

Catharina Sarlöv, ST-läkare

Eva Andersén-Karlsson, överläkare

Christer von Bahr, överläkare, klinisk farmakologi; samtliga VO Medicin, Södersjukhuset, Stockholm

Läkemedelsbiverkningar leder till sjukhusvård för hjärtpatienter

■ Många patienter läggs in på sjukhus på grund av läkemedelsrelaterade problem. I olika undersökningar varierar andelen från 3 till 14 procent [1-6] av alla som läggs in på sjukhus. En underrapportering till Läkemedelsverkets biverkningsfunktion föreligger. Många av biverkningarna är knutna till läkemedlens inbyggda effekter, dessa är ofta förutsägbara och möjliga att undvika genom dosjustering.

Terapisvikt är en annan orsak till att läkemedelsbehandling inte ger önskat resultat. Då läkemedelsscenariot hela tiden ändrar sig är det viktigt att kontinuerligt följa biverkningsspanoramata. På medicinkliniken på Södersjukhuset i Stockholm försöker vi hitta ett resurssnålt sätt att upptäcka, analysera, karaktärisera och rapportera biverkningar, vilka kan ha orsakat patientens inläggning. Avsikten är att öka insikten om problemet och på sikt försöka minska antalet biverkningar genom rapportering, uppföljning, information och utbildning. Detta skulle innebära en kvalitetsutveckling av läkemedelsterapi i vardagsjukvården.

Under våren 1998 gjorde vi på medicinkliniken en studie på 920 inlagda patienter, varvid vi fann att 5 procent av de inlagda hade en misstänkt biverkan som bidragande orsak till inläggningen [7]. Inga ovanliga eller oväntade biverkningar erhöles, utan scenariot var i stort det förväntade. Läkemedel som används på indikationen hjärt-kärlsjukdomar dominerade bland dem som gav upphov till misstänkta biverkningar. Med denna bakgrund har vi därför gjort en uppföljande studie, där vi enbart tittat på patienter med dessa diagnoser.

■ Metodik

Retrospektivt studerades samtliga journaler hos de 904 patienter (397 män, 507 kvinnor) som lagts in på medicinklinikens avdelningar via akutmottagningen under tre slumpvis utvalda veckor under september och oktober 1999. Vi exkluderade de 143 patienter som inte hade några läkemedel alls vid ankomsten samt de 23 som var medvetet intoxikerade. Av resterande 738 patienter befanns hela 500 ha någon hjärt-kärlsjukdom eller vara insatt på något läkemedel som används på sådan indikation. Diagnoser som inkluderades var ischemisk hjärtsjukdom, hjärtsvikt, hypertoni och arytmi.

I datajournalen Melior granskades intagningsorsak och läkemedelsanvändning liksom symtom eller fynd som kunde bero på läkemedelsterapi. Datajournalen har en traditionell

SAMMANFATTAT

Polyfarmaci vid hjärt-kärlsjukdomar riskerar att leda till biverkningar.

Vid genomgång av datajournaler på Södersjukhusets medicinklinik i Stockholm fann vi att 14 procent av patienterna som behandlades för hjärt-kärlsjukdomar lades in på grund av misstänkta läkemedelsrelaterade problem.

Interaktioner var inte så vanliga, de aktuella symtomen orsakades oftast av additiva farmakologiska effekter.

Det är uppenbart att biverkningarna sänker livskvaliteten, orsakar lidande och extra vård samt är kostsamma. Med datajournalens hjälp kan man på ett resurssnålt sätt öka medvetenhet och kunskaper, och på så vis lära sig att framgent undvika ogynnsamma effekter.

uppställning. Den är i så måtto strukturerad, men inte efter frågeställning eller sökord, som skulle ha kunnat göras i en prospektiv studie. Varje journal har i stället i sin helhet granskats, och för varje patient har gjorts en sammantagen klinisk bedömning utifrån uppgifter om medicinering, symtom och laboratoriefynd. Ett mindre antal fall kan därmed ha missats på grund av ofullständiga journaluppgifter. En sambandsbedömning mellan läkemedelsintag och fynd gjordes samt en klassificering i misstänkt biverkan eller inte och om denna i så fall var lindrig, måttlig eller allvarlig.

För att bedöma om ett orsakssamband råder mellan läkemedel och misstänkt reaktion har vi använt de kriterier som utarbetats av Karch och Lasagna [8] (Faktaruta 1) samt WHO:s internationella regler för att säkerställa relationen till läkemedel. I enlighet med dessa indelades de misstänkta reaktionerna i möjlig (possible), sannolik (probable) eller säker (certain) [9]. Dessa kriterier används också av Läkemedelsverket.

Med läkemedelsrelaterad biverkan avser vi här en skadlig och icke önskad effekt av läkemedel som uppkommer vid

II Fakta 1

Kriterier för orsakssamband mellan läkemedel och misstänkt reaktion, enligt [8]

1. Finns ett rimligt tidssamband mellan intag av läkemedel och misstänkt reaktion?
2. Är reaktionen tidigare beskriven eller finns det en logisk farmakologisk förklaring till dess uppkomst?
3. Minskar eller försvinner reaktionen vid dosminskning eller utsättning av läkemedlet?
4. Kan patientens grundsjukdom utlösa liknande symtom?
5. Kan något annat tidigare givet läkemedel eller parallellt givet läkemedel förorsaka samma reaktion?
6. Återkommer reaktionen vid upprepad tillförsel i jämförbar dos?

Tabell I. Klassificering av biverkningar [9].

<i>Antal biverkningar</i>	
möjliga	30
sannolika	35
säkra	5
<i>Svårighetsgrad</i>	
lindrig	54
måttlig	11
allvarlig	5
fatal	0

normaldosering. Som biverkningar räknas, enligt EUs regler om rapporteringskrav, även förgiftningar och missbruk av nya läkemedel. Dessa inkluderades dock inte här.

De biverkningar som vi klassificerar som misstänkta behöver inte vara en exklusiv orsak till symtom eller fynd som leder till inläggning. Vi bedömde dem dock som en misstänkt bidragande orsak tillsammans med andra läkemedel och/eller sjukdomstillstånd.

II Resultat

Under studieperioden påträffade vi 500 patienter (223 män, 277 kvinnor) med läkemedelsbehandling på grund av hjärt-kärlsjukdom. Av dessa hade 70 patienter (25 män, 45 kvinnor), det vill säga 14 procent, en möjlig eller sannolik läkemedelsbiverkan orsakande eller bidragande till inläggningen (Tabell I). Ingen av de misstänkta biverkningarna anmäldes till Läkemedelsverkets regionala biverkningsenhet. De aktuella patienterna var i åldrarna 46 till 95 år, med en medelålder på 77 år. Antalet angivna läkemedel som de stod på varierade mellan 1 och 16, i genomsnitt 6,2 per patient. Medelvårdtiden var 4,1 dygn, med en variation på mellan 1 och 15 dygn. För klinikens samtliga patienter var medelvårdtiden under samma period 3,5 dygn. Ett vård dygn kostar i genomsnitt 4 663 kr.

Patienternas uppgivna symtom vid söktillfället på akutmottagningen samt objektiva fynd i status eller vid provtagning som föranlett beslut om inläggning kan ses i Tabell II.

Vi räknade antalet patienter som stod på olika typer av hjärt-kärl läkemedel samt hur många av dem som bedömdes ha misstänkta biverkningar (Figur 1).

Faktaruta 2 visar olika typer av symtom och i vilket antal de förekom hos patienter som behandlades med olika grupper av läkemedel. Vi fann inga oväntade biverkningar. Hos 20 procent (98 av 500 patienter) upptäckte vi symtom eller la-

Tabell II. Uppgivna symtom samt objektiva fynd vid ankomsten.

Symtom/objektiva fynd	Antal fall (andel, procent) av 70 bedömda som läkemedelsrelaterade
<i>Symtom</i>	
Yrsel/ostadighet	19 (27)
Dyspné	17 (24)
Trötthet	15 (21)
Smärta/obehag	15 (21)
Svimning	11 (16)
Illamående/kräkning	9 (13)
Förvirring/ångest	6 (9)
Övrigt	13 (19)
<i>Objektiva fynd</i>	
Hjärtsvikt	17 (24)
Bradykardi	15 (21)
Kreatininstegring	13 (19)
Hypotoni	10 (15)
Takykardi	9 (13)
Hyperkalemi	7 (10)
Hypokalemi	6 (9)
Hyponatremi	3 (4)
Övrigt	5 (7)

boratorievärden som vi misstänkte kunde vara utlösta av läkemedel, men som dock inte bedömdes ha bidragit till inläggningen (Tabell III).

II Diskussion

Under studieperioden såg vi att läkemedelsbiverkningar vid hjärt-kärlsjukdom kunde ha bidragit till 14 procent av inläggningarna på medicinkliniken. Scenariot på de biverkningar vi såg var i stort det förväntade och liknar, liksom frekvensen biverkningar, vad man funnit i andra studier [1-6]. I en ny prospektiv studie på nationell nivå remitterades 3,9 procent av patienterna till en medicinklinik på grund av biverkningar [10]. Detta utgör bara en del av de biverkningar som förekommer på sjukhus.

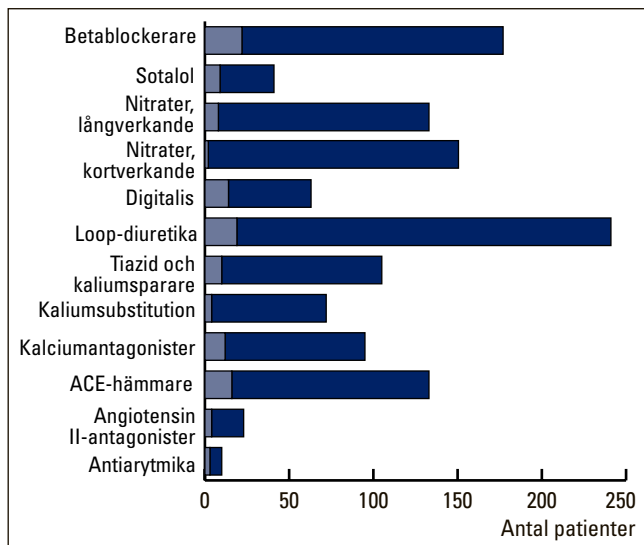
Vi fann inte några ovanliga eller oväntade biverkningar, vilket kanske delvis beror på den korta studietiden. Vi hittade inte heller något nyregistrerat läkemedel bland fallen. Profilen på fallen skiljer sig från dem som rapporteras spontant till Läkemedelsverket, där hudreaktioner och feber dominerar. Sådana fall läggs sällan in. Dessutom har de läkemedel vi studerat mindre ofta denna typ av reaktioner.

Påfallande var en hög ålder hos patienterna samt det stora antalet läkemedel per patient. Hälften av patienterna stod på sju eller fler läkemedel. Polyfarmaci hos äldre torde ofta ge problem, eftersom äldre har en ökad känslighet för vissa läkemedel samt en med åldern försämrad metabolism och njurutsöndring av läkemedel [11]. De hjärtsjukdomar som förekom hos de inkluderade patienterna är i sig oftast kroniska och kan förvärras med symtom som liknar läkemedelsutlösta besvär. Det kan, framför allt i det höga tempo som råder på en akutmottagning, vara svårt att adekvat bedöma symtomens genes. Under vårdtiden anser vi att man i anmärkningsvärt få fall, enligt journalen, diskuterat en eventuell biverkan bakom de aktuella symtomen.

Vanliga symtom eller fynd som ledde till inläggning var yrsel, trötthet, arytm och hypotoni. Många av dessa patienter stod på läkemedel som vi bedömde kunna ge additiva farmakologiska effekter, till exempel på blodtryck. Dessutom

Annons

Annons



Figur 1. Läkemedel och andel biverkningar. Staplarna anger antalet inkluderade patienter som stod på olika läkemedelsgrupper. Den inre stapeln visar den del av dessa som bedömdes ha en läkemedelsbiverkning.

var läkemedelsinteraktion som trolig orsak till biverkningarna inte så ovanlig, vi såg tio fall. En annars låg frekvens av sådana fall antyds i en översiktsartikel [12]. I en populationsbaserad förskrivningsstudie bedömdes 2,1 procent av patienterna ha fått läkemedelskombinationer med risk för allvarliga biverkningar [13].

Högst frekvens biverkningar procentuellt sett sågs hos användare av antiarytmika (Cordarone, Durbis) samt angiotensin II-receptorantagonister. Det handlade totalt sett om ett litet antal patienter, varför man inte kan dra några säkra slutsatser. Bland övriga mer använda läkemedel låg digitalis och betablockerare bakom den största andelen av de misstänkta biverkningarna. Inom gruppen betablockerare utmärkte sig speciellt sotalol, där 9 av 41 behandlade patienter inkom med misstänkta läkemedelsrelaterade besvär. I 6 fall bedömde vi att betablockerare kunde ha bidragit till försämrad hjärtsvikt, även om sjukdomen också framskridit. Betablockerare har positiva effekter vid hjärtsvikt, men en för hög dos kan orsaka en försämring och bör ibland leda till dosminskning [14]. Vissa patienter torde få för höga halter av till exempel metoprolol på grund av en genetisk polymorfism för cytokrom P450 CYP2D6 [15]. Enzymet saknas hos cirka 7 procent av svenskarna [16]. En läkemedelsinteraktion på detta enzym kan ge förhöjda halter. Vi hade två patienter med allvarliga biverkningar där en sådan interaktion var starkt misstänkt. En av dessa patienter stod dessutom på verapamil, en kombination som kan ge allvarliga kardiella problem [17]. Man kan diskutera om de doser av betablockerare som är allmänt accepterade som behandling vid hjärtsvikt och sekundär profylax efter infarkt bör vara lägre vid högre ålder och progress av sjukdomen.

En av patienterna som fick betablockerare stod också på ett NSAID-preparat som kan utlösa hjärtsvikt. I en ny studie fann man att äldre patienter som senaste veckan intagit NSAID uppvisade en fördubblad inläggningsfrekvens på sjukhus på grund av hjärtsvikt [18].

Bland de patienter som behandlades med ACE-hämmare bedömde vi att 10 procent hade en kreatininstegring som bidragande orsak till inläggning, i fem fall så pass uttalad att patienten ankom med akut njursvikt. Vi fann också ett stort antal patienter med en lätt till måttlig kreatininstegring, som skulle ha kunnat orsakas av ACE-hämmare.

Många av framför allt de äldre patienterna behandlades,

II Fakta 2

Axplock bland de vanligaste symtomen vid de mest använda läkemedlen

Misstänkt digitalisrelaterade symtom förekom hos 18 patienter, s-digoxin kontrollerades hos 12 varav 4 var intoxikerade.

Symtomgivande bradykardi förekom hos 10 patienter med betablockad, varav 4 även stod på digoxin och ytterligare 1 på digoxin och spironolakon.

Trötthet och/eller yrsel förekom hos 11 patienter med betablockad.

Försämrad hjärtsvikt sågs hos 6 patienter med betablockad, varav 1 även stod på NSAID.

Försämrad hjärtsvikt sågs hos 3 patienter som satts in på NSAID.

Kreatininstegring förekom hos 13 patienter med ACE-hämmare.

Polyfarmaci som lett till hypotoni sågs hos 9 patienter.

förutom med sina hjärtmedicinerna även med värktabletter och sömnmedel. En del av dessa kan, förutom interaktioner, ge upphov till yrsel och blodtrycksfall. I flera fall tycktes indikationerna vara tveksamma eller inte kunna härledas.

Av 70 funna misstänkta fall av läkemedelsbiverkningar, varav 5 säkra, hade inget rapporterats till den regionala biverkningsenheten. Det är känt sedan tidigare att en mycket stor underrapportering föreligger [19]. För några år sedan gjordes en stor enkätundersökning i norra Sverige, i vilken 80 procent av läkarna angav som orsak att de inte skriver någon rapport om reaktionen är känd sedan tidigare, trots att man skall rapportera biverkning som leder till sjukhusvård. Andra skäl var tidsbrist, glömska och bristande rutiner [20].

Vårt mål, efter studien, är att problemet med läkemedelsrelaterade inläggningar skall kunna minskas. Vi vet att de ger upphov till extra vård och höga kostnader, förutom att de sänker livskvaliteten och orsakar lidande hos den enskilde patienten. Vi tror att många oönskade effekter av läkemedel skulle kunna undvikas, och förslag på hur det skulle kunna göras finns [21, 22].

Det är väsentligt att höja det allmänna medvetandet om biverkningar. Patientfall och undervisningsronder för medicine kandidater är uppskattat och skulle kunna utformas på samma sätt för AT- och ST-läkare.

Vi bör också oftare ta ställning till att sätta ut läkemedel som kanske inte längre behövs. Ofta lämnar patienten sjukhuset med fler läkemedel än vid ankomsten. Viktigt är också att ompröva indikationen för värktabletter och lugnande medel, där recept ofta förnyas slentrianmässigt i samband med övriga läkemedel. Man bör också tänka på att använda för åldern adekvata doser samt försöka förutse möjliga ogynnsamma effekter, speciellt i samband med byte av läkemedel eller dosökning.

Bättre kommunikation mellan olika vårdgivare samt en snabbare uppföljning i primärvården efter ett slutenvårdstillfälle torde kunna minska frekvensen av biverkningar. I ett par fall har vi kunnat konstatera att rena missförstånd eller språksvårigheter sannolikt legat bakom uppkomna biverkningar. Detta kan givetvis undvikas genom tydlig, muntlig och skriftlig, information till patienten. Vidare förekommer i en del fall

Tabell III. Misstänkt läkemedelsutlösta symtom eller laboratorievärden som inte bedömdes bidra till inläggningen. Antal (procent) av de 500 inkluderade patienterna med hjärt-kärlsjukdom och läkemedel för detta.

Bifynd	Antal fall (andel, procent)
Kreatininstegring och ACE-hämmare	46 (9,0)
Kreatininstegring och spironolakton	4 (0,8)
Hyperkalemi	6 (1,2)
Hypokalemi och diuretika	28 (6,0)
Hyponatremi och diuretika	17 (3,5)
Bradykardi och digoxin	2 (0,4)
Bradykardi och betablockad	2 (0,4)
Bradykardi och digoxin+betablockad	2 (0,4)
Hypotoni och polyfarmaci	4 (0,8)
Ökad obstruktivitet och betablockad	1 (0,2)

brister i journalföringen. I den slutanteckning som skickas till patientens ansvarige husläkare framgår inte alltid tydligt vilka läkemedel som är in- eller utsatta under vårdtiden samt vad för slags uppföljning som behövs. Hög arbetsbelastning och korta vårdtider kan säkert förklara att det slarvas med detta, vilket från patientsäkerhetssynpunkt naturligtvis inte är acceptabelt.

Läkemedelslistadatabaser, det vill säga samlade databaser avseende patienters förskrivna och uthämtade läkemedel, är ett kontroversiellt debattämne, men om man ser det ur en rent behandlingsmässig synvinkel torde det vara till nytta för patienten avseende risken för felmedicinering och biverkningar. Slutligen tror vi att man aktivt måste gå ut och påminna läkarkåren om att det är viktigt att misstänkta biverkningar verkligen anmäls. Man har diskuterat om en elektronisk biverkningsblankett skulle underlätta detta.

Sammanfattningsvis finner vi anledning att tro att en mer rationell läkemedelsterapi kan erhållas om det allmänna medvetandet om läkemedelsbiverkningar höjs. Då detta skulle minska både personligt lidande och ökade samhällskostnader i form av dyr sjukhusvård och kostsamma läkemedelsbyten torde detta idag vara en angelägen fråga.

Vi föreslår screening i datajournaler som ett resurssnålt medel för att effektivisera upptäckten av läkemedelsrelaterade problem, öka biverkningsrapporteringen och förbättra återkopplingen till den ansvarige läkaren.

Referenser

1. Beermann B, Björk G, Groschinsky-Grind M. Läkemedelsbiverkningar och intoxicationer som orsak till intagning på invärtesmedicinsk klinik. *Läkartidningen* 1978;75:958-60.
2. Bergman B, Wiholm BE. Drug related problems causing admission to a medical clinic. *Eur J Clin Pharmacol* 1981;20:193-200.
3. Hallas J, Harvald B, Worm J, Beck-Nielsen J, Gram LF, Grodum E, et al. Drug related hospital admissions. Results from an intervention program. *Eur J Clin Pharmacol* 1993;45:199-203.
4. Ibanez L, Laporte JR, Carné X. Adverse drug reactions leading to hospital admission. *Drug Safety* 1991;6(6):450-9.
5. Moore N, Lecointre D, Noblet C, Mabile M. Frequency and cost of serious adverse drug reactions in a department of general medicine. *Br J Clin Pharmacol* 1998;45:301-8.
6. Raschetti R, Morgutti M, Menniti-Ippolito F, Belisari A, Rossignoli A, Longhini P, et al. Suspected adverse drug events requiring emergency department visits or hospital admissions. *Eur J Clin Pharmacol* 1999;54:959-63.
8. Karch FE, Lasagna L. Adverse drug reactions. A critical review. *JAMA* 1975;234(12):1236-41.
9. URL: www.who.pharmasoft.se/defs.html.

10. Pouyanne P, Harambur F, Imbs JL, Bégaud B. Admissions to hospital caused by adverse drug reactions: cross sectional incidence study. *BMJ* 2000;320:1036.
11. Beers MH, Ouslander JG. Risk factors in geriatric drug prescribing. A practical guide to avoiding problems. *Drugs* 1989;37:105-12.
12. Jankel CA, Fitterman LK. Epidemiology of drug-drug interactions as a cause of hospital admissions. *Drug Safety* 1993;9(1):51-9.
13. Rosholm JU, Bjerrum L, Hallas J, Worm J, Gram LF. Polypharmacy and the risk of drug-drug interactions among Danish elderly. A prescription database study. *Danish Medical Bulletin* 1998;45:210-3.
15. Lennard MS, Silas JH, Freestone S, Ramsay LE, Tucker GT, Woods HF. Oxidation phenotype – a major determinant of metoprolol metabolism and response. *N Engl J Med* 1982;307(25):1558-60.
16. Bertilsson L, Lou YQ, Ou YL, Liu Y, Kuang TV, Liau XM, et al. Pronounced differences between native Chinese and Swedish populations in the polymorphic hydroxylation of debrisoquine and S-mephenytoin. *Clin Pharmacol Ther* 1992;51:388-97.
17. Edoute Y, Nagachandran P, Svirski B, Ben-Ami H. Cardiovascular adverse drug reaction associated with combined β -adrenergic and calcium entry-blocking agents. *J Cardiovasc Pharmacol* 2000;35:556-9.
18. Page J, Henry D. Consumption of NSAIDs and the development of congestive heart failure in elderly patients. *Arch Intern Med* 2000;160:777-84.
19. Holming K, Nilsson G, Dovås L, Törnberg G. Blödningskomplikationer vid antikoagulationsbehandling. Undvik underrapportering, kontrollera register! *Läkartidningen* 1996;93:2134-5.
20. Bäckström M, Mjörndal T, Dahlqvist R, Nordkvist-Olsson T. Attitudes to reporting adverse drug reactions in northern Sweden. *Eur J Clin Pharmacol*. In press.
21. Bates DW, Cullen DJ, Laird N, Petersen LA, Small SD, Servi D, et al. Incidence of adverse drug events and potential adverse drug events. Implications for prevention. *JAMA* 1995;274(1):29-31.
22. Thomas EJ, Brennan TA. Incidence and types of preventable adverse events in elderly patients: population based review of medical records. *BMJ* 2000;320:741-4.

I Läkartidningens elektroniska arkiv
<http://lartarkiv.lakartidningen.se>
 är artikeln kompletterad med fullständig referenslista.

SUMMARY

Adverse effects of drugs lead to hospital care for heart patients

Catharina Sarlöv, Eva Andersén-Karlsson, Christer von Bahr

Läkartidningen 2001;98:5349-53

Polypharmacy in patients with cardiovascular disease leads to an increased risk of developing adverse effects. At the Department of Internal Medicine at Stockholm Söder Hospital we studied computerized records and discovered that 14% of those hospitalized patients who were on drug treatment for cardiovascular diseases were admitted due to problems or symptoms possibly caused by their drugs. Interactions were less common; the symptoms which warranted hospitalization were more often caused by additive pharmacological effects.

Obviously, adverse effects of drugs decrease quality of life, cause unnecessary suffering and treatment, and are expensive for the health care system. Screening of computerized records helps us detect adverse effects, and facilitates prevention.

Correspondence: Catharina Sarlöv, Dept of Internal Medicine, Södersjukhuset, SE-118 83, Stockholm, Sweden