

# Systematisk klinisk bedömning av vikt vid läkemedelsgenomgångar

**KATHARINA SCHMIDT-MENDE**,  
forskar-ST allmänmedicin,  
specialist internmedicin  
katharina.schmidt-mende@ki.se  
**JAN HASSELSTRÖM**, med dr,

specialist i allmänmedicin  
och klinisk farmakologi; båda  
Centrum för allmänmedicin,  
Karolinska institutet, Stock-  
holm

Att äldre patienter kan drabbas av allvarliga läkemedelsbiverkningar är väl känt. Här beskrivs ett fall där patienten drabbades av stupor, skakningar och frånvaroattacker. Dålig vårdkontinuitet och avsaknad av sammanhållen journalföring kan vara en orsak till att polyfarmaci kan uppstå i en omfattning som (i detta fall) kan bedömas som oetisk, men även automatiserad läkemedelstillförsel (ApoDos) kan ha bidragit till att patienten hamnade i detta tillstånd.

## FALLBESKRIVNING

En 77-årig man på ett gruppboende uppvisade varierande vakenhetsgrad med flera timmar långa perioder av stupor, skakningar i armarna samt minutlånga frånvaroattacker. I journalen framkom att patienten under ett år vid 6 tillfällen hade bedömts på akutmottagning eller blivit inlagd. Han hade fått olika neurologiska diagnoser, bland annat transitorisk ischemisk attack (TIA) och epilepsi. Han hade också behandlats för pneumoni med sepsis.

Vid undersökning av primärvårdsläkare var patienten sängliggande. Han kunde inte väckas (6/15 poäng på Glasgow Coma Scale) och kunde därför inte medverka vid undersökningen. Mannen var afebril och hade normal puls, normalt blodtryck och normal andningsfrekvens. Pupillerna var likstora och svarade med normal ljusreflex.

Läkemedelslistan omfattade 17 läkemedel, varav 15 skulle tas regelbundet och två var vid behovsläkemedel. Listan inkluderade sju CNS-aktiva läkemedel (oxikodon, karbamazepin, lamotrigin, levomepromazin, klozapin, propiomazin, venlafaxin) (Tabell I). Patienten fick dosexpedierade läkemedel (ApoDos), och intaget övervakades av personalen.

Avsaknaden av en sammanhållen journalföring med diagnoslista gjorde att det var svårt att få reda på varför patienten behandlades med så många läkemedel. Det tog tid att diskutera patientens tillstånd med vårdpersonalen, läsa igenom journalanteckningar och beställa journalhandlingar från tidigare vårdgivare.

Den slutliga diagnoslistan omfattade bland annat encefalit i barndomen med påföljande utvecklingsstörning, ischemisk hjärtsjukdom med hjärtinfarkt 1999, misstanke om TIA, schizofreni, ospecificerad demens, epilepsi, osteoporos, högersidig höftplastik på grund av artros, hypotyreos, benign prostatahyperplasi samt kronisk förstoppning.

Kreatininvärdet uppmättes till 58  $\mu\text{mol/l}$ . Att få en aktuell viktuppgift var inte möjligt då patienten var sängliggande. Njurfunktionen beräknades med en skattad vikt på 85 kg och bedömdes vara normal ( $>90\text{ ml/min}$  enligt Cockcroft-Gaults formel).

Initialt uppstod misstanke om att patientens fluktuerande stuporösa tillstånd kunde ha ett samband med läkemedelsbehandlingen. På grund av de psykiatriska sjukdomarna skickades även remiss till geriatrisk psykiatri. Där menade man att patienten i första hand borde bedömas på neurologiklinik. Det senaste EEG:t var flera år gammalt, och remissen till neuro-

logkliniken för nytt ställningstagande kring den antiepileptiska läkemedelsbehandlingen returnerades med rekommendation om kompletterande EEG hos primärvården. Då patienten inte kunde flyttas gick detta inte att genomföra.

Efter omprövning av indikationerna till läkemedelsbehandling, samråd med psykiater (gruppmöte) och klinisk farmakolog (telefonkonsultation) utfördes stegvis följande förändringar i läkemedelslistan: 9 av 15 (60 procent) regelbundet intagna läkemedel sattes ut. Fem av dessa sattes ut pga avsaknad av indikation eller pga att tidigare indikation inte kvarstod (Tabell I). I samråd med psykiater renodlades de CNS-aktiva läkemedlen. Levomepromazin, som har kraftigt sederande effekt, trappades stegvis ner, liksom venlafaxin, då båda misstänktes ha orsakat det stuporösa tillståndet. Däremot ökades doserna av lamotrigin och klozapin under kontroll av plasmakoncentrationen. TSH-värdet var för högt, varför levotyroxin ökades, medan doseringen av karbamazepin minskades då plasmakoncentrationen var för hög. Patienten led av höftvärk, smärta i samband med mobilisering och kontrakturer i nedre extremiteten. Smärtbehandling var därmed nödvändig, men istället för oxikodon ordinerades paracetamol. Diazepam sattes ut som vid behovsmedicin.

Behovet att utvärdera varje enskild läkemedelsändring ledde till att det tog flera månader att utföra läkemedelsgenomgången. Vid återbesök efter fyra månader satt patienten vaken i sin rullstol, frånvaroattackerna hade minskat i frekvens och skakningarna i armarna sågs inte längre. Doseringen av makrogol ökades pga förstoppning, sannolikt orsakad av sängliggandet. Patienten hade utvecklat oro, ångest och ett skrikbeteende i samband med nedtrappningen av de olika läkemedlen. Mirtazapin sattes därför in, men fick måttlig effekt. På telefon förklarade farmakolog den måttliga effekten med att mirtazapin interagerar med karbamazepin, vilken fungerar som enzyminducerare (C4-interaktion). Med hjälp av interaktionsdatabasen SFINX (Swedish Finnish Interaction X-referencing) [1] upptäcktes ytterligare tre C-interaktioner i läkemedelslistan. Samtliga inkluderade karbamazepin och accepterades under samtidig uppföljning av plasmakoncentration, levertoxicitet och blodstatus. Den slutgiltiga läkemedelslistan framgår av Tabell II.

## DISKUSSION

Att äldre patienter drabbas av allvarliga läkemedelsbiverkningar som kan leda till sjukhusinläggning är ett välkänt problem [2, 3]. Patienten i det aktuella fallet uppvisade biverkningar i form av stupor, skakningar och frånvaroattacker. Det finns inga enkla svar på varför polyfarmacin

## ■ SAMMANFATTAT

**Här beskrivs ett fall med en** sängliggande 77-årig patient som regelbundet behandlades med 15 olika läkemedel. Mannen hade symtom som bedömdes som läkemedelsbiverkningar. **Kritiskt ifrågasättande av** indikationen i förhållande till patientens diagnoser, bedömning av patientens symtom genom att efterfråga läkemedelsbiverkning-

ar samt uppföljning av läkemedelsändringar är viktigt vid läkemedelsgenomgångar. **Hos patienten i fallbeskrivningen** ledde läkemedelsgenomgången till minskat behov av slutenvård. **Randomiserade kontrollerade studier** som utvärderar de kliniska effekterna av läkemedelsgenomgångar behövs.

## KLINIK &amp; VETENSKAP FALLBESKRIVNING

kunde uppstå i en omfattning som kan bedömas som oetisk, men den kan anses bero på dålig vårdkontinuitet och avsaknad av en sammanhållen journalföring [4]. Även läkemedelstillförelse genom ApoDos kan ha bidragit till att patienten hamnade i detta tillstånd, då ApoDos underlättar att läkemedel förnyas utan tillräckligt ingående omprövning [5]. Ett ottydligt formulerat primärvårdsuppdrag och bristande finansiering, med ett regelverk som inte stöder övergripande medicinskt ansvar i relation till en enskild patients läkemedelslista, kan också ha spelat in.

Hos denna patient sattes 9 regelbundet intagna läkemedel ut, varav 5 pga att indikation saknades eller inte längre kvarstod (Tabell I). Att avsaknad av indikation är bland de vanligaste läkemedelsrelaterade problemen bland äldre patienter har visats förut [6]. I en israelisk studie begränsades läkemedelsgenomgången hos multisjuka äldre till ett noggrant omprövande av indikationer till läkemedelsbehandlingen [7]. I snitt minskades antalet läkemedel med 4,4 per patient. Efter i genomsnitt 19 månaders uppföljning hade 67 procent av patienterna förbättrats signifikant på en global 5-poängshälsoskala. Tre patienter ökade med 9, 10 respektive 16 poäng på skalan Mini-mental state examination (MMSE). Även om denna studie inte var ran-

domiserad och endast omfattade 70 patienter är det slående hur mycket som kunde åstadkommas enbart genom att ompröva indikationer för läkemedelsbehandling. Detta anses vara läkemedelsgenomgångens viktigaste moment.

Att simvastatin seponerades i detta fall kan ifrågasättas, då patienten hade indikation för statinbehandling på grund av ischemisk hjärtsjukdom. Läkemedlet togs ändå bort med tanke på polyfarmacin, patientens allmänna hälsotillstånd och den biologiska åldern, som bedömdes vara >80 år. Enligt utlåtandet från Stockholms läns läkemedelskommittés expertgrupp för hjärt-kärlsjukdomar är statinbehandling »väl dokumenterad för äldre patienter« [8]. Hos den multisjuka patienten i fallbeskrivningen fattades ändå beslutet att riskerna med statinbehandlingen övervägde de eventuella vinsterna.

Stuporn tolkades som läkemedelsbiverkning, och ledde till utsättning av tre läkemedel (Tabell I). Standardiserade symtomskattningsformulär för att upptäcka frekventa läkemedelsbiverkningar används numera i flera landsting [9]. Ned-satt vakenhetsgrad (trötthet, däsighet) räknas som en vanlig läkemedelsbiverkning och ingår i formuläret [9]. Stupor får dock förmodas vara mycket sällsynt. Att ha i åtanke att ett symptom kan vara läkemedelsbiverkan är ytterligare ett vik-

**TABELL I. Läkemedelslistan före läkemedelsgenomgång: indikationer, problem [20], åtgärder och kommentarer.**

Läkemedel före läkemedelsgenomgång	Indikation	Läkemedelsrelaterat problem	Åtgärd	Kommentar
<i>Regelbundna läkemedel</i>				
Acetylsalicylsyra 75 mg, 1-0-0	Ischemisk hjärtsjukdom	-	-	-
Dipyridamol 200 mg, 1-0-1	Misstanke TIA	Indikation Interaktion	Utsättning	Tveksam indikation TIA. Diagnos ställd då pat redan hade stupor (biverkning). CO-interaktion med omeprazol: tveksam biotillgänglighet
Isosorbidmononitrat 30 mg, 1-0-0	Ischemisk hjärtsjukdom	Indikation	Utsättning	Ingen angina rapporterad.
Simvastatin 40 mg, 0-0-1	Ischemisk hjärtsjukdom	Tveksamt huruvida nytta överväger risk	Utsättning	Polyfarmaci, allmäntillstånd, biologisk ålder >80 år
Omeprazol 20 mg, 1-0-0	Oklar	Indikation	Utsättning	Varken magsår, reflux eller esofagit journalförda
Levotyroxin 50 µg, 1-0-0	Hypotyreoos	Dosering för låg	Ökning	TSH för högt
Oxikodon 5 mg, 1-0-1	»allmän värk«	Läkemedelsbiverkning	Utsättning	Oklar indikation; bidragit till läkemedelsbiverkning (stupor)
Karbamazepin 200 mg, 2-0-2	Epilepsi (grand mal)	Dosering för hög	Minskning	Plasmakoncentration över terapeutiskt område
Lamotrigin 25 mg, 2-0-0	Epilepsi (grand mal)	-	-	Plasmakoncentration normal
Levomepromazin 100 mg, 0-0-1	Schizofreni	Läkemedelsbiverkning. Indikation	Nedtrappning och utsättning	Bidrag till läkemedelsbiverkning (stupor)
Klozapin 50 mg, 2,5-0-3	Schizofreni	-	Ökning	Pga utsättning av levomepromazin och venlafaxin. Blodstatus kontrollerades regelbundet.
Propiomazin 25 mg, 0-0-2	Oro, sömnsvårigheter	Läkemedelsbiverkning	Utsättning	Bidrag till läkemedelsbiverkning (stupor)
Venlafaxin 75 mg, 1-0-0	Oklar	Indikation	Nedtrappning och utsättning	Ingen depression journalförd
Finasterid 5 mg, 1-0-0	Benign prostatahyperplasi	Indikation	Utsättning	Omprövning av indikation, ingen urinretention efter utsättning
Makrogolpåse, 2-0-0	Obstipation	-	Ökning	Nyttillkommet fekalom
<i>Vidbehovsläkemedel</i>				
Nitroglycerin	Ischemisk hjärtsjukdom	Indikation	Utsättning	Ingen angina rapporterad
Diazepam	Oro, sömnsvårigheter	Läkemedelsbiverkning	Utsättning	Bidrag till läkemedelsbiverkning (stupor)
<i>Obehandlat</i>				
	Osteoporos	-	-	Ingen fallrisk
	Ospecifierad demens	-	-	Bedömdes inte som alzheimerdemens, ingen läkemedelsbehandling

**TABELL II. Läkemedelsbehandling efter läkemedelsgenomgång samt indikationer.**

Läkemedel	Indikation
Acetylsalicylsyra 75 mg, 1-0-0	Ischemisk hjärtsjukdom
Levotyroxin 50 mcg, 1-0-0	Hypotyreoos, struma
Karbamazepin 200 mg, 1,5-0-1	Epilepsi (grand mal)
Lamotrigin 25 mg, 2-0-0	Epilepsi (grand mal)
Klozapin 50 mg, 2-0-2-4	Schizofreni
Makrogolpåse, 2-0-1	Obstipation
Paracetamol 1g, 1-1-1	Höftvärk pga artros
Mirtazapin 15mg, 0-0-1	Oro

tigt steg i läkemedelsgenomgången. Endast ett läkemedel sattes ut på grund av möjlig läkemedelsinteraktion. Denna interaktion upptäcktes av farmakolog och gällde dipyrindamol, där CO-interaktion med omeprazol ger minskad biotillgänglighet. Samtidigt var även indikationen tveksam. Patienten hade fått diagnosen TIA på akutmottagning samtidigt som han regelbundet behandlades med 15 olika läkemedel och uppvisade stupor.

Ett mycket viktigt fynd är att läkemedelsinteraktionerna minskade när läkemedel som saknade indikation eller som hade orsakat läkemedelsbiverkning sattes ut [10]. Detta är intressant även med tanke på förslaget om prestationsbaserad ersättning för läkemedelsanvändning bland äldre patienter på särskilda boenden [11]. I den kvarvarande läkemedelslistan fanns fyra C-interaktioner som accepterades. I samtliga ingick karbamazepin.

Kontroll av läkemedelsinteraktioner är endast ett av hjälpmedlen vid läkemedelsgenomgångar. Den utförs efter rensning i läkemedelslistan, omprövning av behandlingsindikationer samt efterforskning av möjliga biverkningar. Ytterligare viktiga steg i läkemedelsgenomgången var att ta hänsyn till nedsatt njurfunktion och att identifiera underbehandling [12, 13].

Överdosering i samband med nedsatt njurfunktion har visats vara orsak till 30 procent av alla allvarliga läkemedelsbiverkningar bland äldre, multisjuka patienter [12]. I detta fall var patientens njurfunktion normal.

Underbehandlingen upptäcktes i samband med att de CNS-aktiva läkemedlen renodlades. Patienten blev då orolig och utvecklade ett skrikbeteende, vilket ledde till nyinsättning av mirtazapin. Vi avstod från att behandla ytterligare sjukdomstillstånd som till exempel osteoporos eftersom patienten var immobiliserad och frakturrisken liten.

Att granska läkemedelsanvändningen genom läkemedelsgenomgångar, och därigenom kunna minska riskerna för att

patienten kommer till skada, har föreslagits av många [14]. I Stockholm finns en rekommendation sedan år 2008, med ett ekonomiskt incitament till vårdcentralen [15]. En läkemedelsgenomgång kan ibland vara så tidskrävande som i det här exemplet (6 läkarbesök 2010, 7 läkarbesök 2011, och många hembesök av distriktssköterska), men här bidrog den till att patientens slutenvårdskonsumtion minskade. År 2010 blev patienten vid sex tillfällen behandlad på akutmottagning eller inlagd på vårdavdelning, men bara två gånger år 2011.

I vetenskapliga studier är stödet svagt för att dödligheten och slutenvårdskonsumtionen minskar och/eller att livskvaliteten ökar efter läkemedelsgenomgångar [16, 17]. I en intressant svensk studie i sjukhusmiljö minskade dock behovet av sjukhusvård efter regelbunden läkemedelsrevision [18]. För att belysa de olika situationer och patientpopulationer där läkemedelsgenomgångar kan bli aktuella är det angeläget med randomiserade kontrollerade studier som undersöker deras kliniska effekt.

Läkemedelsgenomgångar förutsätter en tydligt strukturerad manual som stöd för vårdpersonalen [19]. Socialstyrelsens kvalitetsindikatorer kan vara ett hjälpmedel [14]. Dokumentet är indelat i läkemedels-specifika och diagnos-specifika indikatorer och är mycket omfattande. Ur kliniskt perspektiv måste man göra ett situationsanpassat förnuftigt urval ur denna lista. I det här exemplet beskrevs en mycket omfattande läkemedelsgenomgång. Om rutiner för regelbundna årliga genomgångar hade funnits skulle den antagligen inte ha blivit så tidskrävande, och patienten skulle förhoppningsvis inte ha hamnat i detta bedrövliga tillstånd.

Denna läkemedelsgenomgång handlade inte i första hand om farmakologi, utan snarare om en genomtänkt klinisk bedömning med efterföljande åtgärder. Viktiga delar var att ifrågasätta indikationer för läkemedelsbehandlingen, aktivt efterfråga läkemedelsbiverkningar, samt att följa upp läkemedelsändringar. De läkare som använder sina kliniska och medicinska kunskaper kommer mycket långt på vägen mot en lämplig läkemedelsanvändning för den enskilde patienten. I detta fall noterades en vaknare patient med minskad slutenvårdskonsumtion, vilket balanserades av ett ökat antal öppenvårdsbesök.

■ *Potentiella bindningar eller jävsförhållanden: Inga uppgivna.*

■ *Camilla Hilliges och Birgit Eiermann har bidragit med synpunkter på manuskriptet.*

#### REFERENSER

1. SFINX interaktionstjänst. Janusinfo. Stockholms läns landsting.
2. Mjörndal T, Boman MD, Hägg S, et al. Adverse drug reactions as a cause for admissions to a department of internal medicine. *Pharmacoepidemiol Drug Saf.* 2002;11(1):65-72.
3. Budnitz DS, Lovegrove MC, Shehab N, et al. Emergency hospitalizations for adverse drug events in older americans. *N Engl J Med.* 2011;365:2002-12.
4. Fastbom J, Bernsten C, Olsson J, et al. Kvaliteten i äldres läkemedelsanvändning. KÄLLA-Projektet. Stockholm: Socialstyrelsen; 2004.
5. Sjöberg C, Edward C, Fastbom J, et al. Association between multi-dose drug dispensing and quality of drug treatment – a register-based study. *PLoS One.* 2011;6(10):e26574.
6. Bregnhøj L, Thirstrup S, Kristensen MB, et al. Combined intervention programme reduces inappropriate prescribing in elderly patients exposed to polypharmacy in primary care. *Eur J Clin Pharmacol.* 2009;65:199-207.
7. Garfinkel D, Mangin D. Feasibility study of a systematic approach for discontinuation of multiple medications in older adults: addressing polypharmacy. *Arch Intern Med.* 2010;170(18):1648-54.
8. Simvastatin för kardiovaskulär prevention hos högriskpatienter med ordinära till måttligt förhöjda lipidnivåer. Stockholm: Janusinfo; 2009.
9. Hedström M, Lidström B, Hulter Åsberg K. PHASE-20: ett nytt instrument för skattning av möjliga läkemedelsrelaterade symtom hos äldre personer i äldreboende. *Vård Nord Utveckl Forsk.* 2009;4:9-14.
10. Johnell K, Klarin I. The relationship between number of drugs and potential drug-drug interactions in the elderly. *Drug Safety.* 2007; 30(10):911-18.
11. Läkemedelsindikatorer och resultat. Stockholm: Sveriges Kommuner och landsting; 2012.
12. Helldén A, Bergman U, von Euler M, et al. Adverse drug reactions and impaired renal function in elderly patients admitted to the emergency department: a retrospective study. *Drugs Aging.* 2009; 26(7):595-606.
13. Björkman I, Lieberman-Ram H, Petersson S. Vägen till strukturerade läkemedelsgenomgångar i primärvården. Stockholm: Nestor FoU-center; 2011. Rapport 110601.
14. Fastbom J, Schmidt I. Indikatorer för god läkemedelsterapi hos äldre. Remiss. Stockholm: Socialstyrelsen; 2010.
15. Regelbok för hushälsöverksamhet med basal hemsjukvård. Stockholm: Hälso- och sjukvårdsnämndens förvaltning, Stockholms läns landsting; 2008.
16. Äldres läkemedelsanvändning – hur kan den förbättras? En systematisk litteraturoversikt. Stockholm: Statens beredning för medicinsk utvärdering (SBU); 2009. SBU-rapport nr 193.
17. Spinewine A, Schmader KE, Barber N, et al. Appropriate prescribing in elderly people: how well can it be measured and optimised? *Lancet.* 2007;370(9582):173-8.
18. Gillespie U, Alassaad A, Henrohn D, et al. A comprehensive pharmacist intervention to reduce morbidity in patients 80 years or older: a randomized controlled trial. *Arch Intern Med.* 2009; 169(9):894-900.
19. Bergman U, Ulfvarson J, von Bahr C. Läkemedelsbiverkningar som orsak till inläggning på sjukhus. Fokusrapport. Stockholm: Stockholms läns landsting; 2005.
20. Strand LM, Morley PC, Cipolle RJ, et al. Drug-related problems: their structure and function. *DICP.* 1990;(11):1093-7.

**■ SUMMARY. Drug utilization review – a practical example from primary care**

This primary care case study describes a drug utilization review (DUR) on a 77 year-old multi-morbid patient with stupor, tremor and absences. The patient was treated with 15 different drugs on a regular basis and his symptoms were consequently interpreted as adverse drug reactions (ADR). Nine drugs were stopped due to the following reasons: lack of indication (5), ADR (2), ADR and lack of indication (1), drug-drug-interaction and lack of indication (1), doubtful risk-benefit-ratio (1). Follow-up was time consuming as every change in drug treatment had to be re-evaluated. The number of emergency visits and hospitalisations decreased from six in the year before DUR to two in the year after. Questioning indications for drug treatment, actively searching for ADR and following up on changes in drug treatment were important steps in optimising this patient's drug utilization.

*Katharina Schmidt-Mende, Jan Hasselström*

*Correspondence: Katharina Schmidt-Mende, Centrum för allmänmedicin, Karolinska Institutet, Alfred Nobels Allé 12, SE-141 83 Huddinge, Sweden*

*katharina.schmidt-mende@ki.se*