

Läkemedel som kan öka risken för fallskada eller mag-tarmblödning hos äldre

Fokus på antidepressiva läkemedel

Denna publikation skyddas av upphovsrättslagen. Vid citat ska källan uppges. För att återge bilder, fotografier och illustrationer krävs upphovsmannens tillstånd.

Publikationen finns som pdf på Socialstyrelsens webbplats. Publikationen kan också tas fram i alternativt format på begäran. Frågor om alternativa format skickas till alternativaformat@socialstyrelsen.se

ISBN 978-91-7555-394-8
Artikelnummer 2016-6-60

Publicerad www.socialstyrelsen.se, juni 2016
Korrigerad 2016-11-01: Tabell 1-3 och 6-8. Ändrade slutsatser: de marginella skillnader som de nya beräkningarna visar på är något högre risker, speciellt för fallolycka efter opioidanvändning.

Förord

Äldre personer använder i hög utsträckning läkemedel för behandling av kroppslig sjukdom och psykisk ohälsa. Samtidigt som läkemedel är viktiga för ett långt liv med hög kvalitet, medför den höga förskrivningen att äldre inte sällan använder läkemedel som kan vara olämpliga, antingen var för sig eller i kombination. Tidigare studier från Socialstyrelsen och Statens beredning för medicinsk utvärdering (SBU) har visat att risken för biverkning ökar med antalet läkemedel en person använder, och att biverkningarna ofta är möjliga att undvika.

Syftet med denna studie är att bättre kunna karakterisera risker vid förskrivning av läkemedel, som enskilt eller i kombination, kan vara förenade med ökad risk för fallolycka eller magblödning hos äldre. Avsikten är förmedla kunskap till förskrivare och personer verksamma inom socialtjänsten vad gäller risk-nytta värdering, samt även bidra med kunskap i framtagande av riktlinjer och indikatorer vad gäller äldres läkemedelsbehandling. Det övergripande målet är att minska förekomsten av åtgärdbara läkemedelsbiverkningar hos äldre som orsakar lidande för den enskilda individen och kostnader för samhället.

Rapporten har tagits fram av Bengt Danielsson (projektledare) i samarbete med Annica Bergendal, Julius Collin, Johan Fastbom, Anastasia Nyman och Peter Salmi. Ansvarig chef har varit Marcus Gry.

Natalia Borg
Avdelningschef

Innehåll

Förord	3
Sammanfattning	7
Bakgrund	8
Studiens syfte och tillvägagångssätt	9
Resultat	10
Vilka äldre råkar ut för fallskada?	10
Vilka läkemedelsgrupper var förenade med risk för fallskada?	10
Fallskada: risk vid kombinations-användning	12
Hur vanlig är användning av läkemedel med fallskaderisk?	12
Vilka äldre drabbas av mag-tarm blödning?	14
Vilka läkemedelsgrupper var förenade med risk för mag-tarm blödning?	15
Mag-tarm blödning: risk vid kombinerad användning	15
Hur vanlig är användning läkemedel med risk för mag-tarm blödning?	16
Diskussion	18
Fallskador	18
Mag-tarmblödning	19
Aspekter vid risk-nytta värdering	19
Slutsatser	21
Metodbeskrivning Bilaga 1	22
Referenser	24

Sammanfattning

Socialstyrelsen har studerat vanliga läkemedelsgrupper som, enskilt eller i kombination, satts i samband med risk för fallskada eller mag-tarmblödning hos äldre personer. Vad gäller fallskada undersöktes opioider, antidepressiva, lugnande medel och sömnmedel. För utfallet mag-tarmblödning studerades antiinflammatoriska NSAID (Non Steroidal Antiinflammatory Drugs), kortikosteroider, lågdos acetylsalicylsyra (ASA) och SSRI (Selective Serotonin Reuptake Inhibitors) som är den mest använda typen av antidepressiva medel. Underlaget har hämtats från myndighetens nationella hälsodataregister, och i analyserna har hänsyn tagits till bland annat ålder, kön, samsjuklighet, utbildning och annan läkemedelsanvändning.

Statens beredning för medicinsk utvärdering (SBU) har tidigare i en systematisk litteraturoversikt från 2015 konstaterat att majoriteten av äldre personer med depressionssymtom inte tycks svara på antidepressiv medicinering. Med detta som bakgrund, har i denna studie från Socialstyrelsen, speciellt intresse ägnats åt antidepressiva läkemedel. Resultaten visar att förskrivning av antidepressiva, men även av opioider, lugnande medel och sömnmedel, är vanligt hos äldre personer och ökar med stigande ålder. I den äldsta åldersgruppen, 85 år eller äldre, förskrevs regelbundet ungefärligen var fjärde kvinna och var femte man antidepressiva medel under 2015. Analyserna visade att antidepressiva och opioider var förenade med den högsta risken för fallskada. Risken ökade vid användning av antidepressiva samtidigt med opioider, lugnande medel eller sömnmedel; dessa läkemedelsgrupper var också var för sig förenade med ökad risk för fallskada.

NSAID var den läkemedelsgrupp som var förknippad med störst risk för mag-tarmblödning; en mer än 3-faldigt förhöjd risk noterades. ASA i lågdosberedning – som förskrivs i stor omfattning till äldre personer för att förebygga allvarliga tillstånd som hjärtinfarkt och stroke – och kortikosteroider var förenade med mindre riskökningar. Samtidig användning ökade blödningensrisken. Användning av antidepressiva av SSRI-typ, tycks på samma sätt kunna öka risken för mag-tarmblödning hos äldre personer som samtidigt använde NSAID eller lågdos ASA. En mer än 5-faldig ökning i risk för mag-tarmblödning noterades vid samtidig behandling med NSAID och SSRI.

Mot bakgrund den höga förskrivningen av antidepressiva till äldre, och att många äldre inte tycks svara på medicineringen, vill Socialstyrelsen rikta uppmärksamhet på de risker användningen kan medföra. Detta gäller främst risken för fallskada, men även blödning. Myndigheten poängterar vikten av att noggrant följa upp insatt antidepressiv behandling och att regelbundet ompröva medicineringen med avseende på indikation och effekt. Regelbunden användning av NSAID och användning av NSAID samtidigt med andra läkemedel som kan öka risken för mag-tarmblödning, som till exempel SSRI eller lågdos ASA, bör om möjligt undvikas av äldre personer.

Bakgrund

Läkemedelsbehandling är en mycket vanlig vårdåtgärd hos äldre. Personer som är 75 år och äldre använder i genomsnitt fem olika läkemedel; många äldre använder 10 eller fler läkemedel [1-2]. Den höga läkemedelsanvändningen hos äldre är en följd av medicinska framsteg som gör att många kroppsliga sjukdomstillstånd både kan förebyggas och behandlas effektivt med läkemedel. Den beror också på en utbredd läkemedelsbehandling mot psykisk ohälsa, som ångest, oro, sömnproblem och nedstämdhet.

Ökad risk för biverkningar är en allvarlig baksida av den höga läkemedelsanvändningen hos äldre. Många organ blir med stigande ålder känsligare för påverkan av läkemedel, och sjuklighet kan öka känsligheten ytterligare. Dessutom är förmågan att bryta ned och utsöndra läkemedel ofta reducerad, vilket bidrar till den ökade risken för biverkningar. Den omfattande användningen medför även att äldre inte sällan använder olämpliga kombinationer av läkemedel, som kan förstärka varandras effekter och bieffekter. Läkemedelsbiverkningar är därför en vanlig orsak till inläggning av äldre på sjukhus, och det har bedömts att en relativt hög andel av dessa biverkningar är möjliga att undvika [2-3].

Läkemedelsanvändning och fallolyckor har i Socialstyrelsens senaste lägesrapport inom patientsäkerhetsområdet [4] identifierats som de största riskområdena för uppkomst av vårdskada. Smärtstillande opioider och psykofarmaka som antidepressiva, lugnande medel och sömnmedel, har tidigare satts i samband med ökad risk för fallolyckor hos äldre. Socialstyrelsen har visat att risken för fallskada ökar med antalet psykofarmaka personen använder [5]. Det framkom dock inte vilka typer av kombinationer av psykofarmaka som var förenade med de största riskerna.

Äldre verkar också löpa ökad risk att drabbas av magblödning som en följd av användning vanliga medel som antiinflammatoriska NSAID (Non Steroidal Antiinflammatory Drugs), acetylsalicylsyra (ASA) i lågdosberedning (Trombyl™), steroider och av den vanligaste typen av antidepressiva medel, SSRI (Selective Serotonin Reuptake Inhibitors). Kunskapen är dock begränsad om storleken på riskerna vid användning av dessa läkemedelsgrupper hos äldre individer, ensamma eller i kombination.

Antidepressiva medel är av speciellt intresse. Denna läkemedelsgrupp har satts i samband med ökad risk för både fallskador och magblödning. SBU har i en systematisk litteraturöversikt från 2015, som berör depression hos äldre, konstaterat de flesta personer som är 65 år eller äldre inte tycks svara på behandling med antidepressiva [6]. Hos de som tidigare svarat på behandling var däremot underhållsbehandling av värde för att förhindra återinsjuknande. SBU konstaterar vidare att risk-nytta förhållandet för behandling med antidepressiva läkemedel är otillräckligt studerat hos sköra personer 65 år och äldre, och att utökad kunskap behövs.

Studiens syfte och tillvägagångssätt

Syftet med denna studie är att ur ett befolkningsperspektiv karakterisera risker vid förskrivning av vanliga läkemedel som, ensamma eller i kombination, är förenade med ökad risk för fallolycka eller magblödning hos äldre. Avsikten är få utökad kunskap som kan bidra till en förbättrad risk-nytta värdering vid förskrivning och uppföljning av dessa läkemedel och i framtagandet av riktlinjer och indikatorer för äldres läkemedelsbehandling. Det övergripande målet är bidra med kunskap för att minska förekomsten av åtgärdbara läkemedelsbiverkningar hos äldre, som orsakar såväl lidande för den enskilda individen som stora kostnader för samhället. Socialstyrelsen har hämtat data från nationella hälsodataregister – patientregistret och läkemedelsregistret – för att studera förskrivningen och analysera olika samband. För detaljer hänvisas till metodbeskrivningar i bilaga 1.

Resultat

Vilka äldre råkar ut för fallskada?

Nästan 100 000 personer 65 år eller äldre hade råkat ut för fallolycka under den tvåårsperiod som studerades. I tabell 1 framgår att risken för fallskada var högre hos kvinnor och att risken ökade med stigande ålder. I åldersgruppen 85 år och äldre återfanns nästan hälften (44,3 procent) av de äldre personer som råkat ut för fallolycka. Personer som togs in på sjukhus på grund av fallskada hade en högre sjuklighet, och även i högre utsträckning än kontrollerna, vårdats inläggande på sjukhus under året innan fallolyckan inträffade. De hade också i högre grad förskrivning av opioider, antidepressiva, lugnande medel och sömnmedel. Antalet använda läkemedel totalt var också högre i den äldsta åldersgruppen. Det fanns inga påtagliga skillnader i utbildningsbakgrund mellan de som råkade ut för fallskada och deras matchade kontroller.

Vilka läkemedelsgrupper var förenade med risk för fallskada?

Risken för sjukhusinläggning på grund av fallskada var ökad hos äldre som använde någon av de studerade läkemedelsgrupperna, det vill säga antidepressiva, opioider, lugnande medel och sömnmedel. Den ojusterade risken vid användning av antidepressiva och opioider var mer än fördubblad, medan lugnande medel och sömnmedel visade en något lägre riskökning. Riskerna för fallolycka minskade men kvarstod efter hänsynstagande (justering) till sjuklighet och sjuklighetens allvarlighetsgrad, kön, utbildning, län, sjukhusvård under senaste året samt användning av andra läkemedel än de studerade. Efter denna justering var användning av antidepressiva medel och opioider förenad med en cirka 60 procentig ökad risk för fallskada, för lugnande och sömnmedel var riskökningen 13 procent (se tabell 2).

Tabell 1. Beskrivning av personer 65 år och äldre som råkat ut för fallolycka och deras åldersmatchade kontroller 2011-2012

	Fallolycka n=93796		Kontroller n=468980	
	%	n	%	n
Kvinnor	66,0	61 909	59,9	280 812
Män	34,0	31 887	41,1	188168
Ålder				
65-74	21,7	20 310	21,7	101 550
75-84	34,1	31 964	34,1	159 820
85+	44,3	41 522	44,3	207 610
Opioider	20,5	19 212	10,1	47 459
Lugnande	15,0	14 031	9,5	44 412
Sömnmedel	26,4	24 759	18,8	88 008
Antidepressiva	24,5	22 951	13,6	63 869
Antal övriga läkemedel*				
0	9,7	9131	14,3	67 161
1-5	45,6	42 763	51,7	242 597
6-10	34,6	32 407	28,3	132 915
>10	10,1	9495	5,6	26 307
Antal dagar på sjukhus**				
0	62,7	58 794	78,6	368 787
1-7	16,9	15 810	12,3	57 567
8-14	8,3	7 715	4,3	20 010
≥ 15	12,2	11477	4,8	22 616
Charlson Comorbidity Index				
0	41,5	38 880	56,1	262 891
1	21,7	20 349	18,1	85 026
2	15,3	14 378	13,0	60 884
3+	21,5	20 189	12,8	60 179
Utbildning				
Okänt	2,1	2000	2,5	11 868
folkskola/grundskola	51,9	48 639	50,5	23 6851
Gymnasium	32,3	30 301	31,8	149 253
Högskola	13,7	1 2856	15,1	71 008

*antal övriga läkemedel (förutom antidepressiva, opioider, lugnande medel och sömnmedel)

**senaste 12 månaderna före index-datum

Tabell 2. Risk för sjukhusinläggning på grund av fallskada uppdelat på förekomst av olika läkemedelsgrupper

Läkemedelsgrupp	Ojusterad risk	95% Konfidensintervall	Justerad risk*	95% Konfidensintervall
Antidepressiva	2.08	2.04-2.11	1.60	1.57-1.63
Opioider	2.30	2.26-2.35	1.65	1.62-1.68
Sömnmedel	1.57	1.54-1.60	1.13	1.11-1.16
Lugnande medel	1.69	1.66-1.73	1.13	1.11-1.16

*Justerat för kön, utbildning, län, Charlson Index, antal dagar på sjukhus 12 månader före indexdatum, övriga riskläkemedel än det studerade och antal övriga läkemedel

Fallskada: risk vid kombinationsanvändning

Den justerade risken för fallskada var högst och mer än fördubblad hos de äldre som använde en kombination av ett antidepressivt läkemedel med en opioid. Kombinationerna av antidepressiva eller opioid med sömnmedel eller lugnande medel var alla förenade med riskökning av ungefärligen samma storleksordning (65-73 procent). Kombinationen sömn- och lugnande medel hade en lägre riskökning, 27 procent (se tabell 3).

Tabell 3 Risk för sjukhusinläggning på grund av fallskada uppdelat på förekomst av kombinationer av grupper av läkemedel

Kombination avgrupper	Fallskada (n)	Kontroller (n)	Ojusterad oddskvot	Justerad oddskvot*
Antidepressiva + Opioider	6515	12980	3.27 (3.17-3.37)	2.27 (2.19-2.34)
Antidepressiva + Sömnmedel	9720	24600	2.48 (2.42-2.54)	1.73 (1.68-1.78)
Antidepressiva + Lugnande medel	7333	18781	2.36 (2.29-2.42)	1.71 (1.66-1.76)
Opioider + Sömnmedel	7594	17504	2.70 (2.63-2.78)	1.71 (1.66-1.76)
Opioider + Lugnande medel	4555	9915	2.78 (2.63-2.78)	1.65 (1.59-1.72)
Lugnande medel + Sömnmedel	7216	19717	2.13 (2.08-2.20)	1.27 (1.23-1.31)

*Justerat för kön, utbildning, län, Charlson Index, antal dagar på sjukhus 12 månader före indexdatum, övriga riskläkemedel än det studerade och antal övriga läkemedel (95 % konfidensintervall inom parentes)

Hur vanlig är användning av läkemedel med fallskaderisk?

I tabell 4 framgår att användning av läkemedelsgrupper förenade med förhöjd risk för fallskada ökade med stigande ålder. Kvinnor hade generellt en högre förskrivning än män; den mest omfattande förskrivningen påvisades hos kvinnor 85 år och äldre. Av dessa kvinnor förskrevs regelbundet 27 procent antidepressiva medel och 29 procent sömnmedel under 2015.

Tabell 4. Användning av läkemedelsgrupper som kan orsaka fallolycka

Andel av befolkningen i procent (antal användare inom parantes) i olika åldersgrupper med minst tre receptuttag av antidepressiva, opioider, lugnande- eller sömnmedel 2015

Kön	Ålder	Antidepressiva	Opioider	Lugnande	Sömnmedel
Män	18-64	4,7 (139821)	2,1 (62772)	1,6 (47209)	2,6 (77662)
	65-74	6,3 (33880)	5,0 (26819)	3,1 (16491)	6,6 (35456)
	75-84	9,7 (25322)	7,4 (19382)	4,9 (12703)	11,5 (30181)
	85+	17,2 (15181)	12,6 (11120)	9,5 (8380)	21,1 (18628)
Kvinnor	18-64	9,1 (262664)	2,9 (82344)	2,5 (73330)	4,2 (122259)
	65-74	11,6 (64363)	6,3 (34753)	5,2 (28540)	11,6 (64115)
	75-84	16,0 (51425)	10,7 (34315)	8,3 (26709)	18,5 (59560)
	85+	27,2 (45957)	19,2 (32385)	15,6 (26404)	29,3 (49522)

Källa: Läkemedelsregistret 2015

Tabell 5 visar att samtidig förskrivning av flera läkemedel som kan orsaka fallskada, likaså var vanligare hos kvinnor och ökade med stigande ålder. Den högsta samtidiga förskrivningen var hos kvinnor 85 år och äldre, och utgjordes av antidepressiva i kombination med sömnmedel, följt av antidepressiva i kombination med lugnande medel och opioider.

Tabell 5. Samtidig användning av läkemedel som kan orsaka fallolycka

Andel av befolkningen i procent (antal användare inom parantes) i olika åldersgrupper med minst 3 receptuttag av olika kombinationer av läkemedelsgrupper 2015.

Kön	Ålder	Antidep + Opioider	Antidep + Lugnande	Antidep + Sömnmedel	Opioider + Lugnande	Opioider+ Sömnmedel	Lugnande + Sömnmedel
Män	18-64	0,4 (12803)	0,8 (23568)	1,0 (30878)	0,3 (9178)	0,5 (14833)	0,7 (20997)
	65-74	1,0 (5270)	1,3 (6999)	1,8 (9712)	0,8 (4039)	1,4 (7277)	1,4 (7438)
	75-84	1,8 (4626)	2,1 (5576)	3,0 (7941)	1,2 (3018)	2,2 (5817)	2,2 (5708)
	85+	3,8 (3352)	4,3 (3841)	6,1 (5373)	2,3 (2068)	4,2 (3736)	4,3 (3836)
Kvinnor	18-64	1,0 (28213)	1,5 (41887)	2,0 (59009)	0,6 (16530)	0,9 (25976)	1,2 (35300)
	65-74	1,9 (10740)	2,5 (14039)	3,9 (21792)	1,3 (7155)	2,3 (12620)	2,6 (14199)
	75-84	3,6 (11436)	4,2 (13411)	6,0 (19258)	2,2 (7080)	4,0 (12704)	3,9 (12625)
	85+	7,5 (12638)	8,5 (14311)	10,5 (17760)	4,6 (7804)	7,4 (12454)	7,3 (12425)

Källa: Läkemedelsregistret 2015

Vilka äldre drabbas av mag-tarm blödning?

I tabell 6 framkommer att mer än 3600 äldre personer diagnostiserades med mag-tarmblödning under studieperioden 1 januari 2011 till 31 december 2012. I tabellen framgår att fler män än kvinnor var drabbade. Personer som togs in på sjukhus på grund av mag-tarmblödning hade en mer omfattande samsjuklighet och hade även i större utsträckning vårdats ineliggande på sjukhus under året innan fallolyckan inträffade. De använde i högre grad NSAID, lågdos ASA, kortikosteroider och antidepressiva av SSRI-typ, liksom större antal läkemedel totalt, jämfört med sina matchade kontroller. Inga påtagliga skillnader i utbildningsbakgrund fanns mellan gruppen som drabbades av magtarmblödning och deras kontroller.

Tabell 6 Beskrivning av personer 65 år och äldre med mag-tarmblödning och deras åldersmatchade kontroller 2011-12

	Mag-tarmblödning n= 3614		Kontroller n=18070	
	%	n	%	n
Kvinnor	45,3	1 771	57,9	11 328
Män	54,7	2 139	42,1	8 222
Ålder				
65-74	31,4	1 227	31,4	6 135
75-84	38,3	1 499	38,3	7 495
85+	30,3	1 184	30,3	5 920
SSRI	11,4	445	8,6	1 690
NSAID	17,2	696	6,0	1 176
Lågdos ASA	39,2	1 534	26,7	5 230
Kortikosteroider	9,91	390	5,2	1 016
Antal övriga läkemedel*				
0	7,5	293	16,2	3175
1-5	41,7	1 629	52,7	10 300
6-10	36,3	1 421	24,6	4816
>10	14,5	567	6,4	1259
Antal dagar på sjukhus**				
0	45,1	1 763	78,2	15 295
1-7	24,0	937	12,6	2 456
8-14	13,0	511	4,3	842
≥ 15	17,9	699	4,9	957
Charlson Comorbidity Index				
0	31,4	1 228	57,6	11 260
1	21,9	857	17,7	3 460
2	16,6	651	12,5	2 438
3+	30,0	1 174	12,2	2 392
Utbildning				
okänt		466		
grundskola	51,2	1 964	48,9	9 374
gymnasium	33,9	1 302	34,1	6 517
högskola	14,8	568	17,1	3 269

*antal övriga läkemedel (utom SSRI, NSAID, ASA and steroider) **senaste 12 månaderna före index datum

Vilka läkemedelsgrupper var förenade med risk för mag-tarm blödning?

I tabell 7 kan utläsas att användning av NSAID var förenad med en mer än tre gånger ökad risk för mag-tarmblödning (justerad oddskvot 3.59). Kortikosteroider, men även ASA i lågdos, medförde ökade risker på cirka 30 respektive 17 procent. Den vanligaste typen av antidepressiva medel som används hos äldre, SSRI, uppvisade en ökad risk innan justering (ojusterad oddskvot 1.45), men efter justering var ökningen marginell (justerad oddskvot 1.07).

Tabell 7. Risk för mag-tarm blödning vid användning av olika läkemedelsgrupper

Läkemedel	Ojusterad risk	95% Konfidensintervall	Justerad risk*	95% Konfidensintervall
NSAID	3.43	(3.09-3.80)	3.59	(3.19-4.03)
Lågdos ASA	1.81	(1.68-1.94)	1.31	(1.20-1.43)
Kortikosteroider	2.02	(1.79-2.28)	1.17	(1.01-1.35)
SSRI	1.36	(1.22-1.52)	1.07	(0.95-1.22)

*Justerat för kön, utbildning, län, Charlson Index, antal dagar på sjukhus 12 månader före indexdatum, övriga riskläkemedel än det studerade och antal övriga läkemedel; individer med alkoholrelaterade diagnoser exkluderade.

Mag-tarm blödning: risk vid kombinerad användning

Kombinationer av flera preparat med ökad risk för mag-tarmblödning uppvisade högre risker än för läkemedlen var och en för sig. Till exempel sågs en påtaglig ökning i justerad oddskvot om NSAID och lågdos ASA användes samtidigt (5.40, 4.46- 6.55) jämfört med oddskvoten för NSAID ensamt (3.59, 3.19-4.03). En ökning sågs även för kombinationen NSAID och SSRI, som uppvisade den högsta oddskvoten (5.63, 4.09 - 7.75) av samtliga studerade kombinationer. Även kombinationerna SSRI + låg dos ASA och SSRI + steroider visade högre oddskvoter vid samtidig användning jämfört med om de användes ensamma (tabell 7 och 8).

Tabell 8. Risk för mag-tarmblödning vid användning kombinationer av läkemedelsgrupper

Kombination av läkemedel	Fall	Kontroller	Ojusterad OR	Justerad OR*
NSAID + SSRI	95	102	5.52 (4.15-7.34)	5.63 (4.09-7.75)
NSAID + Lågdos ASA	276	303	6.39 (5.38-7.58)	5.40 (4.46-6.55)
NSAID + Kortikosteroider	91	109	5.24 (.93-6.99)	3.94 (2.86-5.42)
Lågdos ASA +SSRI	216	642	2.16 (1.83-2.54)	1.47 (1.22-1.77)
Lågdos ASA+ Kortikosteroider	157	307	3.41 (2.79-4.16)	1.52 (1.21-1.91)
SSRI + Kortiko-steroider	53	122	2.35 (1.70-3.24)	1.42 (0.99-2.03)

*Justerat för kön, utbildning, län, Charlson Index, antal dagar på sjukhus 12 månader före indexdatum, övriga riskläkemedel än det studerade och antal övriga läkemedel; individer med alkoholrelaterade diagnoser exkluderade. (95 % konfidensintervall inom parantes)

Hur vanlig är användning läkemedel med risk för mag-tarm blödning?

Tabell 9 visar att användningen av lågdos ASA, SSRI och kortikosteroider ökar med stigande ålder. Lågdos ASA förskrevs till 35 procent av kvinnorna och 39 procent av männen 85 år och äldre. SSRI förekom i samma åldersgrupp hos 18 procent av kvinnorna och 12 procent av männen. För NSAID var förskrivningen högst i åldersgruppen 65 -74 år, och kvinnor hade högre förskrivning än män. I denna åldersgrupp hade 5 procent av kvinnorna regelbunden förskrivning av NSAID (mer än tre uttag under 2015), och 8,5 procent hämtade ut NSAID en gång under året.

Tabell 9. Användning av läkemedel med blödningsrisk

Andel av befolkningen (antal användare) med minst tre receptuttag av respektive läkemedelsgrupp under 2015. För NSAID presenteras även de med ett uttag under 2015.

Kön	Ålder	NSAID Tre uttag	NSAID Ett uttag	Lågdos ASA	SSRI anti-depressiva	Kortikosteroider
Män	18-64	1,7 (51151)	7,0 (209954)	2,1 (63877)	2,8 (84659)	0,6 (18799)
	65-74	3,5 (18851)	7,9 (42118)	19,1 (102196)	3,7 (20057)	2,9 (15337)
	75-84	2,7 (6994)	6,5 (17034)	29,9 (78289)	6,0 (15655)	5,0 (13096)
	85+	1,6 (1371)	4,1 (3659)	39,5 (34895)	10,8 (9538)	6,0 (5299)
Kvinnor	18-64	2,8 (79739)	8,7 (251393)	1,1 (31737)	6,0 (172800)	1,0 (28473)
	65-74	5,0 (27507)	8,6 (47727)	11,4 (63306)	7,4 (40674)	3,6 (20139)
	75-84	3,9 (12670)	7,4 (23855)	22,7 (72846)	10,1 (32453)	5,8 (18805)
	85+	1,9 (3210)	4,2 (7177)	34,9 (58963)	17,5 (29633)	6,7 (11338)

Källa: Läkemedelsregistret 2015

Tabell 10 visar att samtidig behandling av flera läkemedel med blödningsrisk generellt ökade med stigande ålder. Kombinationen SSRI och lågdos ASA var vanligast; hos kvinnor i åldersgruppen 85 år och äldre hade 6,4% regelbunden förskrivning av båda dessa läkemedelsgrupper.

Tabell 10 Samtidig användning av läkemedelsgrupper med blödningsrisk

Andel av befolkningen (antal användare) med minst tre receptuttag av SSRI, lågdos ASA eller steroider under 2015. För NSAID presenteras även de med ett receptuttag. Steroidgruppen utgörs enbart av kortikosteroider.

Kön	Ålder	SSRI + NSAID	SSRI + Lågdos ASA	SSRI + Steroider	Lågdos ASA + NSAID	Lågdos ASA + Steroider	Steroider + NSAID
Män	18-64	0,2 (7002)	0,1 (4124)	0,0 (1129)	0,2 (5899)	0,1 (1737)	0,1 (1899)
	65-74	0,3 (1428)	1,0 (5557)	0,2 (862)	1,5 (7979)	0,6 (3346)	0,3 (1556)
	75-84	0,3 (692)	2,2 (5804)	0,4 (998)	1,9 (5041)	1,4 (3549)	0,4 (1020)
	85+	0,3 (225)	4,4 (3926)	0,7 (623)	1,5 (1360)	2,0 (1743)	0,3 (259)
Kvinnor	18-64	0,7 (18864)	0,1 (4129)	0,1 (3241)	0,1 (3332)	0,1 (1526)	0,1 (3566)
	65-74	0,6 (3579)	1,2 (6759)	0,4 (2170)	1,0 (5545)	0,6 (3105)	0,4 (2178)
	75-84	0,6 (2048)	2,8 (9114)	0,8 (2463)	1,6 (5280)	1,4 (4401)	0,5 (1666)
	85+	0,5 (858)	6,4 (10745)	1,4 (2324)	1,4 (2323)	2,0 (3448)	0,3 (535)

Källa: Läkemedelsregistret 2015

Diskussion

Antalet läkemedel som en äldre person använder är en riskfaktor för allvarliga biverkningar som mag-tarmblödning och fallskada. En del av riskökningen kan tillskrivas bakomliggande sjukdomar, men även då hänsyn tas till antal sjukdomar och sjukdomarnas allvarlighetsgrad, innebär ett ökat antal läkemedel ökade risker [1]. Det viktiga är att poängtera att användning av många läkemedel i det individuella fallet inte behöver betyda att personen använder för många läkemedel eller att medicineringen är onödig. Läkemedelsbehandling är viktig medicinsk åtgärd och har medfört bättre hälsa och livskvalitet långt upp i åldrarna.

Problemet är att alltför många äldre ordinerar läkemedel som är mindre lämpliga, antingen enskilt eller om de ges tillsammans. Detta leder till läkemedelsorsakade skador, som i många fall är undvikbara och orsakar den enskilde stort lidande och samhället höga kostnader [2-3]. Ungefär var tionde inläggning på sjukhus av en äldre patient beror på läkemedelsbiverkningar och mer än hälften av dessa bedöms vara möjliga att undvika [2]. Det finns även kunskapsluckor vad gäller riskfaktorer. Få studier har jämfört olika läkemedelsgrupper med avseende på risker för äldre. SBU har betonat vikten av att belysa risker av läkemedelsbehandlingar i jämförande epidemiologiska studier på hela befolkningen [3].

Vi har i denna undersökning studerat vanliga läkemedelsgrupper som är misstänkta eller kända för att kunna orsaka fallskada eller mag-tarmblödning. Vi har avsiktligt inte inkluderat läkemedel där uppföljning i vården rutinemässigt sker, som t ex warfarin, utan fokuserat på läkemedelsgrupper där risken för biverkningar inte är lika väl studerad.

Fallskador

Antalet äldre med fallskada i studien var högt, nästan 100 000 äldre personer drabbades under de två år som studerades. Orsakerna är både ålders- och sjukdomsrelaterade, men läkemedelsanvändning är också en riskfaktor. Många mindre studier på geriatriska kliniker, vårdhem och andra liknande boendeformer för äldre tyder på att användning av olika psykofarmaka ökar risken för fallolycka [7-8]. Denna typ av studier kan dock vara behäftade med urvalsproblem, då risken för fallolycka för personer på sådana boenden kan skilja sig mot till exempel äldre i eget boende. I vår studie som utförts på befolkningsnivå har ingen hänsyn tagits till om den enskilde personen lever i eget boende eller någon form av vårdboende.

Vi fann att alla de studerade läkemedelsgrupperna var förenade med en ökad risk för fallskada. Antidepressiva medel och opioider uppvisade den högsta risken, medan riskökningen var lägre för lugnande- och sömnmedel. Resultaten stämmer väl överens med en regional svensk studie genomförd i Skåne [9], där antidepressiva och opioider var förknippade med högst risk för fallolycka. Även internationellt finns många studier som visar på ökade risker vid användning av dessa läkemedelsgrupper [10-11].

Resultaten visar vidare att det med stigande ålder är allt vanligare med förskrivning av opioider, antidepressiva, lugnande medel och sömnmedel. Jämfört med 2010 [12], var förskrivningen av antidepressiva och lugnande medel till äldre personer generellt högre 2015. I den äldsta åldersgruppen (85 år eller äldre) hade mer än var fjärde kvinna och nästan var femte man regelbunden förskrivning av antidepressiva och sömnmedel. Resultaten tyder på att samtidig användning av mer än en av de studerade läkemedelsgrupperna, kan öka risken för fallskada.

Förutom psykofarmaka, har vanliga hjärt-kärlaktiva läkemedel också satts i samband med fallolycka, då de kan ge blodtrycksfall. I en relativt färsk svensk studie kunde man dock inte påvisa någon ökad fallrisk hos äldre som använde hjärt-kärlaktiva läkemedel [13]. I likhet med resultaten i vår studie sågs däremot ökad risk för fallskada hos äldre vid användning av läkemedel som verkar på centrala nervsystemet; de högsta riskerna sågs, liksom i förevarande studie, för antidepressiva och opioider.

Mag-tarmblödning

Antiinflammatoriska och smärtstillande läkemedel i gruppen NSAID, som består av läkemedel som till exempel ibuprofen, naproxen och diklofenak, var förenade med högsta risken för mag-tarmblödning. Även användning av lågdos ASA och kortikosteroider var förenade med ökad risk. Antidepressiva av SSRI-typ uppvisade en ökad risk före, men ökningen var marginell efter justering för samverkande faktorer. Detta skiljer sig från resultatet i andra studier som påvisat en ökad risk för mag-tarmblödning med SSRI [14-15].

Resultaten i vår studie tyder på att samtidig användning av de studerade läkemedlen (NSAID, lågdos ASA, SSRI och kortikosteroider) kan vara förenade med risker för mag-tarmblödning, som är större än då dessa läkemedel används enskilt. Den vanligaste kombinationen var lågdos ASA och SSRI, men kombinationer av NSAID och lågdos ASA respektive NSAID och SSRI, var förenade med högst risk. Slutsatsen i en tidigare omfattande utvärdering, som vägt samman risk för mag-tarmblödning vid användning av SSRI och/eller NSAID i olika studier, var att kombinationen NSAID och SSRI i största möjliga utsträckning bör undvikas [16]. Denna kombination har i en ny studie även visats vara förenad med ökad risk för hjärnblödning [17].

Aspekter vid risk-nytta värdering

Antidepressiva läkemedel

SBU har i en omfattande översikt från 2015 om depressionsbehandling av äldre konstaterat att majoriteten av äldre personer inte tycks svara på behandling med antidepressiva läkemedel. Effekten av den vanligaste typen av antidepressiva läkemedel (SSRI) var inte påtagligt bättre än placebo [6]. Däremot fanns det stöd för att SSRI som underhållsbehandling kunde förebygga återinsjuknande hos de äldre som tidigare svarat på sådan behandling. Vad gäller äldre över 80 år saknas i det närmaste helt studier som undersökt om behandling med antidepressiva har någon effekt [6].

Resultaten i förevarande studie visar på en hög användning av antidepressiva läkemedel till äldre, och att de allra äldsta har den högsta förskrivningen. Studien visar också att antidepressiva, enskilt eller i kombination, är förenade med den högsta risken för fallskada, av samtliga de studerade läkemedelsgrupperna. Risken för fall synes vara högre om personen samtidigt med antidepressiva använde opioider, lugnande eller sömnmedel. På samma sätt var användning av SSRI förenad med ökade risker för mag-tarmblödning om personen samtidigt behandlades med lågdos ASA, NSAID eller steroider.

Det finns även andra risker med antidepressiva. Många läkemedel, till exempel citalopram som är det vanligaste förskrivna antidepressiva medlet till äldre personer, är förenade med risk för störning i hjärtats rytm som kan vara dödlig [18]. Denna risk är normalt mycket liten, men ökar med stigande ålder och vid hjärtsjukdom, elektrolytrubbning och samtidig behandling med andra läkemedel som också kan ge rytmstörning. Exempel på sådana är infektionsmedel som ciprofloxacin och flukonazol; samtidig behandling mellan citalopram och dessa läkemedel bör om möjligt inte ske [19].

Mot bakgrund av den stora användningen, och därmed sammanhängande risker för biverkningar, är det väsentligt att finns en strikt indikation innan behandling med antidepressiva inleds till en äldre person. Då uteblivet behandlingssvar tycks vara vanligt hos äldre, är det viktigt att noggrant följa upp hur den enskilde svarar på behandlingen och regelbundet ompröva behandlingsindikationen.

Opioider, sömn- och lugnande medel

Den påvisade höga regelbundna förskrivningen till äldre av opioider, sömnmedel och lugnande medel, som var mest påtaglig hos de allra äldsta, är värd att notera. Detta mot bakgrund av att behandling med dessa läkemedelsgrupper i produkttexter [20] rekommenderas vara tillfällig eller intermittent för att undvika beroende och utsättningssymtom. För många preparat anges i produkttexter även att speciell försiktighet ska iakttas hos äldre patienter med nedsatt allmäntillstånd [20]. Det påvisade sambandet i vår studie mellan fallskada och användningen av dessa läkemedelsgrupper, både enskilt och speciellt i kombination, understryker vikten av att kontinuerligt ompröva behandlingsindikation och göra behandlingsuppehåll. Det är även viktigt att om möjligt överväga alternativa terapier med lägre risk för ogynnsamma effekter, t ex med andra smärtstillande medel än opioider eller alternativa terapier till läkemedel vid lättare ångesttillstånd.

Non –Steroidal Anti-inflammatory Drugs (NSAID)

SBU har i en systematisk litteraturöversikt konstaterat att NSAID är förenade med ökad risk för magblödning, men även hjärtsvikt [21]. Socialstyrelsens indikatorer för god läkemedelsterapi hos äldre anger att NSAID bör förskrivas med restriktivitet till patienter 75 år och äldre [22]. Resultaten i vår studie visade att NSAID användning var förenat med den högsta risken för mag-tarmblödning av de studerade läkemedelsgrupperna. Personer mellan 65-74 år var den största användargruppen, både vad gäller enskilda uttag och regelbunden användning. Samtidig behandling med NSAID och vanliga läkemedel som SSRI eller lågdos ASA ökade risken för blödning ytterligare.

En fråga är därför om restriktivitet i användning av NSAID även bör gälla för personer i åldrarna 65 -74 år. Ett problem i sammanhanget är att användningen av NSAID, enskilt och i kombination med SSRI eller lågdos ASA, sannolikt är betydligt högre hos äldre personer än vad som framkom i vår studie på grund av att NSAID också kan inköpas receptfritt.

Lågdos ASA (Trombyl™) och kortikosteroider

Användning av lågdos ASA och kortikosteroider, som t ex kortison, var förenad med en ökad risk för mag-tarmblödning hos äldre personer. Riskerna var dock mycket lägre jämfört med för NSAID. Dessa läkemedel används ofta för att förebygga eller behandla svåra sjukdomstillstånd; till exempel används lågdos ASA för att förebygga livshotande tillstånd som hjärtinfarkt och stroke. Detta gör det sannolikt att nyttan i de allra flesta fall överväger möjliga risker. Det är dock viktigt att väga risker för olika utfall mot varandra för den enskilde patienten, till exempel risk för mag-tarmblödning vid behandling, mot stroke utan behandling. Medvetenhet behövs även om att ökade risker för mag-tarmblödning kan föreligga vid samtidig behandling med andra läkemedel med blödningsrisk.

Slutsatser

- Fler äldre kvinnor än män råkade ut för fallskada. Bland de studerade läkemedelsgrupperna var antidepressiva medel och opioider förenade med den högsta risken för fallskada; risken var mer än fördubblad vid samtidig användning. All kombinationsanvändning medförde ökade risker jämfört med användning av antidepressiva, opioider, lugnande medel eller sömnmedel enskilt.
- Samtidig behandling med något av de studerade läkemedlen med blödningsrisk (antidepressiva av SSRI typ, NSAID, lågdos ASA eller kortison) resulterade i ökad risk hos äldre jämfört med användning av enbart en preparattyp. Både enskilt och kombination var risken klart högst för NSAID; kombinationsanvändning med SSRI eller lågdos ASA gav upphov till en fem gånger ökad risk mag-tarmblödning.
- Personer 75 år och äldre har den högsta förskrivningen av antidepressiva läkemedel. Mot bakgrund av biverkningsrisker i kombination med att avsaknad av behandlingssvar tycks vara vanligt hos äldre personer med depression, vill Socialstyrelsen poängtera vikten av att noggrant följa upp hur den enskilde svarar på antidepressiv medicinering och regelbundet ompröva om indikation finns för behandling.
- Risken för fallskada och beroende pekar på vikten av att, om möjligt, behandla äldre med opioider, lugnande medel och sömnmedel endast under korta perioder och att göra behandlingsuppehåll vid längre tids behandling.
- Regelbunden användning av NSAID, liksom samtidig användning av NSAID med antidepressiva SSRI, kortison eller lågdos ASA, ska om möjligt undvikas av äldre personer.

Metodbeskrivning Bilaga 1

Från patientregistret inhämtades för perioden 1 januari 2011 – 31 december 2012 gällande personer 65 år och äldre information om vårdtillfällen för

- magtarmblödning (huvud- eller bidiagnos) enligt patientregistret (ICD10-SE: K25.0, K25.4, K26.0, K26.4). Individer som vårdats för alkoholrelaterade diagnoser enligt patientregistrets öppen- eller slutenvårdsdel (ICD10-SE: E24.4, F10, G31.2, G62.1, G72.1, I42.6, K29.2, K70, K86.0, O35.4, P04.3, Q86.0, T51, Y90, Y91, Z50.2, Z71.4, Z72.1) inom fem år före magtarmblödningen exkluderades.
- fallskada inklusive höftfraktur (huvud- eller bidiagnos) enligt patientregistret (ICD10-SE: S72.0-S72.4 och/eller någon av följande kod för yttre orsaker till sjukdom och död: W00-W01, W03-W08, W10-W11, W18, W19).

För varje fall (blödning eller fallskada) valdes fem kontroller matchade på ålder och datum för personens inläggning på sjukhus (indexdatum). Kontrollerna valdes enligt ett Incidens Sampling schema, vilket innebär att kontrollerna valdes från riskpopulationen dagen då fallet lades in på sjukhus (indexdatumet).

För att bedöma vilka läkemedel fallen och kontrollerna stod på hämtades information från läkemedelsregistret om samtliga uttag av riskläkemedel inom 90 dagar före indexdagen. Som riskläkemedel definierades

- för utfallet magtarmblödning studerades substanser som omnämns i en SBU rapport [21]: acetylsalicylsyra i lågdos (B01AC06), icke-steroida antiinflammatoriska/antireumatiska medel (M01A exkl. M01AX05), kortikosteroider för systemiskt bruk (H02A) samt selektiva serotoninåterupptagshämmare (N06AB).
- för utfallet fallskada studerades samma läkemedel som i en tidigare regional studie [9] opioider (N02A), lugnande medel ataraktika (N05B), sömnmedel och lugnande medel (N05C) samt antidepressiva medel (N06A).

För varje fall och kontroll kopplade vi på information om kön, län och högst uppnådda utbildning (SCB), samt:

- antalet vård dagar i slutenvården 12 månader innan indexdatumet.
- Charlson komorbiditetsindex [23] baserat på fem års sjukdoms-
börda, åren innan indexdatumet. Charlson index är framtaget för
att kvantifiera en patients dödlighet och är baserat på 22 livs-

tande sjukdomstillstånd. Indexet blir högre ju fler tillstånd en patient lider av och ju allvarligare sjukdomarna är.

- Samtidig förekomst av mer än ett av de studerade riskläkemedlen. Detta för att kontrollera för effekter som kan uppstå på grund av att individen ätit andra läkemedel som kan bidra till risken för magtarmblödning eller fallskada.
- antalet andra läkemedel som hämtats ut 12 månader innan indexdatum.

I samtliga analyser jämfördes fall och kontroller med avseende på effekter av definierade läkemedel på risken för magtarmblödning eller fallskada. Data analyserades med logistisk regression, matchad för indexdatum och ålder, samt kontrollerat för samtliga ovan angivna variabler. Effekter av parvisa kombinationer av riskläkemedel för respektive utfall analyserades på motsvarande sätt. Eftersom kontrollerna valdes med ett Incidens Sampling schema så kan vi tolka oddskvoterna från modellen som riskkvoter [24]. Samtliga analyser utfördes i SAS Enterprise Guide, version 6.0.

Vad gäller förskrivning till äldre av de läkemedelsgrupper som riskanalyserats, inhämtades data från Läkemedelsregistret från 1 januari 2015 till 31 december samma år. Regelbunden förskrivning definierades som minst tre uttag inom en läkemedelsgrupp under 2015.

Referenser

1. Äldre med regelbunden medicinering - antalet läkemedel som riskmarkör. Socialstyrelsen 2012.
2. Läkemedelsorsakad sjuklighet hos äldre - kartläggning och förslag till åtgärder. Socialstyrelsen 2014.
3. Äldres läkemedelsanvändning - hur kan den förbättras? En systematisk litteraturöversikt. SBU rapport nr 193 2009.
4. Lägesrapport inom patientsäkerhetsområdet 2016. Socialstyrelsen 2016.
5. Psykisk sjukdom hos äldre och behandling inom vården. Socialstyrelsen 2013.
6. Behandling av depression hos äldre. En systematisk litteraturöversikt. SBU rapport nr 233 2015.
7. Kallin K, Gustafson Y, Sandman PO, Karlsson S. Drugs and falls in older people in geriatric care settings. *Aging Clin Exp Res.* 2004; 16: 270-6.
8. Cooper JW, Freeman MH, Cook CL, Burfield AH. Assessment of psychotropic and psychoactive drug loads and falls in nursing facility residents. *Consult Pharm.* 2007; 22:483-9.
9. Modén B, Rosvall M, Merlo J. Psykofarmaka och fallolyckor bland äldre män och kvinnor i Skåne. Socialmedicinska enheten, Malmö 2008.
10. Coupland C, Dhiman P, Morriss R, Arthur A, Barton G, Hippisley-Cox J. Antidepressant use and risk of adverse outcomes in older people: population based cohort study. *BMJ.* 2011;343:d4551. doi: 10.1136/bmj.d4551.
11. Rolita L, Spegman A, Tang X, Cronstein BJ. Greater number of narcotic analgesic prescriptions for osteoarthritis is associated with falls and fractures in elderly adults. *Am Geriatr Soc.* 2013; 61:335-40.
12. Äldres behov av psykiatrisk vård och stöd. Socialstyrelsen 2012.
13. Kuschel BM, Laflamme L, Möller J. The risk of fall injury in relation to commonly prescribed medications among older people - a Swedish case-control study. *Eur J Public Health.* 2015; 25:527-32.
14. Loke YK, Trivedi AN, Singh S. Meta-analysis: gastrointestinal bleeding due to interaction between selective serotonin uptake inhibitors and non-steroidal anti-inflammatory drugs. *Aliment Pharmacol Ther.* 2008; 27:31-40.
15. Wang, Y.P., Chen YT, Tsai CF, Li SY, Luo JC, Wang SJ, Tang CH, Liu CJ, Lin HC, Lee FY, Chang FY, Lu CL. Short-term use of serotonin reuptake inhibitors and risk of upper gastrointestinal bleeding. *Am J Psychiatry* 2014; 171:54-61.
16. Oka Y, Okamoto K, Kawashita N, Shirakuni Y, Takagi T. Meta-analysis of the risk of upper gastrointestinal hemorrhage with combination therapy of selective serotonin reuptake inhibitors and non-steroidal anti-inflammatory drugs. *Biol Pharm Bull.* 2014; 37:947-53.
17. Shin JY, Park MJ, Lee SH, Choi SH, Kim MH, Choi NK, Lee J, Park BJ. Risk of intracranial haemorrhage in antidepressant users with concurrent use of non-steroidal anti-inflammatory drugs: nationwide propensity score matched

- study. *BMJ*. 2015; 14;351:h3517. doi: 10.1136/bmj.h3517.
18. Danielsson B, Collin J, Jonasdottir Bergman G, Borg N, Salmi P, Fastbom J. Antidepressants and antipsychotics classified with torsades de pointes arrhythmia risk and mortality in older adults - a Swedish nationwide study. *Br J Clin Pharmacol*. 2016; 81:773-83.
 19. <http://www.janusinfo.se/v/Interaktioner/SFINX/citalopram>.
 20. FASS. <http://www.fass.se/LIF/startpage> 2016.
 21. Blödande magsår. En systematisk litteraturöversikt. SBU rapport nr 206 2011.
 22. Indikatorer för god läkemedelsterapi hos äldre. Socialstyrelsen. 2010.
 23. Charlson, Mary E.; Pompei, Peter; Ales, Kathy L.; MacKenzie, C. Ronald. A new method of classifying prognostic comorbidity in longitudinal studies: Development and validation. *Journal of Chronic Diseases* 1987; 40: 373–83.
 24. Rodrigues, Laura; Kirkwood, Betty R. Case-Control Designs in the Study of Common Diseases: Updates on the Demise of the Rare Disease Assumption and the Choice of Sampling Scheme for Controls”. *International Journal of Epidemiology* 1990; 19: 205–213.