002;360:7-22.
 30. Helldén A, Söderström A, Sundman E, Andersén-Karlsson E, Odar-Cederlöf I, Sjövik S, et al. Aktuell njurfunktion i datorjournalen - beslutsstöd för individuell läkemedelsdosering minskar risken för biverkningar. In: Läkarsällskapets Medicinska Riksstämman; 2004; Svenska Mässan, Göteborg: www.svls.se; 2004.
 31. Helldén A, Axelsson L, Bergman U, Herrlin B, Johansson M, Öhlén G. Läkemedelsbiverkningar som orsak till akutinläggning på sjukhus hos en definierad befolkning över 65 år. In: Svenska Läkarsällskapets Riksstämman; 2003; Stockholmsässan, Älvsjö: Svenska Läkarsällskapets handlingar Hygiea; 2003. p. 225-2P.
 32. Helldén A, Johansson M, Öhlén G, Bergman U. Renal function underestimated in elderly hospitalised patients with adverse drug reactions. In: *Clinical and Experimental Pharmacology and Physiology*; 2004; 8th World Congress on Clinical Pharmacology & Therapeutics -CPT2004, Brisbane, Australia: www.blackwellpublishing.com/cep; 2004. p. A160.
 33. Higashi T, Shekelle PG, Solomon DH, Knight EL, Roth C, Chang JT, Kamberg CJ, MacLean CH, Young RT, Adams J, Reuben DB, Avorn J, Wenger NS. The quality of pharmacologic care for vulnerable older patients. *Ann Intern Med* 2004;140 (9):714-20.
 34. Holland R, Lenaghan E, Harvey I, Smith R, Shepstone L, Lipp A. Does home based medication review keep older people out of hospital? The HOMER randomised controlled trial. *BMJ* 2005;330:293-95.
 35. Ibanez L, Laporte J-R, Carne X. Adverse drug reactions leading to hospital admission. *Drug Saf* 1991;6:450-9.
 36. Johansson M, Bergman U, Helldén A, Mejyr S, Öhlén G. Biverkningsrelaterade inläggningar på Karolinska Universitetssjukhuset - Huddinge - en uppföljning med fokus på generikabyte. In: Läkarsällskapets Medicinska Riksstämman; 2004; Svenska Mässan Göteborg: www.svls.se; 2004.
 37. Johnson JA, Bootman JL. Drug-related morbidity and mortality. A cost-of-illness model. *Arch Intern Med* 1995;155:1949-56.
 38. Krska J, Cromarty JA, Arris F, Jamiesson D, Hansford D. Pharmacist-led medication review in patients over 65: a randomized, controlled trial in primary care. *Age and Ageing* 2001;30:205-211.

39. Lagnaoui R, Moore N, Fach J, Longy-Boursier M, Begaud B. Adverse drug reactions in a department of systemic diseases-oriented internal medicine: prevalence, incidence, direct costs and avoidability. *Eur J Clin Pharmacol* 2000;56(2):181-6.
40. Lazarou J, Pomeranz BH, Corey PN. Incidence of adverse reactions in hospitalized patients - a meta-analysis of prospective studies. *JAMA* 1998;279:1200-5.
41. Lindh J, D, M, Kublickas, et al. Internet based clinical trial protocols -- as applied to a study of warfarin pharmacogenetics. *Br J Clin Pharmacol* 58:482-7, 2004
42. Lindh J, Alfredsson L, et al. Several-fold increase in risk of over-anticoagulation by CYP2C9 mutations. *Clin Pharmacol Ther*, 2005 in press.
43. Läkemedelsstatistik, www.janusinfo.se.
44. Mannheimer B, Eklöf S, Bergqvist M, Ulfvarson J, Andersén-Karlsson E, Pettersson H, von Bahr C. Randomized controlled pharmacotherapeutic intervention in an inpatient clinic of internal medicine in Stockholm. Manuscript.
45. McBride WG. Thalidomide and congenital abnormalities. *Lancet*, December 16, 1961
46. McDonnell PJ, Jacobs MR. Hospital admissions resulting from preventable adverse drug reactions. *Ann Pharmacother* 2002;36(9):1331-6.
47. McGuire TM, Moses GM, Shea S, Hildebrand AM. Statin-induced musculoskeletal adverse effects – an audit of calls to the Adverse Medicine Events (AME) line. Abstract. National Prescribing Service Symposium, Brisbane July 2004.
48. Medicinska Kvalitetsrådet. Kvalitetsutveckling: Kvalitetsindikatorer för läkemedelsförskrivning och –hantering. Svenska Läkaresällskapet och Spri; Svensk Medicin Vol 66, 1999.
49. Mjörndal T, Boman MD, Hägg S, Bäckström M, Wiholm B-E, Wahlin A et al. Adverse drug reaction as a cause for admissions to a department of internal medicine. *Pharmacoepidemiol Drug Safe* 2002;11:65-72.
50. Nazareth I, Burton A, Shulman S, Smith P, Haines A. A pharmacy discharge plan for hospitalized elderly patients – a randomized controlled trial. *Age and Ageing* 2001;33-40.
51. Nilsson G, Hedberg P, Jonasson T, Lönnberg I, Bergman U Hellén A: Serum creatinine and glomerular filtration rate – should more care be taken concerning drug prescribing in elderly women? Abstract. EACPT 2005, Poznan.

52. Nilsson Bågenholm E. Inför generisk förskrivning. Ledare i Läkartidningen 2005;102:2449
53. Nolan L, O'Malley K. Prescribing for the elderly. Part I: Sensitivity of the elderly to adverse drug reactions. J Am Geriatr Soc 1988;36(2):142-9.
54. Nygaard HA, Naik M. Drug use in homes for the aged. A comparison between mentally intact and mentally impaired residents. Aging Clin Exp Res 1999;11:186-93.
55. Odar-Cederlöf I, Wennlund A, U. Bergman U. Metformin – laktatacidos en biverkan med dödlig utgång. Manuskript 2005.
56. Ovesjö M-L, Böttiger Y. Vermox till ettåringar? Läkartidningen 2005;102:51
57. Philips DP, Christenfeld N, Glynn LM. Increase in US medication-error deaths between 1983 and 1993. Lancet 1998;351:643-644.
58. Pirmohamed M, James S, Meakin S, Green C, Scott AK, Walley TJ, Farrar K, Kevin Park B and Breckenridge AM. Adverse drug reactions as cause of admission to hospital: prospective analysis of 18 820 patients. BMJ 2004;329;15-19.
59. Rane A. Utsättning av läkemedel. FASS 2005, ss 2186-9.
60. Rochon PA, Gurwitz JH. Optimising drug treatment for elderly people: the prescribing cascade. BMJ 1997;25;315(7115):1096-9.
61. Roughead EE, Gilbert AL, Primrose JG, Sansom LN. Drug-related hospital admissions: a review of Australian studies published 1988-1996. Med J Aust 1998;168:405-408.
62. Salzman C. Medication compliance in the elderly. J Clin Psychiatry 1995;56 Suppl 1:18-22.
63. Sarlöv C, Andersén-Karlsson E, von Bahr C. Läkemedelsbiverkningar leder till sjukhusvård för hjärtpatienter. Läkartidningen 2001;47:5349-53.
64. Schneeweiss S, Hasford J, Göttler M, Hoffmann A, Rietlhling AK, Avorn J. Admissions caused by adverse drug events to internal medicine and emergency departments in hospitals: a longitudinal population-based study. Eur J Clin Pharmacol 2002;58:285-91.
65. Sears EL, Generali JA. Adverse drug reaction and medication error reporting by pharmacy students. Ann Pharmacother 2005;39(3):452-9.
66. Sjöqvist F, Borgå O, Dahl M-L, Orme M. L'E. Fundamentals of Clinical Pharmacology. Avery's Drug Treatment. 4th edition, pp 1-73, 1997.
67. Sjöqvist F. Interaktion mellan läkemedel. FASS 2003, ss 1694-1778.

68. Söderström A, Bergman U, Helldén A, Odar-Cederlöf I. Njurfunktion och läkemedelsbehandling inom hemsjukvården i Farsta. In: Läkaresällskapet Medicinska Riksstämman; 2004; Svenska Mässan, Göteborg: www.svls.se; 2004.
69. Stuart B, Kamal-Bahl S, Briesacher B, Lee E, Doshi J, Zuckerman IH, Verovsky I, Beers MH, Erwin G, Friedley N. Trends in the prescription of inappropriate drugs for the elderly between 1995 and 1999. *Am J Geriatr Pharmacother* 2003;1(2):61-74.
70. Svensk Läkemedelsstatistik 1985, 2000, Apoteket AB.
71. Swedis, Läkemedelsverkets biverkningsdatabas.
72. Tamblyn RM, McLeod PJ, Abrahamowicz M, Laprise R. Do too many cooks spoil the broth? Multiple physician involvement in medical management of elderly patients and potentially inappropriate drug combinations. *Can Med Assoc J*; 154:1177-84, 1996.
73. The National Corporation of Swedish Pharmacies and the County Council of Stockholm. Läkemedelsepidemiologiskt Centrum Drug statistics. Stockholm 2003.
74. Ufer M, Kimland E, Bergman U. Adverse drug reactions and off-label prescribing for paediatric outpatients: A one-year survey of spontaneous reports in Sweden. *Pharmacoepidemiology and Drug Safety* 2004;13:147-152.
75. Ulfvarson J, Adami J, Bardage C, von Bahr C, Wredling R. Attitude, reported health, well-being and sense of coherence in relation to drug consumption in an elderly population. Accepted *British Journal of Community Nursing*.
76. Ulfvarson J, Bardage C, Wredling R, von Bahr C, Adami J. Compliance with drug treatment in association with patient perceived care and information. Accepted *Journal of Clinical Nursing*.
77. Vlahovic-Palcevski V, Bergman U. Quality of prescribing for the elderly in Croatia - computerized pharmacy data can be used to screen for potentially inappropriate prescribing. *Eur J Clin Pharmacol* 2004;60:217-220.
78. von Euler M, Eliasson E, Öhlén G, Bergman U. Adverse drug reactions causing hospitalisation can be monitored from computerized medical records and thereby indicate the quality of drug utilisation. *Pharmacoepidemiol Drug Safe* 2005; published online (www.interscience.wiley.com)
79. von Laue NC, Schwappach DLB, Koeck CM. The epidemiology of preventable adverse events: A review of the literature. *Wien Klin Wochenschr* 2003;115(12):407-415.

80. Walker J, Wynne H. Review: The frequency and severity of adverse drug reactions in elderly people. *Age Ageing* 1994;23:255-9.
81. Waller P, Shaw M, Davidson HO, Shakir S, Ebrahim S. Hospital admissions for “drug-induced” disorders in England: a study using the Hospital Episodes Statistics (HES) database. *Br J Clin Pharmacol* 2005;59(2):213-9.
82. Wettermark B, Bergman U, Krakau I. A case of using aggregate data on dispensed drugs in evaluating the quality of prescribing in urban primary health care in Sweden. Submitted
83. World Health Organization, WHO Technical Report 1972
84. Zermansky AG, Petty DR, Raynor DK, Freemantle N, Vail A. Randomised controlled trial of clinical medication review by a pharmacist of elderly patients receiving repeat prescriptions in general practice. *BMJ* 2001;323:1340-1345

Beställning

Kontorsservice

Tel: 08-737 49 57; Fax: 08-737 49 59

E-post: informationsmaterial.lsf@sl.se

Postadress: Box 6401, 113 82 Stockholm

Besöksadress: Crafoords väg 2, 1 tr

Rapporter från Medicinskt programarbete är publicerade på:
www.ls.sll.se/mpa



Stockholms läns landsting

FORUM för Kunskap och gemensam Utveckling

Box 6909, 102 39 Stockholm

Telefon 08-737 30 00. Fax 08-737 48 00