

Läkemedelsorsakad sjuklighet hos äldre

Kartläggning och förslag till åtgärder

Du får gärna citera Socialstyrelsens texter om du uppger källan, exempelvis i utbildningsmaterial till självkostnadspris, men du får inte använda texterna i kommersiella sammanhang. Socialstyrelsen har ensamrätt att bestämma hur detta verk får användas, enligt lagen (1960:729) om upphovsrätt till litterära och konstnärliga verk (upphovsrättslagen). Även bilder, fotografier och illustrationer är skyddade av upphovsrätten, och du måste ha upphovsmannens tillstånd för att använda dem.

Artikelnummer 2014-12-13
Publicerad www.socialstyrelsen.se, december 2014

Förord

Socialstyrelsen har av regeringen fått i uppdrag att göra en sammanställning av kunskaper om vad som bör göras för att upptäcka, identifiera och hantera läkemedelsorsakade sjukdomstillstånd hos äldre. Bakgrunden är att en betydande andel av akuta inläggningar av äldre på sjukhus har rapporterats bero på läkemedelsbiverkningar.

Rapporten vänder sig till landets läkemedelskommittéer samt läkare och sjuksköterskor som kommer i kontakt med äldre patienter i sin verksamhet. Förutom att tillhandahålla en kunskapssammanställning inom området, presenterar rapporten ett förslag till utformning av instrument som kan användas som stöd för att upptäcka och identifiera läkemedelsorsakade tillstånd på akutmottagningen, på vårdavdelningen, i primärvården och i kommunal vård och omsorg.

Projektgruppen har bestått av Johan Fastbom (projektledare), Bengt Danielsson, Lennarth Johansson, Christian Linders och Pinelopi Lundquist, samtliga vid Socialstyrelsen samt Lennart Holm vid Läke­medelsverket. Rapporten har tagits fram av Johan Fastbom

Arbetet har skett i samverkan med en extern expertgrupp, bestående av representanter för Läke­medelsverket och Statens beredning för medicinsk utvärdering (SBU), samt sakkunniga inom disciplinerna akutmedicin, geriatrik, omvårdnad, farmaci, farmakologi samt epidemiologi.

Ansvarig avdelningschef har varit Natalia Borg.

Lars-Erik Holm
Generaldirektör

Innehåll

Förord	3
Sammanfattning	7
Inledning	8
Bakgrund	8
Uppdraget	9
Syfte och mål	9
Avgränsningar	9
Metod och genomförande	10
Genomgång av vetenskapliga studier	10
Analys av svenska biverkningsrapporter	11
Analys av biverkningsrelaterade diagnoser i patientregistret	12
Samråd och samverkan	13
Resultat av kartläggningen	14
Genomgång av vetenskapliga studier	14
Analys av svenska biverkningsrapporter	17
Analys av biverkningsrelaterade diagnoser i patientregistret	22
Diskussion	24
Resultat av kartläggningen	24
Ekonomiska konsekvenser	26
Åtgärder för att minska förekomsten av läkemedelsorsakad sjuklighet hos äldre	27
Slutsatser	35
Referenser	36
Bilaga 1. Extern expertgrupp	39
Bilaga 2. Originalstudier av läkemedelsbiverkningar som orsak till inläggning på sjukhus av äldre, 2000–2014	40

Sammanfattning

Socialstyrelsen har på uppdrag av regeringen gjort en sammanställning av kunskapen kring läkemedelsorsakade sjukdomstillstånd hos äldre, i syfte att så långt som möjligt förebygga dessa.

Rapporten visar att drygt åtta procent av akuta inläggningar av äldre på sjukhus orsakas av läkemedelsbiverkningar, och att cirka 60 procent av dem bedöms vara möjliga att förebygga.

Ett begränsat antal läkemedelsgrupper som ger upphov till ett begränsat antal symtom och tillstånd, ligger bakom merparten av dessa inläggningar.

- De läkemedel som oftast orsakar biverkningar som leder till inläggningar av äldre på sjukhus är: Hjärt-kärlläkemedel, antikoagulantia (blodförtunnande medel), läkemedel som påverkar centrala nervsystemet (psykofarmaka, morfinbesläktade smärtstillande medel, antiepileptika), antibiotika, cytostatika, antiinflammatoriska medel (NSAID) och diabetesmedel.
- De tillstånd som dessa läkemedel orsakar, som oftast föranleder inläggningarna är: lågt blodtryck, fall, blödningar, hjärtrytmrubbningar, salt- och vätskebalansrubbningar, medvetandepåverkan eller konfusion (förvirring), hjärtsvikt samt hypoglykemi (lågt blodsocker).

Socialstyrelsen anser, mot denna bakgrund, att det bör vara möjligt att utveckla ett kliniskt användbart instrument för att minska förekomsten av dessa tillstånd.

- Socialstyrelsen avser därför att, i samverkan med landets läkemedelskommittéer, ta fram ett eller flera instrument som kan användas som stöd för att upptäcka och identifiera läkemedelsorsakad sjuklighet hos äldre, på akutmottagningen, på vårdavdelningen, i primärvården och i kommunal vård och omsorg.
- Socialstyrelsen avser vidare att med utgångspunkt från resultaten i denna rapport, utveckla nya indikatorer som kan fogas till de tidigare framtagna *Indikatorer för god läkemedelsterapi hos äldre*.

Inledning

Bakgrund

Äldres läkemedelsanvändning har ökat påtagligt de senaste 25 åren. Detta kan betraktas som ett resultat av en positiv utveckling där nya läkemedel och behandlingsprinciper har gjort det möjligt att behandla allt fler sjukdomar och tillstånd. Samtidigt medför dock en omfattande läkemedelsanvändning en ökad risk för läkemedelsproblem. Kroppsliga förändringar på grund av ålder och sjukdom påverkar både omsättning och effekter av läkemedel, vilket leder till en ökad känslighet och därmed risk för biverkningar. Samtidig användning av många läkemedel utgör också en betydande riskfaktor i sig [1], för bland annat biverkningar och för att läkemedel ska påverka varandras effekter (läkemedelsinteraktioner), ett fenomen som ofta benämns *polyfarmaci* [2].

Äldre drabbas oftare av läkemedelsbiverkningar än yngre. Studier har visat en biverkningsförekomst på mellan 8 och 22 procent hos äldre i primärvård, och 19 och 31 procent i slutenvård [3]. Många läkemedelsbiverkningar är mindre allvarliga, såsom trötthet, muntorrhet och förstoppning. De kan pågå under lång tid utan att få svårare följder, men kan ha en stark påverkan på livskvalitet och funktion. Vissa biverkningar är dock allvarliga (till exempel blödning eller hjärtrytmrubbning) eller kan få allvarliga konsekvenser (till exempel fallolycka till följd av yrsel), och kan leda till akuta inläggningar på sjukhus [4].

Ett stort antal studier har gjorts genom åren, både i Sverige [5-10] och i andra länder [11-13], kring detta problem, och mycket tyder på att det är omfattande hos äldre. Risken att bli inlagd på sjukhus på grund av läkemedelsbiverkningar har rapporterats vara minst fyra gånger större hos äldre än hos yngre [13]. Andelen akuta sjukhusinläggningar av äldre som bedöms bero på läkemedelsbiverkningar varierar kraftigt mellan olika studier. Några relativt nya svenska undersökningar visar dock höga andelar [9, 10], uppemot 30 procent, och en jämförelse av svenska studier sedan slutet av 70-talet tyder på att problemet har blivit allt vanligare och att de som läggs in på sjukhus av denna orsak är allt äldre och använder allt fler läkemedel [4, 10].

Trots den omfattande vetenskapliga dokumentationen av problemet med läkemedelsorsakade akuta sjukdomstillstånd hos äldre, görs emellertid i dag lite i vården för att förbättra situationen. En grundläggande orsak till detta är att läkemedelsbiverkningar många gånger inte identifieras som orsak till de tillstånd som föranleder akut sjukvård av äldre. Upp till hälften av alla läkemedelsorsakade akutbesök och sjukhusinläggningar har dock bedömts vara möjliga att förebygga [14], vilket talar för att metoder och instrument bör utvecklas för att upptäcka, identifiera och förebygga läkemedelsorsakad sjuklighet hos äldre.

Uppdraget

Socialstyrelsen formulerade 2013, på eget initiativ, ett projekt som blev ett regeringsuppdrag inom äldreområdet för budgetåret 2014. Uppdraget lyder: "Socialstyrelsen ska [...] göra en sammanställning av kunskaper om vad som bör göras för att upptäcka, identifiera och hantera läkemedelsorsakade sjukdomstillstånd för att så långt möjligt förebygga dessa".

Syfte och mål

Syftet med uppdraget är att minska förekomsten av läkemedelsorsakad sjuklighet hos äldre.

Uppdragets mål är

- att göra en kunskapssammanställning om läkemedelsbiverkningar som orsak till inläggning av äldre på sjukhus, som kan utgöra underlag till regionalt och lokalt informationsarbete och utbildningsaktiviteter för att öka kunskapen i vården om läkemedelsorsakad sjuklighet hos äldre
- att utveckla förslag till instrument ("checklista" eller liknande) som kan användas som stöd för att upptäcka och identifiera sådana tillstånd på akutmottagningen, på vårdavdelningen, i primärvården och i kommunal vård och omsorg.

Med större kunskap och bra instrument, kan läkemedelsorsakade sjukdomstillstånd hos äldre upptäckas och identifieras i tid, vilket borde leda till en mer ändamålsenlig sjukhusvård. I förlängningen kan detta förhoppningsvis också leda till ett arbete för att förebygga många av dessa tillstånd.

Avgränsningar

Projektet är avgränsat till studier av personer 65 år eller äldre, och läkemedelsbiverkningar som orsakar inläggning på sjukhus. Det omfattar inte andra läkemedelsrelaterade orsaker (exempelvis bristande följsamhet) till sjukhusinläggning. Det omfattar inte läkemedelsförgiftningar och studerar inte specifikt läkemedelshanteringsfel, till exempel feldosering, som orsak till akut sjuklighet hos äldre.

Metod och genomförande

Grunden för projektet är en kartläggning av läkemedelsbiverkningar som orsak till inläggning av äldre på sjukhus. Kartläggningen är baserad på tre olika källor:

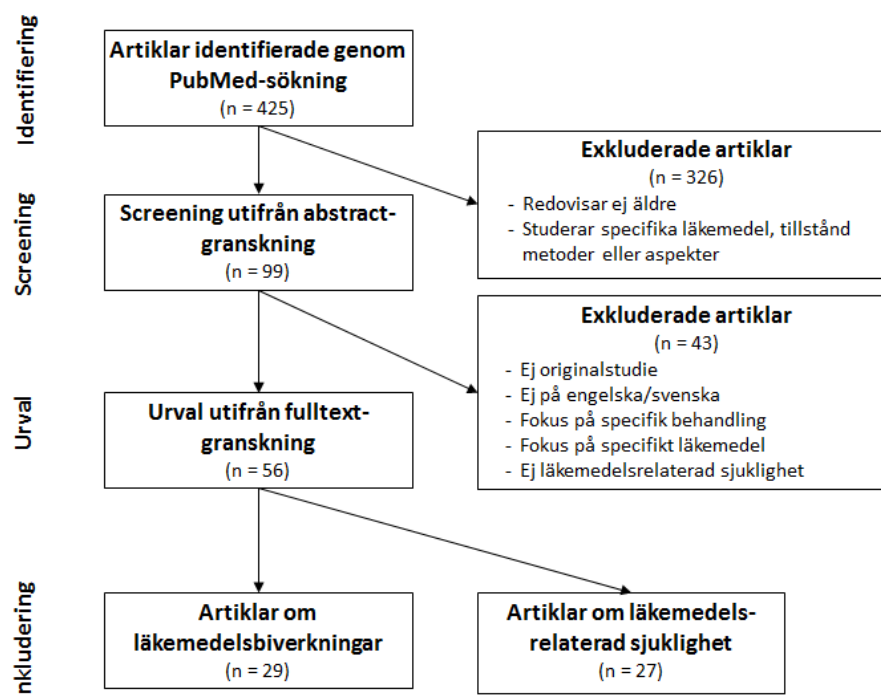
- genomgång av vetenskapliga studier inom området
- analys av biverkningsrapporter till Läkemedelsverket
- analys av biverkningsrelaterade diagnoser i patientregistret.

Genomgång av vetenskapliga studier

Genomgången omfattar originalstudier publicerade mellan år 2000 och september 2014, som undersöker förekomsten av läkemedelsbiverkningar som orsak till akut inläggning på sjukhus och som inkluderar personer som är 65 år eller äldre.

Syftet med genomgången var att ta reda på i vilken utsträckning akuta inläggningar av äldre på sjukhus bedöms vara orsakade av läkemedelsbiverkningar, hur stor andel av dessa inläggningar som anses vara förebyggbara, vilka läkemedel/läkemedelsgrupper som oftast bedöms vara orsaken samt vilka symtom eller tillstånd som föranleder den akuta inläggningen.

Figur 1: Flödesdiagram, urval av originalstudier.



Litteraturgranskningen har genomförts i tre steg (figur 1):

- Sökning i litteraturdatabas (PubMed. Söktermer: *pharmaceutical preparations/ae, drug therapy/ae, drug toxicity, drug interactions, medication errors, hospitalization, patient admission, aged*) och första urval – resulterade i 99 vetenskapliga artiklar.
- Abstract-granskning och andra urval. För att identifiera studier som undersöker läkemedelsrelaterade sjukhusinläggningar – 56 originalstudier identifierades.
- Litteraturgranskning för att välja ut studier som specifikt undersöker läkemedelsbiverkningar – 29 originalstudier valdes ut.

Av de 29 studier som fokuserar på läkemedelsbiverkningar, exkluderades sex studier som beskriver problemområdet men inte redovisar resultat som är möjliga att jämföra, och ytterligare åtta som inte primärt studerar äldre. Den fortsatta analysen baserades således på 15 originalarbeten, som inkluderade dels studier som specifikt undersöker äldre, dels sådana som studerar inläggningar på geriatriska och internmedicinska avdelningar, där patienterna företrädesvis utgörs av äldre.

Ett rankingssystem tillämpades för att sammanställa resultaten kring de vanligaste läkemedelsgrupperna och de vanligaste biverkningarna, enligt följande: De tio vanligaste läkemedelsgrupperna och biverkningarna i varje studie extraherades. Beroende på hur vanlig läkemedelsgruppen eller biverkningen bedömdes vara i en studie, tilldelades den ett nummer mellan 1 och 10. Om till exempel antikoagulantia var den läkemedelsgrupp som oftast var orsaken till biverkningarna i en studie, tilldelades det nummer 1, om beta-blockerare var det näst vanligaste orsaken tilldelades det nummer 2 och så vidare. Därefter sammanräknades värdena från de utvalda studierna och medelvärden beräknades för de olika läkemedelsgrupperna och biverkningarna. Endast läkemedelsgrupper och biverkningar som omnämns i minst tre studier inkluderades i rankingen. De läkemedelsgrupper och biverkningar som hade lägst medelvärde rankades högst, det vill säga bedömdes vara vanligast.

De granskade studierna redovisar läkemedel och läkemedelsgrupper på olika sätt. I vissa studier redovisas i detalj vilka substanser som avses, medan andra stannar vid övergripande beskrivningar, till exempel "cardiovascular drugs" (hjärt-kärlläkemedel). För att kunna sammanställa dessa resultat gjordes därför en omvandling av dem till närmast motsvarande läkemedelsgrupp enligt ATC-systemet (Anatomical Therapeutic Chemical classification, WHO). En treställig ATC kod har vanligen använts, utom i de fall där mer eller mindre information har framkommit i de granskade artiklarna. Även för biverkningarna ses en stor variation i hur de redovisas i den granskade litteraturen. Särskilt varierande är rapporteringen kring hjärtrelaterade biverkningar. Dessa redovisas därför i denna rapport både i den övergripande gruppen "hjärtproblem ospecifiserat" och som mer detaljerade biverkningar, exempelvis "hjärtsvikt".

Analys av svenska biverkningsrapporter

Den som bedriver verksamhet inom hälso- och sjukvården har skyldighet att "snarast rapportera samtliga misstänkta biverkningar av läkemedel till Läke-

medelsverket” (se LVFS 2012:14 *Läkemedelsverkets föreskrifter om säkerhetsövervakning av humanläkemedel*).

Analysen i denna rapport, som har utförts av Läkemedelsverket, bygger på biverkningsrapporter från hälso- och sjukvården, gällande personer 65 år och äldre under 2009–2013. Uppgifterna är tagna ur BiSi, Läkemedelsverkets nya system för registrering av biverkningar och signaler, som från och med november 2013 ersätter det tidigare systemet SWEDIS.

I rapporten redovisar vi de biverkningar som bedömts som allvarliga, det vill säga sådana som är "dödliga, livshotande, invalidiserande eller medför missbildning, behov av sjukhusvård eller förlängd sjukhusvård". Biverkningarna är klassificerade enligt MedDRA (Medical Dictionary for Regulatory Activities), ett internationellt terminologisystem för sjukdomar, diagnoser, symtom, resultat från laboratorieundersökningar med mera. Läkemedel som rapporterats som misstänkta orsaker till de rapporterade biverkningarna, är klassificerade enligt ATC-systemet och redovisas på fyrställig ATC-kodsnivå.

Analys av biverkningsrelaterade diagnoser i patientregistret

Den som bedriver verksamhet inom hälso- och sjukvården är skyldig att lämna uppgifter till Socialstyrelsens patientregister, bland annat om patienter som har vårdats inom den slutna hälso- och sjukvården [SOSFS 2009:26 *Ändring i Socialstyrelsens föreskrifter (SOSFS 2008:26) om uppgiftsskyldighet till patientregistret*]. Läkemedelsbiverkningar ska registreras när de har medfört väsentliga besvär eller risker för patienten, eller när sjukvården har fått vidta särskilda åtgärder för att hindra en ogynnsam konsekvens för patienten.

Vid registreringen tillämpas det internationella kodningssystemet *Klassifikation av sjukdomar och hälsoproblem*, ICD-10 [15]. Biverkningen registreras med en diagnoskod som beskriver det kliniska tillstånd som biverkningen orsakat (till exempel blodtrycksfall eller njursvikt). Diagnoskoden kombineras med en orsakskod som anger att tillståndet kopplas till ett läkemedel. Här tillämpas kodserien Y40-Y59 ("Läkemedel, droger och biologiska substanser i terapeutiskt bruk som orsak till ogynnsam effekt"). Socialstyrelsen rekommenderar att när läkemedlet är känt ska den specifika koden Y57.9 ("Läkemedel eller drog i terapeutiskt bruk som orsak till ogynnsam effekt") användas tillsammans med en ATC-kod som identifierar den enskilda läkemedelssubstansen [16], exempelvis:

<i>Hypotoni orsakad av läkemedel</i>	<i>I95.2</i>
<i>Läkemedel som orsak till ogynnsam effekt</i>	<i>Y57.9</i>
<i>ATC-kod för enalapril (en ACE-hämmare)</i>	<i>C09AA02</i>

Endast om man inte känner till det exakta läkemedlet i fråga bör man använda de övriga ICD-koderna i serien, som definierar läkemedelsgrupper och inte enskilda substanser.

Analyserna i denna rapport omfattar alla vårdtillfällen i slutenvård, för personer 65 år och äldre där minst en orsakskod i serien Y40-Y59 har angi-

vits. Vårdtillfällen där ICD-koder har registrerats som anger läkemedelsförgiftning (T36-T50 samt T96), har exkluderats. På grund av en tidigare påtaglig underrapportering av läkemedelsbiverkningar till registret [16], analyserades endast de senaste två årens (2012–2013) registreringar.

För att få en bild av vilka läkemedelsbiverkningar som är vanligast i denna patientgrupp, har vi sammanställt de huvuddiagnoser som registrerats vid dessa vårdtillfällen. I den vetenskapliga litteraturen anges ofta biverkningar på en mer övergripande nivå och kan därför innefatta flera olika diagnoser enligt ICD-systemet. För att kunna redovisa data från patientregistret på motsvarande sätt, har vi därför för många biverkningar aggregerat enskilda diagnoser. För exempelvis hjärtrytmrubbningar har vi räknat in R00 (onormal hjärtrytm), I44 (atrioventrikulärt block och vänstersidigt grenblock), I45 (andra retledningsrubbningar) och I49 (andra hjärtarytmier). Samtidigt har vi exkluderat diagnoser som inte med rimlig säkerhet kan antas bero på en läkemedelsbiverkning, till exempel I48 (förmaksflimmer och förmaksfladder).

För att undersöka vilka läkemedel som registrerats som orsak till biverkningarna, har vi i första hand sammanställt förekomsten av de ATC-koder som kopplats till koden Y57.9. Därefter har de övriga koderna i serien Y40-Y59 översatts till närmast motsvarande ATC-koder (fyrställig nivå) som adapterats till sammanställningen. Exempelvis har koderna Y44.2 (orsakskod som gäller ogynnsam effekt av antikoagulantia) och Y44.4 (ogynnsam effekt av antitrombotiska läkemedel) översatts till ATC-koden B01A (anti-koagulantia).

Samråd och samverkan

Detta arbete har genomförts i samråd med en extern expertgrupp som består av representanter för Läkemedelsverket och Statens Beredning för Medicinsk Utvärdering (SBU), samt sakkunniga inom disciplinerna akutmedicin, geriatrik, omvårdnad, farmaci, farmakologi samt epidemiologi (bilaga 1).

Arbetet har även skett i samverkan med projektet ”att utveckla indikatorer som beskriver vård- och omsorgsprocesser, rehabilitering samt socialtjänstens äldreomsorg”, där en del av uppdraget (ett regeringsuppdrag) är att ”äldres besök vid sjukhusbundna akutmottagningar ska studeras för att få mer kunskap om hur mest sjuka äldres onödiga besök på akuten kan undvikas”. Inom ramen för detta projekt anlitas Health Navigator AB, som i en del av uppdraget har genomfört den litteraturgenomgång som ligger till grund för denna rapport.

Resultat av kartläggningen

Genomgång av vetenskapliga studier

De 15 studier som valdes ut för denna rapport redovisas i detalj i bilaga 2. Figur 2 visar att den uppskattade förekomsten av läkemedelsbiverkningar som orsak till inläggningar på sjukhus varierade kraftigt (0,75–46 procent) mellan studierna. Medianvärdet av samtliga studier är drygt åtta procent. För svenska förhållanden skulle detta motsvara uppskattningsvis cirka 35 000 sjukhusinläggningar av äldre.¹

Figur 2: Genomsnittlig andel inläggningar orsakade av läkemedelsbiverkningar i granskade studier, median (min-max) och antal studier

	Alla åldrar	Äldre patienter (primärt >65)
Internmedicinska/ geriatriska patienter	8,5 % (3,2-14 %) n=7*	10,3 % (7,8-35 %) n=3**
Alla patienter/ övriga	2,3 % (0,76-21 %) n=8***	7,4 % (0,75-46 %) n=5****

* inkluderar cirka 67 000 inläggningar, ** inkluderar cirka 1 300 inläggningar, *** inkluderar cirka 10 miljoner inläggningar, **** inkluderar cirka 7 miljoner inläggningar.

I 6 av de 15 studierna har man gjort en bedömning av hur stor andel av läkemedelsorsakade inläggningar som är förebyggbara. Andelen varierar också här betydligt, mellan 20 och 91 procent, med ett medianvärde om 61 procent. Medianvärdet för andelen inläggningar som orsakas av förebyggbara läkemedelsbiverkningar, är således drygt fem procent (0,2–42 procent). Detta skulle innebära att 20 000–25 000 akuta inläggningar av äldre årligen i Sverige, skulle vara potentiellt förebyggbara.

Läkemedel som orsakar flest biverkningar

Hjärt-kärlläkemedel (summan av ATC-grupper med begynnelsebokstav C) och blodförtunnande medel var de läkemedelsgrupper som oftast bedömdes vara orsak till biverkningsrelaterade sjukhusinläggningar i de granskade studierna, följt av antidepressiva läkemedel (tabell 1).

¹ I Sverige genomfördes under 2013 ca 860 000 akutbesök av personer 65 år eller äldre. Av dessa ledde ca 48 procent till en akut inläggning (Väntetider i vid sjukhusbundna akutmottagningar, Socialstyrelsen 2013).

Tabell 1. Vanligaste läkemedelsgrupperna kopplade till biverkningsorsakade sjukhusinläggningar av äldre, enligt granskade studier

Fallande ordning utifrån sammanlagt värde enligt beskrivet rankningsförfarande.

ATC-kod	Läkemedelsgrupper
B01	Antikoagulantia
C03	Diuretika (urindrivande medel)
N06A	Antidepressiva medel
J01	Antibakteriella medel för systemiskt bruk
A10	Diabetesmedel
L01	Cytostatika/cytotoxiska medel
M01	Antiinflammatoriska medel (NSAID)
N03	Antiepileptika
C09	Medel som påverkar renin-angiotensinsystemet
C07	Beta-receptorblockerande medel
C01A	Hjärtglykosider (särskilt digoxin)
N02	Analgetika (särskilt opioder - morfinbesläktade smärtstillande medel)
C08	Kalciumantagonister

Biverkningar som oftast orsakar inläggningar på sjukhus

De läkemedelsbiverkningar som rapporterades orsaka flest inläggningar var fall, yrsel, hjärtproblem av olika slag och olika former av blödningar (tabell 2).

Tabell 2. Vanligaste läkemedelsbiverkningarna som orsakar inläggningar på sjukhus av äldre, enligt granskade studier

Fallande ordning utifrån sammanlagt värde enligt beskrivet rankningsförfarande.

Biverkning
Fall/fraktur
Yrsel
Hjärtproblem ospecificerade
Blödning ospecificerad (inklusive hjärnblödning)
Saltbalansrubbnig
Bradykardi (långsam hjärtfrekvens)
Hjärtsvikt
Kognitiv störning
Lågt blodtryck
Mag-tarmblödning
Hypoglykemi (lågt blodsocker)
Hudreaktion
Njursvikt
Kolit (inflammation i tjocktarmen)
Illamående och kräkning
Feber
Allergi, ospecificerad
Depression
Andningssvårigheter
Benmärgspåverkan

Vilka läkemedel orsakar vilka biverkningar?

I fyra granskade artiklar [7, 17, 18, 19] redovisas specifika samband mellan symtom eller tillstånd och läkemedel som bedömts vara orsaken (tabell 3).

Tabell 3. Vanligaste kopplingarna mellan läkemedel och biverkningar enligt granskade studier

Presenteras utan inbördes ordning.

Läkemedelsgrupper	Biverkning
Hjärta-kärlläkemedel	Hjärtrytmrubbning, andningsbesvär, saltbalansrubbningar, fall, hosta, hyperkalemi (høgt kaliumvärde), lågt blodtryck, illamående, mardrömmar, nedsatt njurfunktion, ångest
Antikoagulantia	Anemi, hjärnblödning, diarré, mag-tarmblödning, huvudvärk, høgt INR-värde
Diuretika (urindrivande medel)	Akut njursvikt, saltbalansrubbningar, fall, hyperkalemi (høgt kaliumvärde), hyponatremi (lågt natriumvärde), lågt blodtryck, nedsatt njurfunktion
Antidepressiva medel	Hjärtrytmrubbning, extrapyramidala bieffekter, fall, förvirring, hyponatremi, psykisk störning, svimning
Antibakteriella medel för systemiskt bruk	Allergisk reaktion, clostridium difficile-infektion, diarré, kräkning, hypoglykemi (lågt blodsocker), kramp, høgt INR-värde

Risikfaktorer

De viktigaste faktorerna som är förknippade med ökad risk för biverkningar som orsakar sjukhusinläggningar hos äldre är, enligt de studier som granskats; kön, hög ålder, polyfarmaci (oftast definierat som användning av fler än fem läkemedel) och nedsatt njurfunktion. Andra riskfaktorer som omnämns är uthämtning vid flera apotek, depression, nya läkemedel senaste månaden och nyligt besök vid akutmottagning [20].

Kvinnor drabbas i högre utsträckning än män

Tio av de granskade studierna tar upp könsskillnader. Nio studier finner att kvinnor oftare än män drabbas av akuta inläggningar orsakade av läkemedelsbiverkningar. I två studier visar man att sambandet med kvinnligt kön är signifikant i en multivariat analys med justering för andra riskfaktorer [17, 21].

Risken ökar med åldern

Åtta studier undersöker sambandet mellan hög ålder och risken för akuta inläggningar orsakade av läkemedelsbiverkningar, och alla utom en finner att risken ökar med stigande ålder. En studie visar att personer 75 år och äldre har en fyrfaldigt högre risk jämfört med de som är 55–64 år [22].

Polyfarmaci är en viktig riskfaktor

I sju av studierna studeras betydelsen av att patienterna har många läkemedel. Samtliga studier visar att polyfarmaci är en betydande riskfaktor. En studie visar exempelvis att patienter med 6–10 läkemedel hade 48 procent högre risk att drabbas av allvarlig läkemedelsbiverkning jämfört med patienter med fem eller färre läkemedel. Risken för patienter med 11 eller fler läkemedel var 93 procent större [20]. Mekanismer som lyfts fram i artiklarna, för hur polyfarmaci ökar risken är – förutom exponering för många läkeme-

del och därmed potentiella biverkningar – interaktioner mellan läkemedel särskilt i kombination med nedsatt njurfunktion.

Nedsatt njurfunktion är en viktig riskfaktor

Sex studier diskuterar betydelsen av nedsatt njurfunktion. Studierna visar att det är en viktig riskfaktor och att upp till en fjärdedel (10–26 procent) av äldres akuta inläggningar orsakade av läkemedelsbiverkningar, kan bero på nedsatt njurfunktion.

Analys av svenska biverkningsrapporter

Totalt registrerades 9 585 biverkningsrapporter från hälso- och sjukvården, som gäller personer ≥ 65 år, under den undersökta perioden 2009–2013. De omfattande inalles 14 739 biverkningar. Fördelning utifrån ålder, kön och allvarlighetsgrad visas i tabell 4. De allvarliga biverkningarna, som analyseras i detta projekt, utgjorde drygt 60 procent av det totala antalet biverkningar.

Tabell 4. Antal unika biverkningar i biverkningsrapporter för äldre ≥ 65 år, rapporterade från hälso- och sjukvården 2009–2013

Ålder	Alla		Kvinnor		Män	
	Alla biv.	Allvarliga	Alla biv.	Allvarliga	Alla biv.	Allvarliga
< 65	14739	9006	8648	5054	6079	3946
65–79	9505	5349	5382	2794	4114	2552
≥ 80	5234	3657	3266	2260	1965	1394

Källa: Svenska biverkningsdatabasen, BiSi, Läkemedelsverket

Vanligaste läkemedelsbiverkningarna

Biverkningarna presenteras nedan på två nivåer enligt MedDRA; dels på den överordnade nivån *System Organ Class (SOC; tabell 5)*, dels på mellannivån *High-Level Terms (HLT; tabell 6 och 8)*. Terminologin i MedDRA är primärt skriven på engelska språket.

Tabell 5. Vanligaste allvarliga läkemedelsbiverkningarna hos äldre ≥ 65 år, rapporterade från hälso- och sjukvården 2009–2013

Biverkningarna är klassificerade enligt MedDRA SOC (engelsk terminologi). Andelar (procent). Fallande ordning

Typ av biverkning	Alla n=9006	Kvinnor n=5054	Män n=3946	65–79 n=5349	≥ 80 n=3657
Nervous system disorders	15,3	14,1	16,8	14,6	16,2
Gastrointestinal disorders	13,5	14,8	11,8	12,3	15,1
Metabolism and nutrition disorders	7,8	9,2	6,1	6,8	9,4
Skin and subcutaneous tissue disorders	6,6	6,5	6,7	7,5	5,3
Investigations ¹	6,4	6,4	6,5	5,9	7,1
Cardiac disorders	6,3	5,8	6,9	5,3	7,8
General disorders and administration site conditions ²	6,2	6,2	6,3	6,8	5,3
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	6,2	6,2	6,2	7,0	4,9
Vascular disorders	5,8	5,2	6,6	4,6	7,6
Psychiatric disorders	5,0	4,7	5,4	4,2	6,3

Källa: Svenska biverkningsdatabasen, BiSi. Läkemedelsverket

¹ Avvikande laboratorievärden och liknande

² Exempelvis feber, smärta, inflammation

De vanligaste typerna av rapporterade allvarliga biverkningar hänfördes till nervsystemet (de omfattade exempelvis stroke, medvetanderubbningar och konfusion - det vill säga förvirring) mag-tarmkanalen (till exempel mag-tarmblödningar) samt metabolism och nutrition (till exempel salt- och vätskebalansrubbningar och blodsockerrubbningar) (tabell 5). Flertalet biverkningar var vanligare hos personer som är 80 år och äldre jämfört med åldrar-na 65–79 år. Det fanns dock inte något tydligt mönster av könsskillnader.

Tabell 6. Vanligaste allvarliga läkemedelsbiverkningarna hos äldre ≥ 65 år, rapporterade från hälso- och sjukvården 2009–2013

Biverkningarna är klassificerade enligt MedDRA HLT (engelsk terminologi). Andelar (procent). Fallande ordning.

Typ av biverkning	Alla n=9006	Kvinnor n=5054	Män n=3946	65–79 n=5349	≥ 80 n=3657
Central nervous system haemorrhages and cerebrovascular accidents	5,0	4,0	6,4	4,6	5,7
Vascular hypotensive disorders	3,5	2,9	4,3	2,5	4,9
Rate and rhythm disorders	3,3	3,2	3,4	2,0	5,1
Disturbances in consciousness	3,0	2,8	3,2	2,2	4,1
Sodium imbalance	2,8	4,1	1,2	1,9	4,2
Confusion and disorientation	2,5	2,4	2,6	1,8	3,5
Renal failure and impairment	2,3	2,0	2,8	2,3	2,3
Potassium imbalance	2,3	2,5	2,0	1,9	2,8
Neurological signs and symptoms	2,3	2,5	2,0	2,1	2,6
Non-site specific gastrointestinal haemorrhages	2,2	2,1	2,3	1,5	3,1
Angioedemas	2,0	1,7	2,5	2,4	1,6

Källa: Svenska biverkningsdatabasen, BiSi, Läkemedelsverket

Tabell 6 visar de vanligaste allvarliga biverkningarna på den något mer detaljerade HLT-nivån. Stroke (omfattande både blödningar och hjärninfarkter) var vanligast följt av lågt blodtryck eller blodtrycksfall och rytmrubbningar i hjärtat.

Tabell 7. Vanligaste läkemedelsgrupperna som angivits vara orsak till allvarliga biverkningar hos äldre ≥ 65 år, rapporterade från hälso- och sjukvården 2009–2013

Biverkningarna är klassificerade enligt ATC. Andelar (procent). Fallande ordning.

Läkemedelsgrupp	Alla n=7435	Kvinnor n=4099	Män n=3329	65–79 n=4330	≥ 80 n=3105
B01A Antikoagulantia	16,5	13,5	20,1	13,6	20,5
L04A Immunsuppressiva medel	7,2	8,5	5,7	11,1	1,9
C09A ACE-hämmare	5,1	4,4	5,9	4,5	5,9
C07A Beta-receptorblockerande medel	4,9	4,5	5,5	3,3	7,3
N02A Opioider (morfinbesläktade smärtstillande medel)	4,2	4,8	3,4	3,0	5,8
L01X Övriga cytostatiska och cytotoxiska medel	3,3	3,2	3,5	4,8	1,3
N06A Antidepressiva medel	3,2	3,7	2,5	2,6	4,0
M01A Antiinflammatoriska medel (NSAID)	3,0	3,2	2,7	3,0	2,9
J01C Antibakteriella betalaktamer, penicilliner	2,5	2,5	2,5	2,3	2,7
N03A Antiepileptika	2,5	2,4	2,6	2,8	2,0

Källa: Svenska biverkningsdatabasen, BiSi, Läkemedelsverket

Misstänkta läkemedel

Totalt klassades 11 791 unika läkemedel som misstänkta orsaker till de rapporterade biverkningarna, varav 7 435 till allvarliga biverkningar. Tabell 7 visar de läkemedelsgrupper som var vanligast bland dessa. Antikoagulantia (som omfattar både koagulationshämmande läkemedel, såsom warfarin, och läkemedel som hämmar trombocyterna, det vill säga blodplättarna, såsom acetylsalicylsyra i lågdosberedning) dominerade, följt av olika typer av hjärtkärlläkemedel (bland annat ACE-hämmare och betareceptorblockerande medel) och två grupper av läkemedel för behandling av tumörer och rubbningar i immunsystemet (ATC-grupp L) – immunsuppressiva medel och övriga cytostatiska och cytotoxiska medel.

För personer 80 år och äldre, fanns också följande läkemedelsgrupper med bland de tio vanligaste som angivits som orsak till allvarliga biverkningar: Hjärtglykosider (C01A, 3,3 procent), Loopdiuretika (C03C, 2,5 procent) och Kaliumsparande diuretika (C03D, 2,4 procent); och för kvinnor: Medel som påverkar benvävnad och mineralisering (M05B, 2,7 procent).

De vanligaste enskilda läkemedlen som angavs som misstänkta orsaker till allvarliga biverkningar hos äldre ≥ 65 år, var warfarin (9,3 procent), ACE-hämmaren enalapril (4,2 procent), acetylsalicylsyra (2,6 procent), beta-receptorblockeraren metoprolol (2,4 procent) samt hjärtläkemedlet digoxin (2,2 procent).

Vanligaste läkemedelsbiverkningarna och misstänkta läkemedel

I tabell 8 visas de sju vanligaste rapporterade biverkningarna, och för var och en av dem de tre läkemedelsgrupper som oftast angivits som misstänkta orsaker.

För två av biverkningarna dominerade en läkemedelsgrupp påtagligt över andra: antikoagulantia vid *central nervous system haemorrhages and cerebrovascular accidents* (blödning eller kärlhändelse i centrala nervsystemet) och betareceptorblockerande medel vid *rate and rhythm disorders* (hjärtrytmrubbningar).

Tabell 8. Vanligaste rapporterade allvarliga läkemedelsbiverkningarna, och förekomst av de läkemedelsgrupper som oftast angivits ha orsakat dem

Biverkningarna är klassificerade enligt MedDRA HLT (engelsk terminologi). Rapporter från hälso- och sjukvården, för äldre ≥ 65 år, 2009–2013.

Biverkning - läkemedelsgrupp	Alla		Kvinnor		Män	
	n	procent	n	procent	n	procent
<i>Central nervous system haemorrhages and cerebrovascular accidents</i>	531		232		299	
B01A Antikoagulantia	429	80,8	177	76,3	252	84,3
S01L Medel vid kärlsjukdomar i ögat	34	6,4	20	8,6	14	4,7
L01X Övriga cytostatiska och cytotoxiska medel	10	1,9	2	0,9	8	2,7
<i>Vascular hypotensive disorders</i>	536		252		284	
C07A Beta-receptorblockerande medel	98	18,3	50	19,8	48	16,9
C09A ACE-hämmare	81	15,1	33	13,1	48	16,9
C08C Kalciumantagonister med övervägande kärlselektiv effekt	53	9,9	31	12,3	22	7,7
<i>Rate and rhythm disorders</i>	425		235		190	
C07A Beta-receptorblockerande medel	198	46,6	100	42,6	98	51,6
C01A Hjärtglykosider (digitalis)	75	17,6	47	20,0	28	14,7
C09A ACE-hämmare	20	4,7	14	6,0	6	3,2
<i>Disturbances in consciousness</i>	353		187		165	
N02A Opioider	54	15,3	36	19,3	18	10,9
C07A Beta-receptorblockerande medel	41	11,6	20	10,7	21	12,7
N03A Antiepileptika	26	7,4	15	8,0	11	6,7
<i>Sodium imbalance</i>	377		305		70	
N06A Antidepressiva medel	79	21,0	64	21,0	14	20,0
C03E Diuretika (urindrivande medel) i kombination med kaliumsparande medel	53	14,1	42	13,8	11	15,7
C03A Tiazider (en typ av urindrivande medel)	49	13,0	42	13,8	7	10,0
<i>Confusion and disorientation</i>	314		170		144	
N02A Opioider	85	27,1	47	27,6	38	26,4
N03A Antiepileptika	24	7,6	14	8,2	10	6,9
N05C Sömnmedel och lugnande medel	24	7,6	8	4,7	16	11,1
<i>Renal failure and impairment</i>	339		172		167	
C09A ACE-hämmare	61	18,0	30	17,4	31	18,6
M01A Antiinflammatoriska medel (NSAID)	38	11,2	17	9,9	21	12,6
A10B Blodglukossänkande medel, exkl. insulin	35	10,3	18	10,5	17	10,2

Källa: Svenska biverkningsdatabasen, BiSi, Läke-medelsverket

Analys av biverkningsrelaterade diagnoser i patientregistret

Tabell 9 visar de läkemedelsgrupper som oftast var registrerade i patientregistret som orsak till ogynnsam effekt av läkemedel, via någon ICD-kod i serien Y40-Y59 (inklusive Y57.9), vid vårdtillfällen i slutenvård för personer 65 år och äldre, under 2012–2013.

Liksom i biverkningsrapporteringen till läkemedelsverket, dominerade antikoagulantia och olika hjärt-kärl läkemedel (ATC-koder med begynnelsebokstav C). Därefter följde opioider (morfinbesläktade smärtstillande medel) och olika typer av antibiotika (ATC-koder med begynnelsebokstav J) främst penicilliner.

Tabell 9. De 20 vanligaste typerna av läkemedel som angivits som orsak till läkemedelsbiverkningar, i patientregistret

Antal vårdtillfällen och andel (procent) av totalt antal vårdtillfällen i slutenvård 2012–2013, med minst en registrerad orsakskod (Y40-Y59) som anger ogynnsam effekt av läkemedel (n=8 093). Äldre ≥ 65 år.

ATC-kod	Läkemedelsgrupp	n	procent
B01A	Antikoagulantia	1913	23,6
N02A	Opioider	649	8,0
L01X	Övriga cytostatiska/cytotoxiska medel	370	4,6
J01C	Penicilliner	369	4,6
C09A	ACE-hämmare	343	4,2
C07A	Beta-receptorblockerande medel	311	3,8
N03A	Antiepileptika	199	2,5
M01A	Antiinflammatoriska medel (NSAID)	191	2,4
N06A	Antidepressiva medel	177	2,2
C01A	Hjärtglykosider (digitalis)	147	1,8
H02A	Kortikosteroider för systemiskt bruk	141	1,7
N05A	Neuroleptika (huvudsakligen antipsykotiska medel)	140	1,7
C03A	Tiazider (en typ av urindrivande medel)	115	1,4
A10B	Diabetesmedel i tablettform	104	1,3
C03C	Loopdiuretika (en typ av urindrivande medel)	104	1,3
L01B	Cytostatiska/cytotoxiska medel, antimetaboliter	98	1,2
C03D	Kaliumsparande diuretika (urindrivande medel)	93	1,1
J01M	Antibakteriella kinolonderivat	93	1,1
J01D	Övriga antibakteriella betalaktamer (bland annat cefalosporiner)	92	1,1
L04A	Immunosuppressiva medel	90	1,1

Källa: Patientregistret

I tabell 10 redovisas de huvuddiagnoser som förekom vid de vårdtillfällen i slutenvård för personer 65 år och äldre, under 2012–2013, där en orsakskod för ogynnsam effekt av läkemedel (Y40-Y59) hade registrerats. I denna sammanställning – där diagnoskoderna i många fall har grupperats för att motsvara de diagnoser som redovisas i ovan nämnda vetenskapliga studier – var blödningar vanligast, följt av magtarmproblem (exempelvis illamående,

förstoppning, buksmärtor) salt- och vätskebalansrubbning samt hypotension (lågt blodtryck eller blodtrycksfall).

Tabell 10. De vanligaste huvuddiagnoserna som angivits vid de vårdtillfällena då ICD-koderna Y40-Y59 registrerats i patientregistret

Antal vårdtillfällen och andel (procent) av totalt antal vårdtillfällen i slutenvård 2012–2013, med minst en registrerad orsakskod (Y40-Y59) som anger ogynnsam effekt av läkemedel (n= 14 049). Äldre ≥ 65 år.

ICD-koder	Diagnoser/Tillstånd ¹	n	procent
I60, I61, I62, R04, R31, R58	BLÖDNINGAR	1007	7,2
K29, K58, K59, R10, R11, R19	MAG-TARMPROBLEM	579	4,1
E83, E86, E87	SALT- OCH VÄTSKEBALANSRUBBNING	561	4,0
I95, R55	HYPOTENSION	475	3,4
R40, R41, R44	MEDVETANDEPÅVERKAN	466	3,3
I44, I45, I49, R00	HJÄRTRYTMRUBBNING	303	2,2
I50	HJÄRTSVIKT	291	2,1
S02, S12, S22, S32, S42, S52, S72, S82,	FRAKTURER	288	2,0
N17, N19	NJURSVIKT	283	2,0
L02, L08, L27, L50, L51, L53	HUDPÅVERKAN	267	1,9
R50	FEBER	238	1,7
I63	Cerebral infarkt	238	1,7
H81, R42	YRSEL	228	1,6
N39	Andra sjukdomar i urinorganen	178	1,3
K25, K26	MAGSÅR	151	1,1
R53	Sjukdomskänsla och trötthet	146	1,0
D50, D61, D62, D64	ANEMI	143	1,0
R06, J96	ANDNINGSPROBLEM	128	0,9
K52	Annan icke infektiös inflammation i magsäcken och tarmen	116	0,8
D70	BLODPÅVERKAN	99	0,7

Källa: Patientregistret

¹Diagnoser/tillstånd skrivna med versaler är sammansatta av flera olika ICD-koder

Diskussion

Denna rapport presenterar resultat från analyser av data från tre olika källor. Sammanställningen syftar till att ge en bild av omfattningen av inläggningar på sjukhus av äldre på grund av läkemedelsbiverkningar, vilka biverkningar som är vanligast i dessa sammanhang och vilka läkemedel som oftast orsakar dem. Resultaten från de olika analyserna är påtagligt samstämmiga och ger en bra bild av vilka biverkningar och vilka läkemedel som är viktigast att ta hänsyn till.

Resultat av kartläggningen

Sammanställningen av internationella och svenska studier inom området, visar en stor variation när det gäller förekomsten av läkemedelsbiverkningar och möjligheten att förebygga dem. Medianen för samtliga identifierade studier visar att cirka åtta procent av äldres akuta inläggningar är orsakade av läkemedelsbiverkningar. Detta är en lägre siffra än de som ibland nämns i den svenska diskussionen på området; exempelvis rapporterade två svenska studier att 27 [9] respektive 35 [10] procent av inläggningarna bedömdes vara, helt eller till stor del, orsakade av läkemedelsbiverkningar. Variationen i resultat mellan olika studier beror sannolikt främst på skillnader i metod och studiepopulation. Generellt brukar registerstudier ge lägre resultat än studier som bygger på journalgranskningar [12], och flera av de studier som har granskats för denna rapport är registerbaserade. Sannolikt utgör därför medianvärdet om åtta procent i denna sammanställning, en underskattning av förekomsten av biverkningar. En internationell systematisk översikt från 2008 visade ett medianvärde för äldre patienter om 10,7 procent [12], och en tidigare internationell metaanalys från 2001, ett medelvärde om hela 16,6 procent [11].

Det bör dock framhållas att läkemedelsbiverkningar även vid den nivå som presenteras i denna rapport, utgör en av de största enskilda orsakerna till akuta sjukhusinläggningar av äldre. Resultaten pekar också på att det finns en stor resurs- och kvalitetsmässig potential i att arbeta med att förbättra läkemedelsanvändningen hos äldre. Majoriteten av biverkningarna har i de granskade studierna bedömts som möjliga att förebygga, och enligt den aktuella sammanställningen skulle drygt 5 procent av äldres akuta inläggningar på sjukhus kunna förebyggas genom en bättre förskrivning och uppföljning. Detta innebär att uppskattningsvis 20 000–25 000 akuta inläggningar av äldre skulle kunna undvikas årligen i Sverige.

Litteraturgenomgången visar att det är ett begränsat antal läkemedelsgrupper, som ger upphov till ett begränsat antal biverkningar, som ligger bakom merparten av sjukhusinläggningarna. Sammanställningen visar att de vanligaste biverkningarna i detta sammanhang är: fall, yrsel eller lågt blodtryck, hjärtsymtom inklusive rytmrubbningar, blödningar av olika slag, saltrubbningar, hjärtsvikt, kognitiv störning och hypoglykemi (lågt blodsocker; och de vanligaste läkemedlen är: hjärt-kärllekemedel, antikoagulantia, centralt verkande läkemedel (främst psykofarmaka, opioider och antiepileptika), an-

tibiotika, diabetesmedel, cytostatika och antiinflammatoriska läkemedel (NSAID). Analyserna av data från Läkemedelsverkets biverkningsdatabas (BiSi) och patientregistret visar likartade resultat. Detta mönster stämmer väl med vad som rapporterats i en relativt färsk internationell översikt [13].

I de granskade vetenskapliga studierna framträder också vissa faktorer som är förknippade med ökad risk för inläggning på sjukhus på grund av läkemedelsbiverkningar: kvinnligt kön, hög ålder, polyfarmaci samt nedsatt njurfunktion.

Intressant nog utgör endast ett fåtal av dessa läkemedel sådana som har identifierats som olämpliga för äldre. I stället är det stora flertalet av dem läkemedel som bedöms vara till stor nytta vid behandling av viktiga sjukdomar och besvär hos äldre, såsom högt blodtryck, hjärtsvikt, smärta; och vid förebyggande behandling mot blodpropp vid förmaksflimmer och efter hjärtinfarkt och stroke. Många av de läkemedel som ofta ligger bakom biverkningsrelaterade sjukhusinläggningar av äldre, är också bland dem som är vanligast i denna patientgrupp – exempelvis hjärt-kärlläkemedel och anti koagulantia. Några är mindre vanliga men i gengäld biverkningsbenägna – exempelvis NSAID och antiepileptika.

Begränsningar i kartläggningen

Genomgången av vetenskapliga studier

Skillnaderna i metod och studiepopulation mellan de olika granskade studierna gör att en sammanställning av de procentsatser som redovisas i dem, skulle bli missvisande. Detta problem hanterades med hjälp av en rankningsmetod för att sammanställa de vanligaste läkemedelsgrupperna och biverkningarna (se metodavsnittet).

Ett annat problem är att läkemedlen i dessa studier sällan är klassificerade utifrån ATC-systemet. I några av dem tillämpas ICD och i andra finns ingen tydlig klassifikation. För att kunna sammanställa dessa data och göra dem jämförbara med resultaten från Läkemedelsverkets biverkningsstatistik och från patientregistret, gjordes därför en översättning av dem till närmast motsvarande ATC-koder. Ett kvarstående problem är dock att detaljeringsgraden i många fall är låg. Exempelvis redovisas inte hur vanliga *opioider* är, utan bara förekomsten av den större gruppen *analgetika* som också omfattar andra typer av smärtstillande medel med helt andra verkningsmekanismer och därmed annat biverkningsmönster.

Analysen av biverkningsrapporterna

Vid analys av biverkningsrapporter finns alltid en osäkerhet om i vilken utsträckning de symtom och tillstånd som rapporteras verkligen beror på en läkemedelsbiverkning. Den som skickar in en biverkningsrapport kan göra det enbart på misstanke om biverkning. Vid handläggningen av fallet utgår man från de uppgifter som finns i rapporten och gör, baserat på ett antal frågor, en bedömning av om det finns ett samband mellan symtomet eller tillståndet och det aktuella läkemedlet.

Analysen i denna rapport baseras på alla inskickade rapporter oavsett utfallet av denna sambandsbedömning. Detta är emellertid det normala vid signalspaning. Dessutom har endast en liten andel (5 procent) av alla rapporter för

personer 65 år och äldre under den aktuella tidsperioden, klassificerats som att samband saknas eller inte kan fastställas.

Vi vet inte i vilken omfattning de rapporterade biverkningarna har medfört akut inläggning på sjukhus, men det är rimligt att anta att en stor andel av dem har gjort det, eftersom de har bedömts som allvarliga.

Även om alla misstänkta biverkningar idag ska rapporteras till Läkemedelsverket, så är det förmodligen vanligare att man rapporterar mer ovanliga och allvarliga biverkningar. Detta kan medföra en underskattning av biverkningar som är vanliga eller förväntade, exempelvis yrsel och blodtrycksfall som enligt litteraturgenomgången är vanliga orsaker till sjukhusinläggning hos äldre. Vidare kan det förklara varför vissa mer ovanliga läkemedelsgrupper hos äldre, till exempel cytostatika och immunsuppressiva läkemedel, hamnar relativt högt i rangordningen.

Analysen av Patientregistret

Ett betydande problem med att använda patientregistret för att analysera förekomsten av läkemedelsbiverkningar och dess orsaker, är den påtagliga underreporteringen till registret [16]. I mer än hälften av fallen då den rekommenderade koden för läkemedelsbiverkning användes (Y57.9), registrerades ingen ATC-kod. Vidare tyder det faktum att förekomsten av diagnoser för läkemedelsbiverkning (ICD Y40-Y59) i patientregistret ökar för varje år sedan början av 2000-talet, på en generell underreportering av läkemedelsbiverkningar till patientregistret, om än i minskande grad. Som diskuteras ovan kan detta också innebära att mer ovanliga läkemedelsbiverkningar registreras mer flitigt än de mer vanliga eller förväntade, vilket kan bidra till en underreportering av läkemedelsbiverkningar som drabbar äldre.

Vidare går det inte att avgöra om en registrerad läkemedelsbiverkning föranledde den aktuella sjukhusinläggningen eller huruvida den fanns vid tidpunkten för inläggningen eller uppstod under sjukhusvistelsen.

Slutligen finns det inte något sätt att avgöra om en viss diagnoskod är kopplad till en viss orsakskod i patientregistret. Man kan därför inte säkert veta vilken biverkning som är aktuell när en sådan orsakskod har registrerats. I analyserna i denna rapport har vi utgått från antagandet att det är huvuddiagnosen som anger biverkningen. Detta medför sannolikt en viss felklassificering, men är förmodligen i flertalet fall korrekt.

Ekonomiska konsekvenser

I ett par svenska studier från början av 2000-talet beräknades kostnaden för varje vårdtillfälle som beror på läkemedelsbiverkning vara 20 000 kronor [4], en kostnad som i dag torde vara högre. Enligt beräkningarna i föreliggande rapport, sker årligen cirka 35 000 akuta inläggningar av äldre, som beror på läkemedelsbiverkningar, varav 20 000–25 000 är förebyggbara. Om man utgår från att varje vårdtillfälle som beror på läkemedelsbiverkning i dag kostar 25 000, vilket överensstämmer med beräkningar i en färsk svensk studie [23], så innebär det en total kostnad om nära 900 miljoner kronor per år, varav 500–600 miljoner kan vara möjliga att spara in genom förebyggande arbete.

Med tanke på att andelen äldre kommer att öka kraftigt framöver, framför allt andelen personer ≥ 80 år under åren 2020–2030, så kan denna kostnad

förväntas växa påtagligt, om ingenting görs. Även om bara en mindre andel av dessa vårdtillfällen kunde förebyggas så skulle det innebära en besparing för samhället på flera hundra miljoner kronor.

Åtgärder för att minska förekomsten av läkemedelsorsakad sjuklighet hos äldre

Generella åtgärder

Läkemedelsbiverkningar behöver fångas upp innan de orsakar svårare skada. Det viktigaste är att alltid "tänka tanken", det vill säga att alltid ha läkemedelsbiverkningar i åtanke, när symtom förmedlas eller tecken observeras. Det gäller läkare, sjuksköterskor och annan personal som vårdar äldre, men också de äldre själva och deras närstående. Också farmaceuter kan spela en viktig roll i att upptäcka läkemedelsbiverkningar i samband med äldre patienters besök på apoteket [24]. Utöver detta finns det en rad olika åtgärder som kan minska risken för att biverkningar ska uppstå.

Mer kunskap om äldre och läkemedel och läkemedelsbiverkningar

Utbildning för att öka kunskapen om äldre och läkemedel behövs på flera nivåer i vården. För läkarna behövs inte bara fler undervisningstimmar under grundutbildningen, utan också vidareutbildning. Ett bra initiativ för detta på nationell nivå är *Läkemedelsbehandling av äldre*, en webbutbildning på Kunskapsguiden (www.kunskapsguiden.se), som riktar sig till AT-läkare, framtagen av Socialstyrelsen i samråd med Landstingens läkemedelskommittéer (LOK), Läkemedelsverket, Sveriges läkarförbund, Svenska Läkaresällskapet samt Sveriges Kommuner och Landsting (SKL).

Det är också viktigt att utbilda övrig vårdpersonal. Det gäller inte minst den patientnära personalen (till exempel undersköterskor och hemtjänstpersonal) som utgör en viktig länk mellan patient och läkare, och som bland annat kan förmedla information om misstänkta biverkningar och andra läkemedelsproblem. SKL utvecklar en webbutbildning om äldre och läkemedel, riktad till omvårdnadspersonal *Jobba säkert med läkemedel*, som ska vara klar att användas i början av 2015.

Det finns också utbildningar specifikt om läkemedelsbiverkningar, i det som kallas farmakovigilans². Ett exempel är den utbildning som Mälardalens högskola ger sedan 2008 i *Läkemedelsbiverkningar – farmakovigilans ur ett sjuksköterskeperspektiv*. Utbildningen, som är en webbaserad distanskurs, ges i samarbete med Läkemedelsverkets regionala biverkningsenheter.

Tydligare ansvar

Ett vanligt problem är att läkare bara anser sig ha ansvar för sin egen förskrivning och att det är en omöjlig uppgift att ta ansvar för alla patientens läkemedel, främst på grund av bristande information från andra förskrivare och apotek [25]. Sveriges läkarförbund har, i nära samarbete med LOK – Nätverk för Sveriges Läkemedelskommittéer, tagit fram en modell för hur

² Farmakovigilans är den vetenskap och de aktiviteter som relaterar till att upptäcka, utvärdera, förstå och förhindra biverkningar av läkemedel samt alla andra läkemedelsrelaterade problem (WHO).

ansvaret för läkemedelsordinationer och för patientens samlade läkemedelsbehandling bäst hanteras i olika situationer. Modellen, sammanfattad i åtta punkter, presenteras i skriften *Ansvar för patientens ordinerade läkemedel – läkemedelslista*. Bland annat sägs att: ”varje läkare som ordinerar ett läkemedel har ansvar för att denna ordination är lämplig både utifrån patientens hälsotillstånd och övriga läkemedel samt annan pågående behandling eller utredning ” och att ”varje läkare som ordinerar ett läkemedel har ansvar för behandling och uppföljning av detta läkemedel, om ej annat överenskommit med kollega”

Följa upp och avsluta läkemedelsbehandling

Den första punkten i Läkarförbundets och LOK:s skrift *Ansvar för patientens ordinerade läkemedel – läkemedelslista* säger att ”ordination som avser läkemedelsbehandling – läkemedelsordination – innebär förutom beslutet om läkemedelsbehandlingen också ansvar för plan för uppföljning och avslutning av behandlingen”.

För att en läkemedelsbehandling ska ge bästa tänkbara verkan med så få oönskade effekter som möjligt, behöver den följas upp en viss tid efter ordination, när det gäller effekt, biverkningar och patientens följsamhet till ordinationen. Detta gäller i synnerhet vid behandling av äldre, där stora individuella skillnader i känsligheten för läkemedel gör att det är svårt att i ordinationsögonblicket säkert välja rätt dos, och ibland till och med rätt läkemedel, för den aktuella patienten.

Det är också viktigt att avsluta en läkemedelsbehandling i rätt tid. För läkemedelsbehandling som är tänkt att ges under en begränsad tid, bör man redan vid ordinationsögonblicket besluta om tidpunkt för att avsluta behandlingen. All läkemedelsbehandling bör också med jämna mellanrum omprövas när det gäller indikation (omständighet som utgör skäl för behandling, t.ex. hjärtsvikt). Om indikationen inte längre är aktuell ska behandlingen avslutas.

Samarbete

Samarbete mellan olika yrkesgrupper i vården är en viktig förutsättning för en god läkemedelsanvändning hos äldre. En svensk undersökning har visat att kommunikationsklimatet på ett äldreboende är viktigt för läkemedelsbehandlingen – ju sämre kommunikation desto sämre kvalitet [26]. Den personal som arbetar närmast de boende är de som har störst möjlighet att observera biverkningar och andra läkemedelsproblem, och kan rapportera till sjuksköterskan, som vid behov kan rapportera vidare till läkaren. För att denna arbetsfördelning ska fungera behövs inte bara utbildning, det måste också upplevas som viktigt och naturligt att diskutera läkemedelsproblem mellan olika personalkategorier och våga ifrågasätta.

Ett bra incitament för tvärprofessionellt samarbete är läkemedelsgenomgångar. Webbutbildningen *Läkemedelsgenomgångar för äldre*, som utgår från Socialstyrelsens föreskrift SOSFS 2012:9 [Ändring i föreskrifterna och allmänna råden (SOSFS 2000:1) om läkemedelshantering i hälso- och sjukvården] och vägledning [27] om läkemedelsgenomgångar för äldre ordinerade fem eller fler läkemedel, vänder sig till flera olika yrkeskategorier inom vården av äldre – verksamhetschefer, läkare, sjuksköterskor och vårdpersonal – och kan stimulera till sådant samarbete.

Minimera överföringsfel och gå igenom läkemedel

SKL driver sedan 2008 en nationell satsning för ökad patientsäkerhet, och har som en del i detta arbete tagit fram ett åtgärds paket för att förebygga läkemedelsfel i vårdens övergångar [28]. I åtgärds paketet presenteras metoden läkemedelsavstämning som ett sätt att förebygga läkemedelsfel när patienten skrivs in respektive ut från sjukhus, byter vårdenhet eller vårdnivå.

Läkemedelsavstämning innebär att ”avlämnande och mottagande ordinator i varje övergång kontrollerar, i dialog med patienten, att ordinationslistan är fullständig, korrekt och medicinskt rimlig”. I korthet omfattar detta att man vid in- och utskrivning av en patient till eller från en vårdenhet gör en kartläggning av aktuell medicinering inklusive receptfria läkemedel, en rimlighetsbedömning av läkemedelsanvändningen samt upprättar en aktuell läkemedelslista.

En tämligen färsk svensk studie har visat att läkemedelsavstämning och genomgång enligt modellen Lund Integrated Medicines Management (LIMM) vid in- och utskrivning av äldre till och från sjukhus, signifikant minskade antalet läkemedelsrelaterade återbesök på sjukhuset [29].

År 2012 gav Socialstyrelsen ut föreskrifter med krav på att läkemedelsgenomgångar ska erbjudas personer som är 75 år eller äldre och har fem eller fler läkemedel [SOSFS 2012:9 *Ändring i föreskrifterna och allmänna råden (SOSFS 2000:1) om läkemedelshantering i hälso- och sjukvården*]. Den enkla läkemedelsgenomgången, som beskrivs där, liknar i mångt och mycket en läkemedelsavstämning. Den ska genomföras vid besök hos läkare i öppen vård, inskrivning i sluten vård, påbörjad hemsjukvård, inflyttning i särskilt boende samt vid, eller vid misstanke om, läkemedelsrelaterade problem (LRP). Den omfattar en genomgång av patientens läkemedel för att kunna upprätta en aktuell läkemedelslista och en bedömning av om läkemedelsbehandlingen är ändamålsenlig och säker. Om man vid den enkla läkemedelsgenomgången upptäcker LRP, till exempel en biverkning, ska dessa om möjligt åtgärdas då.

Utbilda allmänheten

Minst lika viktigt som att läkaren, i mötet med den äldre patienten, är uppmärksam på och ställer frågor kring läkemedelsbiverkningar, är det att patienten frågar läkaren om risker med medicineringen och berättar om symptom eller händelser som kan vara tecken på biverkningar. Socialstyrelsens handbok för patienter *Min guide till säker vård* [30] framhåller vikten av att patienten deltar i besluten om sin vård och behandling, och rekommenderar patienten bland annat att fråga om det finns några biverkningar eller risker med behandlingen.

Förutom en god och öppen dialog mellan patienten och läkaren, behövs också kunskap hos patienter och deras närstående. Ett initiativ i rätt riktning är satsningen *Koll på läkemedel* som pensionärsorganisationerna SPF och PRO driver sedan 2009, i samarbete med Apoteket AB. Syftet är att utbilda och stödja patienter så att de själva kan agera för en bättre behandling (www.kollpalakemedel.se).

Specifika åtgärder

Mot bakgrund av att en stor andel av de läkemedelsbiverkningar som leder till inläggning på sjukhus av äldre, beror på ett relativt begränsat antal läkemedelsgrupper som orsakar ett avgränsat antal symtom eller tillstånd, så borde det vara möjligt att utveckla ett kliniskt användbart instrument för att stödja arbetet med att identifiera, åtgärda och förebygga sådana biverkningar [31].

Befintliga instrument

Några instrument har redan utvecklats, framför allt i Europa, för att screena för och förebygga läkemedelsbiverkningar hos äldre.

HARM Wrestling Task Force

The HARM Wrestling Task Force är ett holländskt initiativ (HARM står för "hospital admissions related to medication") där man tagit fram 9 generella och 34 läkemedelsspecifika rekommendationer för att förebygga sjukhusinläggningar orsakade av läkemedel [32, 33].

De generella rekommendationerna inkluderar bland annat: utnämning av huvudansvarig för läkemedelsbehandlingen när en patient har fem eller fler läkemedel för långvarigt bruk och när flera läkare är involverade i behandlingen; vikten av att dokumentera behandlingstid och tidpunkt för utvärdering eller omprövning av läkemedel som inte är avsedda för långvarigt bruk; samt regelbundna läkemedelsgenomgångar.

De läkemedelsspecifika rekommendationerna fokuserar på:

- mag-tarmblödning (på grund av koagulationshämmare, trombocythämmare, NSAID)
- saltrubbningar (på grund av urindrivande medel, RAAS-hämmare³), njursvikt (NSAID, RAAS-hämmare) och hjärtsvikt (NSAID)
- frakturer på grund av fall (på grund av psykofarmaka, hjärt-kärlläkemedel)
- frakturer på grund av kortisonbehandling
- försämrad blodsockerkontroll på grund av orala antidiabetika
- försämrad blodsockerkontroll på grund av kortisonbehandling
- bradykardi (långsam hjärtfrekvens) på grund av digoxin eller sotalol (en beta-receptorblockerare)
- svår förstoppning på grund av opioidbehandling.

STOPIT

Verktyget STOPIT (Screening Tool for Older People's Inappropriate Treatments) har utvecklats i projektet *Improving Prescribing for the Elderly (ImPE)* (NIHR CLAHRC, Northwest London, England), som syftar till att minska doser och avsluta läkemedelsbehandlingar som är onödiga eller potentiellt bidrar till inläggningar eller återinläggningar på sjukhus.

Verktyget bygger på STOPP-delen (Screening Tool of Older Persons' Potentially inappropriate prescriptions) av STOPP/START-kriterierna [34]. Det omfattar läkemedelsbehandling som bedömts vara riskfylld för äldre och kunna bidra till läkemedelsrelaterad sjuklighet:

³ Läkemedel som påverkar renin-angiotensin-aldosteron-systemet: ACE-hämmare och angiotensin-II antagonister.

- urindrivande medel
- antihypertensiva läkemedel (mot högt blodtryck)
- andra hjärt-kärl-läkemedel
- bensodiazepiner (viss typ av sömnmedel och lugnande medel), användning mer än en månad
- opioider
- NSAID
- trombocythämmare
- antipsykotika
- protonpumpshämmare
- antibiotika
- användning av ≥ 6 läkemedel

och ett antal symtom eller tillstånd som har identifierats kunna bidra till läkemedelsrelaterade problem hos äldre:

- fall till följd av hypotension (lågt blodtryck), försämrad balans eller yrsel
- blödning
- konfusion/sedation (trötthet)
- salt- och vätskebalansrubbnings
- njursvikt
- förstoppning.

GerontoNet

The *GerontoNet ADR Risk Score* är framtagen av the GerontoNet group, ett nätverk för akademiska geriatriska kliniker inom EU, som en enkel och kliniskt användbar metod för att identifiera äldre (≥ 65 år) patienter som löper ökad risk att drabbas av läkemedelsbiverkningar [35]. Detta instrument omfattar följande mått:

- ≥ 4 sjukdomar
- nedsatt njurfunktion (glomerulär filtrationshastighet ≤ 60 ml/min)
- hjärtsvikt
- leversjukdom
- antal läkemedel (≤ 5 , 6–7 eller ≥ 8)
- tidigare läkemedelsbiverkning.

Instrumentet framtaget av The HARM Wrestling Task Force och verktyget STOPIT har en likartad struktur som baseras på de viktigaste läkemedelsgrupperna och symtomen eller tillstånden som ligger bakom allvarligare biverkningar hos äldre. Det finns också en påtaglig likhet mellan dem och de läkemedelsgrupper och symtom/tillstånd som har befunnits vara vanligast i denna rapport. Dessa två verktyg utgör en bra utgångspunkt för utveckling av ett svenskt instrument för att stödja arbetet med att minska läkemedelsorsakad sjuklighet hos äldre.

Förslag till utformning av ett svenskt instrument

Ett instrument för att stödja arbetet med att identifiera, åtgärda och förebygga läkemedelsbiverkningar som orsakar sjukhusinläggning av äldre, skulle kunna utgå från en tabell över de vanligaste symtomen och tillstånden som föranleder sådana inläggningar och de läkemedel eller läkemedelsgrupper

som oftast orsakar dem, baserad på resultaten av analyserna i denna rapport (tabell 11).

Tabell 11. Förslag till uppställning av viktiga symptom/tillstånd och läkemedelsgrupper, som ofta ligger bakom läkemedelsbiverkningar som orsakar inläggning på sjukhus av äldre

Symtom/ eller tillstånd	Läkemedelsgrupp
Fall	Psykofarmaka Opioider Antiepileptika Urindrivande medel
Blödning, hjärnan	Antikoagulantia (koagulationshämmande medel och trombocythämmare)
Blödning, magtarmkanalen	NSAID, acetylsalicylsyra, antikoagulantia, kortisonpreparat, antidepressiva
Lågt blodtryck, blodtrycksfall	Hjärt-kärlläkemedel (beta-receptorblockerare, kalciumantagonister, ACE-hämmare, ARB ¹ , urindrivande medel) Vissa antidepressiva och antipsykotika.
Saltrubbningar – låg natriumnivå	Antidepressiva Urindrivande medel (tiazider, loopdiuretika)
Saltrubbningar – låg kaliumnivå	Urindrivande medel (tiazider, loopdiuretika)
Saltrubbningar – hög kaliumnivå	Kaliumsparande urindrivande medel ACE-hämmare ARB ¹
Hjärtrytmrubbning	Beta-receptorblockerare Digoxin Antidepressiva
Hjärtsvikt	NSAID
Medvetandesänkning, konfusion	Opioider Psykofarmaka Antiepileptika Antikolinerga medel
Nedsatt njurfunktion/njursvikt	NSAID ACE-hämmare ARB ¹
Lågt blodsocker	Perorala antidiabetika Insulin
Magtarmbesvär (illamående/kräkningar, förstoppning, diarré, oklara buksmärtor)	Opioider NSAID Digoxin Antibakteriella medel

¹Angiotensin II-antagonister

Instrumentet skulle lämpligen utformas som en checklista [36], där läkemedel knyts till symtom/tillstånd eller vice versa. En sådan koppling kan uttryckas enligt följande princip:

Om patienten har detta läkemedel, sök i första hand efter detta symtom eller tillstånd.

eller

Vid detta symtom eller tillstånd, tänk i första hand på detta/dessa läkemedel

Instrumentet skulle lämpligen också omfatta aspekter på riskfaktorer eller andra försvårande omständigheter, såsom:

- Ålder
- Multisjuklighet
- Polyfarmaci
- Nedsatt njurfunktion
- Läkemedelsinteraktioner
- Påverkan på allmäntillståndet, t.ex. feber, uttorkning
- Kontraindikationer (tillstånd som ökar risken med viss läkemedelsbehandling).
- Tidigare läkemedelsbiverkning

Vidare skulle instrumentet kunna ge förslag på vissa åtgärder som kan leda till att en biverkning upptäcks eller identifieras, exempelvis:

- Ortostatiskt prov (metod för att mäta blodtrycksfall)
- Blodprovtagning för att mäta njurfunktionen
- Blodprovtagning för att mäta elektrolyter
- Blodprovtagning för att mäta blodsocker
- EKG

Var skulle instrumentet kunna användas?

Ett instrument av det slag som föreslås ovan skulle med olika utformning kunna användas på flera olika sätt.

På akutmottagningen och vårdavdelningen

På akutmottagningen skulle ett sådant instrument i första hand användas för att upptäcka och identifiera läkemedelsbiverkningar hos äldre. Om tiden inte medger detta, kan bedömningen istället göras på vårdavdelningen. Instrumentet kan användas av läkaren vid undersökningen av patienten eller av sjuksköterskan i ett förberedande samtal inför läkarbedömningen.

Vid läkemedelsgenomgångar i primärvården

Ett instrument av denna typ skulle vara lämpligt att använda vid läkemedelsgenomgångar för äldre, där en central uppgift är att upptäcka och åtgärda LRP, såsom läkemedelsbiverkningar. Delar av instrumentet skulle också kunna ligga till grund för nya indikatorer i Socialstyrelsens *Indikatorer för god läkemedelsterapi hos äldre* [37], som i dag utgör ett av kunskapsunderlagen vid en läkemedelsgenomgång.

I hemsjukvården och på särskilt boende

En särskild version kunna tas fram för vård- och omsorgspersonal i hemsjukvården och på särskilt boende, som kan ge dem stöd att upptäcka allvarigare läkemedelsbiverkningar i det dagliga arbetet.

Patientversion

Det skulle också vara möjligt att använda delar av det föreslagna instrumentet som underlag för en checklista för äldre patienter och anhöriga, i första hand med utgångspunkt från viktiga symtom som bör föranleda misstanke om läkemedelsbiverkning.

Slutsatser

Denna rapport visar att drygt åtta procent av akuta inläggningar av äldre på sjukhus orsakas av läkemedelsbiverkningar. Det är en lägre förekomst än vad som i många fall har rapporterats i svenska sammanhang, men även vid denna nivå utgör läkemedelsbiverkningar en av de största enskilda orsakerna till sjukhusinläggningar av äldre. Vidare har mer än hälften av biverkningarna i de studier som granskats i detta projekt, bedömts vara möjliga att förebygga. Detta innebär att uppskattningsvis 20 000 – 25 000 inläggningar av äldre skulle kunna undvikas årligen i Sverige.

Ett begränsat antal läkemedelsgrupper som ger upphov till ett begränsat antal symptom och tillstånd, ligger bakom merparten av sjukhusinläggningar av äldre som beror på läkemedelsbiverkningar. De läkemedel som oftast är orsaken är: Hjärt-kärlläkemedel, antikoagulantia (blodförtunnande medel), läkemedel som påverkar centrala nervsystemet (främst psykofarmaka, morfinbesläktade smärtstillande medel, antiepileptika), antibiotika, cytostatika, antiinflammatoriska medel (NSAID) och diabetesmedel. De tillstånd som dessa läkemedel orsakar, som oftast föranleder inläggningarna är: lågt blodtryck, fall, blödningar, hjärtrytmrubbningar, salt- och vätskebalansrubbningar, medvetandepåverkan eller konfusion (förvirring), hjärtsvikt samt hypoglykemi (långt blodsocker).

Socialstyrelsen anser att det bör finnas möjlighet att minska förekomsten av läkemedelsbiverkningar som orsak till akut sjuklighet hos äldre i Sverige. Denna rapport kan bidra till detta genom att tillhandahålla en kunskapssammanställning om läkemedelsbiverkningar som orsak till inläggning av äldre på sjukhus, som kan utgöra ett underlag till informations- och utbildningsaktiviteter för att öka kunskapen i vården liksom bland patienter och anhöriga, om läkemedelsorsakad sjuklighet hos äldre.

Vidare anser Socialstyrelsen, mot bakgrund av att ett hanterligt antal läkemedel och tillstånd ligger bakom en stor andel av de sjukhusinläggningar av äldre, som orsakas av läkemedelsbiverkningar, att det bör vara möjligt att utveckla ett kliniskt användbart instrument för att minska förekomsten av dessa tillstånd.

- Socialstyrelsen avser därför att, i samverkan med landets läkemedelskommittéer, ta fram ett eller flera instrument som kan användas som stöd för att upptäcka och identifiera läkemedelsorsakad sjuklighet hos äldre, på akutmottagningen, på vårdavdelningen, i primärvården och i kommunal vård och omsorg.
- Socialstyrelsen avser vidare att med utgångspunkt från resultaten i denna rapport, utveckla nya indikatorer som kan fogas till de tidigare framtagna *Indikatorer för god läkemedelsterapi hos äldre*.

Referenser

1. Äldre med regelbunden medicinering – antalet läkemedel som riskmarkör. Socialstyrelsen 2012-6-18.
2. Fastbom J. Äldres Läkemedel. Fokusrapport. Medicinskt programarbete. Forum för kunskap och gemensam utveckling. Stockholms Läns Landsting. 2005.
3. Taché SV, Sönnichsen A, Ashcroft DM. Prevalence of adverse drug events in ambulatory care: a systematic review. *Ann Pharmacother*. 2011;45(7–8):977–989.
4. Bergman U, Ulfvarson J, von Bahr C. Läkemedelsbiverkningar som orsak till inläggning på sjukhus. Fokusrapport. Medicinskt programarbete. Forum för kunskap och gemensam utveckling. Stockholms Läns Landsting. 2005.
5. Bergman U, Wiholm BE. Drug-related problems causing admission to a medical clinic. *Eur J Clin Pharmacol*. 1981;20(3):193–200.
6. Sarlöv C, Andersén-Karlsson E, von Bahr C. Läkemedelsbiverkningar leder till sjukhusvård för hjärtpatienter. *Läkartidningen* 2001;47:5349–5353.
7. Mjörndal T, Boman MD, Hägg S, Bäckström M, Wiholm BE, Wahlin A, Dahlqvist R. Adverse drug reactions as a cause for admissions to a department of internal medicine. *Pharmacoepidemiol Drug Saf*. 2002;11(1):65–72.
8. Odar-Cederlöf I, Oskarsson P, Öhlén G, Tesfa Y, Bergendal A, Helldén A, Bergman U. Läkemedelsbiverkan som orsak till inläggning på sjukhus. Vanliga medel står för merparten, visar tvärsnittsstudie. *Läkartidningen* 2008;12:890-893.
9. Fryckstedt J, Asker-Hagelberg C. Läkemedelsrelaterade problem vanliga på medicinakuten. Orsak till inläggning hos nästan var tredje patient, enligt kvalitetsuppföljning. *Läkartidningen* 2008;12-13:894-898.
10. Paul E, End-Rodrigues T, Thylén P, Bergman U. Läkemedelsbiverkan vanlig orsak till sjukhusvård av äldre. En klinisk retrospektiv studie. *Läkartidningen* 2008;35:2338-2342.
11. Beijer HJ, de Blaey CJ. Hospitalisations caused by adverse drug reactions (ADR): a meta-analysis of observational studies. *Pharm World Sci*. 2002 Apr;24(2):46–54.
12. Kongkaew C, Noyce PR, Ashcroft DM. Hospital admissions associated with adverse drug reactions: a systematic review of prospective observational studies. *Ann Pharmacother*. 2008 Jul;42(7):1017-25.
13. Salvi F, Marchetti A, D'Angelo F, Boemi M, Lattanzio F, Cherubini A. Adverse drug events as a cause of hospitalization in older adults. *Drug Saf*. 2012 Jan;35 Suppl 1:29–45.
14. Hakkarainen KM, Hedna K, Petzold M, Hägg S. Percentage of patients with preventable adverse drug reactions and preventability of adverse drug reactions – a meta-analysis. *PLoS One*. 2012;7(3):e33236.

15. Internationell statistisk klassifikation av sjukdomar och relaterade hälsoproblem – systematisk förteckning (ICD-10-SE). Socialstyrelsen 2010-11-13.
16. Öppna jämförelser 2014 – Läkemedelsbehandlingar – jämförelser mellan landsting. Socialstyrelsen 2014-11-1.
17. De Paepe P, Petrovic M, Outtier L, Van Maele G, Buylaert W. Drug interactions and adverse drug reactions in the older patients admitted to the emergency department. *Acta Clin Belg*. 2013 Jan–Feb;68(1):15–21.
18. Marcum ZA, Amuan ME, Hanlon JT, Aspinall SL, Handler SM, Ruby CM, Pugh MJ. Prevalence of unplanned hospitalizations caused by adverse drug reactions in older veterans. *J Am Geriatr Soc*. 2012 Jan;60(1):34–41.
19. Wawruch M, Zikavska M, Wsolova L, Kuzelova M, Kahayova K, Strateny K, Kristova V. Adverse drug reactions related to hospital admission in Slovak elderly patients. *Arch Gerontol Geriatr*. 2009 Mar–Apr;48(2):186–190.
20. Wu C, Bell CM, Wodchis WP. Incidence and economic burden of adverse drug reactions among elderly patients in Ontario emergency departments: a retrospective study. *Drug Saf*. 2012 Sep 1;35(9):769–781.
21. Hofer-Dueckelmann C, Prinz E, Beindl W, Szymanski J, Fellhofer G, Pichler M, Schuler J. Adverse drug reactions (ADRs) associated with hospital admissions - elderly female patients are at highest risk. *Int J Clin Pharmacol Ther*. 2011 Oct;49(10):577-86.
22. Ruiter R, Visser LE, Rodenburg EM, Trifirò G, Ziere G, Stricker BH. Adverse drug reaction-related hospitalizations in persons aged 55 years and over: a population-based study in the Netherlands. *Drugs Aging*. 2012 Mar 1;29(3):225-32.
23. Gyllensten H, Hakkarainen KM, Hägg S, Carlsten A, Petzold M, Rehnberg C, Jönsson AK. Economic impact of adverse drug events--a retrospective population-based cohort study of 4970 adults. *PLoS One*. 2014 Mar 17;9(3):e92061.
24. Westerlund T, Gelin U, Pettersson E, Skärlund F, Wågström K, Ringbom C. A retrospective analysis of drug-related problems documented in a national database. *Int J Clin Pharm*. 2013 Apr;35(2):202-9.
25. Kvaliteten i äldres läkemedelsanvändning – Läkarens roll. Socialstyrelsen 2011-6-12.
26. Schmidt IK, Svarstad BL. Nurse-physician communication and quality of drug use in Swedish nursing homes. *Soc Sci Med*. 2002 Jun;54(12):1767–1777.
27. Läkemedelsgenomgångar för äldre ordinerade fem eller fler läkemedel. Socialstyrelsen 2013-3-18.
28. Läkemedelsfel i vårdens övergångar – åtgärder för att förebygga. Sveriges Kommuner och Landsting 2011.
29. Hellström LM, Bondesson A, Höglund P, Midlöv P, Holmdahl L, Rickhag E, Eriksson T. Impact of the Lund Integrated Medicines Management (LIMM) model on medication appropriateness and drug-related hospital revisits. *Eur J Clin Pharmacol*. 2011 Jul; 67(7):741–752.
30. Min guide till säker vård. Socialstyrelsen 2011-1-6.

31. Howard RL, Avery AJ, Slavenburg S, Royal S, Pipe G, Lucassen P, Pirmohamed M. Which drugs cause preventable admissions to hospital? A systematic review. *Br J Clin Pharmacol*. 2007 Feb;63(2):136-47.
32. Warlé-van Herwaarden MF, Kramers C, Sturkenboom MC, van den Bemt PM, De Smet PA; Dutch HARM-Wrestling Task Force. Targeting outpatient drug safety: recommendations of the Dutch HARM-Wrestling Task Force. *Drug Saf*. 2012 Mar 1;35(3):245-259.
33. Warlé-van Herwaarden MF, Valkhoff VE, Teichert M, Koffeman AR, 't Jong GW, Sturkenboom MC, De Smet PA. Development and application of indicators for the reduction of potentially preventable hospital admissions related to medications. *Expert Opin Drug Saf*. 2014 Feb;13(2):157-165.
34. Gallagher P, Ryan C, Byrne S, Kennedy J, O'Mahony D. STOPP (Screening Tool of Older Person's Prescriptions) and START (Screening Tool to Alert doctors to Right Treatment). Consensus validation. *Int J Clin Pharmacol Ther*. 2008 Feb;46 (2):72-83.
35. Onder G, Petrovic M, Tangiisuran B, Meinardi MC, Markito-Notenboom WP, Somers A, Rajkumar C, Bernabei R, van der Cammen TJ. Development and validation of a score to assess risk of adverse drug reactions among in-hospital patients 65 years or older: the Geron-toNet ADR risk score. *Arch Intern Med*. 2010 Jul 12;170(13):1142-1148.
36. Dryver E, Johannsson G, Mokhtari A, Larsson D, Khoshnood A, Ekelund U. Checklistor och »crowdsourcing« för ökad patientsäkerhet på akutmottagningen. *Läkartidningen*. 2014;111:493-494.
37. Indikatorer för god läkemedelsterapi hos äldre. Socialstyrelsen 2010-6-29.

Bilaga 1. Extern expertgrupp

Detta projekt har genomförts i samråd med en extern expertgrupp bestående av följande personer:

- Katja Hakkarainen: Med dr, leg. apotekare. Nordic School of Public Health (NHV)
- Lennart Holm: Leg. Sjuksköterska. Läkemedelsverket
- Lydia Holmdahl: Överläkare. Skånes Universitetssjukhus
- Kristina Johnell: Docent, leg. apotekare. Aging Research Center (ARC)
- Kerstin Jorsäter Blomgren: Universitetslektor, leg. sjuksköterska. Mälardalens Högskola
- Jonny Olsson: Med dr, leg. apotekare. Läkemedelsverket
- Catharina Sarlöv: Överläkare. Praktikertjänst N.Ä.R.A. AB
- Sigurd Vitols: Professor. Statens beredning för medicinsk utvärdering (SBU)

Värdefulla synpunkter har också lämnats av Tommy Westerlund, Docent, leg. apotekare. Göteborgs Universitet.

Bilaga 2. Originalstudier av läkemedelsbiverkningar som orsak till inläggning på sjukhus av äldre, 2000–2014

I denna bilaga redovisas de originalstudier av läkemedelsbiverkningar som orsak till sjukhusinläggning av äldre, som valdes ut för denna rapport. Tabellen innehåller för varje granskad artikel, uppgifter om referens (författare, tidsskrift, år etc.), studiens karakteristika (studiedesign, population etc.) och resultat gällande orsakande läkemedel (ej i rangordning), biverkningar, riskfaktorer, andel inläggningar som bedömdes vara orsakade av läkemedelsbiverkningar, samt andel av dessa som bedömdes vara förebyggbara. I de fall information om något av områdena saknas i någon av artiklarna har motsvarande plats i tabellen lämnats tom.

Författare År Titel Referens Land	Studiepopulation Åldersgrupp Klinik/typ av patienter Studiedesign	Orsakande läkemedel Typer av biverkningar (symtom/tillstånd)	Predisponerande faktorer/riskfaktorer Data om njurfunktion Data om läkemedelsinteraktioner Data om könsskillnader	Andel inläggningar orsakade av Im-biverkningar Varav andel inläggningar som bedöms förebyggbara
Alexopoulou, A., Dourakis, S. P., Mantzoukis, D., Pitsariotis, T., Kandyli, A., Deutsch, M. and Archimandritis, A. J 2008 <i>Adverse drug reactions as a cause of hospital admissions: a 6-month experience in a single center in Greece</i> Eur J Intern Med Vol. 19 pp. 505-10 Greece	Population 548 inläggningar Åldersgrupp Alla Klinik Internmedicin Studiedesign Prospektiv	Orsakande Im Analgetika Antikoagulantia NSAID Diabetesmedel Diuretika Typer av biverkningar Blödning Metabola händelser Njursvikt	Riskfaktorer Hög ålder Hög ålder Data om njurfunktion Ingen skillnad Data om Im-interaktion - Data om könsskillnader Ingen skillnad	Andel Im-biverkningar 12,8 % Andel förebyggbara -
De Paepe, P., Petrovic, M., Outtier, L., Van Maele, G. and Buylaert, W. 2013 <i>Drug interactions and adverse drug reactions in the older patients admitted to the emergency department</i> Acta Clin Belg Vol. 68 p. 15-21 Belgium	Population 80 personer Åldersgrupp 65+ Klinik Akutmottagning Studiedesign Prospektiv observationsstudie	Orsakande Im - Typer av biverkningar -	Riskfaktorer Ingen signifikans för hög ålder Flera läkemedel Data om njurfunktion - Data om Im-interaktion Relaterat till ålder och flera Im Data om könsskillnader Signifikant (p=0,023)	Andel Im-biverkningar 46 % Andel förebyggbara 80 %
Dormann, H., Criegee-Rieck, M., Neubert, A., Egger, T., Geise, A., Krebs, S., Schneider, T., Levy, M., Hahn, E. and Brune, K. 2003	Population 711 personer Åldersgrupp Alla	Orsakande Im Antibiotika Antipsykotika NSAID Insulin Antikoagulantia	Riskfaktorer - Data om njurfunktion -	Andel Im-biverkningar 8,5 % Andel förebyggbara 41,2 %

Författare År Titel Referens Land	Studiepopulation Åldersgrupp Klinik/typ av patienter Studiedesign	Orsakande läkemedel Typer av biverkningar (symtom/tillstånd)	Predisponerande faktorer/riskfaktorer Data om njurfunktion Data om läkemedelsinteraktioner Data om könsskillnader	Andel inläggningar orsakade av Im-biverkningar Varav andel inläggningar som bedöms förebyggbara
<i>Lack of awareness of community-acquired adverse drug reactions upon hospital admission : dimensions and consequences of a dilemma</i> Drug Saf Vol. 26 p. 353-62 Germany	Klinik Internmedicin Studiedesign Prospektiv farmakoepidemiologisk studie	Hjärt-kärlläkemedel Hjärtglykosider Blodfettsänkare Diuretika Typer av biverkningar -	Data om Im-interaktion - Data om könsskillnader -	
Hofer-Dueckelmann, C., Prinz, E., Beindl, W., Szyman-ski, J., Fellhofer, G., Pichler, M. and Schuler, J. 2011 <i>Adverse drug reactions (ADRs) associated with hospital admissions - elderly female patients are at highest risk</i> Int J Clin Pharmacol Ther Vol. 49 p. 577-86 Germany	Population 3190 personer Åldersgrupp Alla Klinik Internmedicin Studiedesign Prospektiv observationsstudie	Orsakande Im ACE-hämmare Antidepressiva NSAID Betablockerare Trombocythämmare Antikoagulantia Hjärt-kärlläkemedel Antiarytmika Diuretika Typer av biverkningar Arytmi, blödning, hjärtproblem, hypokalemi, inre blödning pga. antikoagulantia, njursvikt, uttorkning	Riskfaktorer Demens Hög ålder Flera läkemedel Data om njurfunktion GFR (p<0.0005) Data om Im-interaktion - Data om könsskillnader Signifikant fler kvinnor	Andel Im-biverkningar 7,6 % Andel förebyggbara -
Ma, J., Wang, Y., Gao, M., Meng, Q. and Liu, J. 2012 <i>Adverse drug reactions as the cause of emergency department admission of patients aged 80 years and older</i> Eur J Intern Med Vol. 23 p. e162-3 China	Population 4432 personer Åldersgrupp 80+ Klinik Akutmottagning Studiedesign Prospektiv observationsstudie	Orsakande Im Blodtrycksänkande Antiepileptika NSAID Örtpreparat Diabetesmedel Systemiska antibiotika Typer av biverkningar Mag-tarmblödning, koagulationsrubbning, hjärtpro-	Riskfaktorer - Data om njurfunktion - Data om Im-interaktion - Data om könsskillnader -	Andel Im-biverkningar 7,4 % Andel förebyggbara -

Författare År Titel Referens Land	Studiepopulation Åldersgrupp Klinik/typ av patienter Studiedesign	Orsakande läkemedel Typer av biverkningar (symtom/tillstånd)	Predisponerande faktorer/riskfaktorer Data om njurfunktion Data om läkemedelsinteraktioner Data om könsskillnader	Andel inläggningar orsakade av lm-biverkningar Varav andel inläggningar som bedöms förebyggbara
		blem, kognitiv störning, metabola händelser, njursvikt		
Marcum, Z. A., Amuan, M. E., Hanlon, J. T., Aspinall, S. L., Handler, S. M., Ruby, C. M. and Pugh, M. J. 2012 <i>Prevalence of unplanned hospitalizations caused by adverse drug reactions in older veterans</i> J Am Geriatr Soc Vol. 60 p. 34-41 USA	Population 678 personer	Orsakande lm ACE-hämmare Alfablockerare Antidepressiva NSAID Betablockerare Insulin Trombocythämmare Diabetesmedel Antikoagulantia Diuretika	Riskfaktorer Flera läkemedel	Andel lm-biverkningar 10,3 %
	Åldersgrupp 65+		Data om njurfunktion -	Andel förebyggbara 36,8 %
	Klinik Alla		Data om lm-interaktion -	
	Studiedesign Retrospektiv kohortstudie	Typer av biverkningar Arytmi, bradykardi, Clostridium difficile kolit, fall, mag-tarmblödning, hjärtsvikt, hypoglykemi, kognitiv störning, lågt blodtryck, njursvikt	Data om könsskillnader -	
Mjörndal, T., Boman, M. D., Hägg, S., Bäckström, M., Wiholm, B. E., Wahlin, A. and Dahlqvist, R. 2002 <i>Adverse drug reactions as a cause for admissions to a department of internal medicine</i> Pharmacoepidemiol Drug Saf Vol. 11 p. 65-72 Sweden	Population 681 personer	Orsakande lm Antibiotika Antiparkinson NSAID Kortikosteroider Gastrointestinala Hormoner Lm som påverkar nervsystemet Cytostatika Antikoagulantia Kardivaskulära	Riskfaktorer Flera läkemedel	Andel lm-biverkningar 12 %
	Åldersgrupp Alla		Data om njurfunktion -	Andel förebyggbara 91 %
	Klinik Internmedicin		Data om lm-interaktion -	
	Studiedesign Prospektiv observationsstudie	Typer av biverkningar Mag-tarmblödning, hjärtpro-	Data om könsskillnader Män: 46,3 Kvinnor: 53,6	

Författare År Titel Referens Land	Studiepopulation Åldersgrupp Klinik/typ av patienter Studiedesign	Orsakande läkemedel Typer av biverkningar (symtom/tillstånd)	Predisponerande faktorer/riskfaktorer Data om njurfunktion Data om läkemedelsinteraktioner Data om könsskillnader	Andel inläggningar orsakade av Im-biverkningar Varav andel inläggningar som bedöms förebyggbara
		blem, hypoglykemi, illamående, svimning, yrsel		
Olivier, P., Bertrand, L., Tubery, M., Lauque, D., Montastruc, J. L. and Lapeyre-Mestre, M. 2009 <i>Hospitalizations because of adverse drug reactions in elderly patients admitted through the emergency department: a prospective survey</i> Drugs Aging Vol. 26 p. 475-82 France	Population 789 personer Åldersgrupp 65+ Klinik Akutmottagning Studiedesign Prospektiv observationsstudie	Orsakande Im Antiepileptika Antitrombotika Diabetesmedel Systemiska antibiotika Cytostatika Hjärt-kärlläkemedel RAAS-blockerare Läkemedel mot hyperlipidemi och ateroskleros Diuretika Typer av biverkningar -	Riskfaktorer Flera läkemedel Självmedicinering Data om njurfunktion Sämre funktion för ADR-patienter Data om Im-interaktion - Data om könsskillnader Fler kvinnor	Andel Im-biverkningar 8,4 % Andel förebyggbara -
Paul, E., End-Rodrigues, T., Thylen, P. and Bergman, U. 2008 <i>Adverse drug reactions a common cause of hospitalization of the elderly. A clinical retrospective study</i> Läkartidningen Vol. 105 pp. 2338-42 Sweden	Population 40 personer Åldersgrupp Äldre Klinik Geriatrisk Studiedesign Retrospektiv registerstudie	Orsakande Im - Typer av biverkningar -	Riskfaktorer Hög ålder Data om njurfunktion Starkt bidragande Data om Im-interaktion - Data om könsskillnader Kvinnor överrepresenterade	Andel Im-biverkningar 35 % Andel förebyggbara -
Pouyanne, P., Haramburu, F., Imbs, J. L. and Begaud, B. 2000 <i>Admissions to hospital caused by adverse drug reactions: cross sectional incidence study. French Pharmacovigilance Centres</i>	Population 3137 personer Åldersgrupp Alla Klinik	Orsakande Im Antidepressiva Digoxin Typer av biverkningar mag-tarmblödning, inre blödning pga. anti-	Riskfaktorer Hög ålder Data om njurfunktion - Data om Im-interaktion	Andel Im-biverkningar 3,2 % Andel förebyggbara -

Författare År Titel Referens Land	Studiepopulation Åldersgrupp Klinik/typ av patienter Studiedesign	Orsakande läkemedel Typer av biverkningar (symtom/tillstånd)	Predisponerande faktorer/riskfaktorer Data om njurfunktion Data om läkemedelsinteraktioner Data om könsskillnader	Andel inläggningar orsakade av Im-biverkningar Varav andel inläggningar som bedöms förebyggbara
BMJ Vol. 320 p. 1036 France	Internmedicin Studiedesign Prospektiv tvärsnittsstudie	koagulantia	- Data om könsskillnader Män: 43 Kvinnor: 57	
Rottenkolber, D., Schmiedl, S., Rottenkolber, M., Farker, K., Salje, K., Mueller, S., Hippus, M., Thuermann, P. A. and Hasford, J. 2011 <i>Adverse drug reactions in Germany: direct costs of internal medicine hospitalizations</i> Pharmacoepidemiol Drug Saf Vol. 20 pp. 626-34 Germany	Population 57 000 inläggningar Åldersgrupp Alla Klinik Internmedicin Studiedesign Retrospektiv journalgranskning	Orsakande Im - Typer av biverkningar Bradykardi, koliti, magtarmblödning, hypoglykemi, svimning	Riskfaktorer - Data om njurfunktion - Data om Im-interaktion - Data om könsskillnader -	Andel Im-biverkningar 3,2 % Andel förebyggbara 20,1 %
Ruiter, R., Visser, L. E., Rodenburg, E. M., Trifiro, G., Ziere, G. and Stricker, B. H. 2012 <i>Adverse drug reaction-related hospitalizations in persons aged 55 years and over: a population-based study in the Netherlands</i> Drugs Aging Vol. 29 pp. 225-32 Holland	Population 2 127 133 inläggningar Åldersgrupp 55+ Klinik Alla Studiedesign Retrospektiv registerstudie	Orsakande Im Opiater Salicylater NSAID Diabetesmedel Glukokortikoider Cytostatika Antikoagulantia Hjärtglykosider Diuretika Typer av biverkningar -	Riskfaktorer Hög ålder Data om njurfunktion - Data om Im-interaktion - Data om könsskillnader Ökad risk	Andel Im-biverkningar 1,3 % Andel förebyggbara -
Sarlöv, C. Andersen-Karlsson, E. von Bahr, C 2001	Population 500 personer	Orsakande Im ACE-hämmare Betablockerare	Riskfaktorer -	Andel Im-biverkningar 14 %

Författare År Titel Referens Land	Studiepopulation Åldersgrupp Klinik/typ av patienter Studiedesign	Orsakande läkemedel Typer av biverkningar (symtom/tillstånd)	Predisponerande faktorer/riskfaktorer Data om njurfunktion Data om läkemedelsinteraktioner Data om könsskillnader	Andel inläggningar orsakade av Im-biverkningar Varav andel inläggningar som bedöms förebyggbara Andel förebyggbara
Läkemedelsbiverkningar leder till sjukhusvård för hjärt-patienter Läkartidningen Nr 47 (98) 5349-5353 Sweden	Åldersgrupp Alla Klinik Internmedicin Studiedesign Retrospektiv journalgranskning	Kalciumflödeshämmare Nitrater, kortverkande Nitrater, långverkande Diuretika Antiastrmatika Typer av biverkningar Bradykardi, dyspné, hypotoni, illamående, kreatininstegring, takykardi, smärta/obehag, svimning, trötthet, yrsel	Data om njurfunktion - Data om Im-interaktion - Data om könsskillnader -	-
Wawruch, M., Zikavska, M., Wsolova, L., Kuzelova, M., Kahayova, K., Strateny, K. and Kristova, V. 2009 <i>Adverse drug reactions related to hospital admission in Slovak elderly patients</i> Arch Gerontol Geriatr Vol. 48 p. 186-90 Slovakia	Population 600 personer Åldersgrupp 65+ Klinik Internmedicin Studiedesign Retrospektiv studie	Orsakande Im - Typer av biverkningar Blödning, fall, magtarmblödning, hjärtproblem, hypokalemi	Riskfaktorer Depression Heart failure Ischemic heart disease Data om njurfunktion - Data om Im-interaktion - Data om könsskillnader Vanligare med kvinnor	Andel Im-biverkningar 7,8 % Andel förebyggbara 91 %
Wu, C., Bell, C. M. and Wodchis, W. P. 2012 <i>Incidence and economic burden of adverse drug reactions among elderly patients in Ontario emergency departments: a retrospective study</i> Drug Saf	Population 4 541 992 akutbesök Åldersgrupp 65+ Klinik Akutmottagning Studiedesign	Orsakande Im - Typer av biverkningar -	Riskfaktorer Hög ålder Multipla apotek Nya läkemedel senaste månaden Nyligen utskriven Nyligen besökt akuten Flera läkemedel Boende på SÄBO	Andel Im-biverkningar 0,75 % (avser andel av akutbesök, varav 21,6 % ledde till inskrivning) Andel förebyggbara -

Författare	Studiepopulation	Orsakande läkemedel	Predisponerande faktorer/riskfaktorer	Andel inläggningar orsakade av Im-biverkningar
År	Åldersgrupp	Typen av biverkningar (symtom/tillstånd)	Data om njurfunktion	Varav andel inläggningar som bedöms förebyggbara
Titel	Klinik/typ av patienter		Data om läkemedelsinteraktioner	
Referens	Studiedesign		Data om könsskillnader	
Land				
Vol. 35 p. 769-81 Kanada	Retrospektiv kohortstudie		Data om njurfunktion - Data om Im-interaktion - Data om könsskillnader Män: 40 Kvinnor: 60	