

# Stor under- rapportering av hjärnblödning som läkemedels- biverkning

## Antikoagulantia och NSAID misstänks orsaka komplikationen



**ANNA KJÖNSSON**, med mag, doktorand, regionalt biverkningscentrum, avdelningen för klinisk farmakologi  
anna.k.jonsson@lio.se  
**INGELA JACOBSSON**, leg sjuksköterska, handläggare, regionalt biverkningscentrum, avdelningen för klinisk

farmakologi  
**MATS ANDERSSON**, chefsöverläkare, neurologiska kliniken  
**STAFFAN HÄGG**, docent, överläkare, regionalt biverkningscentrum, avdelningen för klinisk farmakologi; samtliga vid Universitetssjukhuset, Linköping

Läkemedelsbiverkningar utgör ett betydande sjukvårdspåslag. Enligt några aktuella svenska studier orsakas mer än 10 procent av alla inläggningar på medicinklinik av biverkningar [1-3]. Denna frekvens förefaller också ha ökat under de senaste 20 åren i Sverige [3, 4]. I internationella studier har man rapporterat att 5-15 procent av inläggningar på medicinklinik är relaterade till läkemedelsbiverkningar [5]. Förekomsten är ännu vanligare bland äldre [6, 7] och bland patienter som vårdas inom intensivvård [7].

Läkemedelsbiverkningar har uppskattats vara den fjärde till sjätte vanligaste dödsorsaken på sjukhus i USA med ca 100 000 dödsfall per år [5]. Kostnaderna för biverkningar är mycket stora, och vården av drabbade patienter kan uppskattas kosta det svenska samhället mångmiljardbelopp årligen [1].

### Fördelar och nackdelar med spontanrapportering

Spontanrapportering av biverkningar är en viktig metod för att övervaka läkemedels säkerhet. I Sverige är biverkningsrapporteringen decentraliserad till sex regionala biverkningscentra: Göteborg, Linköping, Lund, Stockholm, Umeå och Uppsala. Från den svenska hälso- och sjukvården inkommer årligen ca 4 000 biverkningsrapporter till Läkemedelsverket via de regionala biverkningscentra. Data från biverkningsrapporterna matas in i SWEDIS, det svenska biverkningsregistret.

Förskrivare ska rapportera alla misstänkta biverkningar av nya läkemedel som inte står upptagna som »vanliga« i Fass. Vidare ska samtliga allvarliga biverkningar, samtliga oförutsedda biverkningar samt sådana biverkningar som verkar öka i frekvens snarast inrapporteras för alla läkemedel. Enligt EUs regler vad gäller rapporteringskrav räknas även felaktig använd-

ning och missbruk av läkemedel som biverkningar [8]. Spontanrapportering av biverkningar är en billig och lätthanterlig metod, som täcker läkemedlets hela livscykel och hela patientpopulationen; den stör inte förskrivarvanor och kan användas för uppföljning av patienter med allvarliga biverkningar. Spontanrapportering av biverkningar begränsas av att det oftast inte finns tillräckligt med information för att kunna göra en grundlig fallbedömning. Den största begränsningen är dock underreporteringen, som minskar metodens signalgenererande förmåga. Dessutom kan inte incidens av biverkningar beräknas med hjälp av denna metod. Det är vidare möjligt att rapporteringen är selektiv och att det därmed är svårt att jämföra olika läkemedel när det gäller förekomst av en viss biverkningsproblematik.

Eftersom blödningar i centrala nervsystemet tillhör de vanligaste allvarliga biverkningsdiagnoserna [6, 9, 10] valde vi att i denna studie studera graden av biverkningsrapportering i Östergötland i samband med hjärnblödningar som misstänktes kunna vara orsakade av antikoagulantia- eller NSAID-behandling.

### METOD

Samtliga patienter mantalsskrivna i Östergötland under studieperioden 2000-2002 med diagnostiserad hjärnblödning (ICD-10-koder: I.60, I.61 och I.62) vid neurologkliniken och neurokirurgkliniken vid Universitetssjukhuset i Linköping, medicinkliniken vid Lasarettet i Motala och medicinkliniken vid Vrinnevisjukhuset i Norrköping identifierades via respektive sjukhus journaldatasystem. Under studieperioden hade Östergötland en befolkning på ca 412 400.

Ett rimligt antagande är att en betydande majoritet av de personer i Östergötland som vårdas på sjukhus på grund av hjärnblödning vårdades på någon av de deltagande klinikerna. För dessa patienter granskades sjukhusjournaler, och relevanta kliniska uppgifter samlades in enligt ett standardiserat formulär som inkluderade födelseår, kön, diagnos, trauma mot huvud, samtidig läkemedelsbehandling och INR (International Normalised Ratio) -värde. Patienter som behandlades med antikoagulantia eller NSAID-preparat (ATC-koder: B01A, M01A, M02A, N02BA) identifierades.

Utifrån den tillgängliga informationen gjordes en bedömning av om ett samband förelåg mellan läkemedelsbehandlingen och hjärnblödningen enligt WHO:s sambandskriterier [11]. Interaktioner, klassificerade som C och D (C: interaktioner som kan leda till ändrad effekt eller biverkningar, D: interaktioner som kan leda till allvarliga kliniska konsekvenser), identifierades enligt Fass.

Även farmakodynamiska interaktioner som inte tas upp i Fass identifierades, exempelvis antikoagulantia eller NSAID i

### SAMMANFATTAT

**Läkemedelsverkets** spontanrapporteringssystem är ett viktigt instrument för att identifiera och bevaka biverkningar av såväl gamla som nya läkemedel.

**I en undersökning** i Östergötland identifierades 219 fall av hjärnblödning under en treårsperiod där medicinering med antikoagulantia eller NSAID misstänktes ha orsakat

eller bidragit till blödningskomplikationen.

**Enbart fem** (2,3 procent) av dessa fall hade rapporterats till Läkemedelsverkets biverkningsenhet.

**Nya sätt att stimulera** biverkningsrapporteringen behövs för att spontanrapporteringssystemet ska vara användbart för att tidigt identifiera biverkningsproblem.

**TABELL I.** Patienter med hjärnblödning som misstänks vara inducerad av warfarin, övriga antikoagulantia eller NSAID och patienter som inte behandlats med antikoagulantia eller NSAID.

	Warfarin <sup>1</sup> (n=59)	Övriga antikoagulantia eller NSAID <sup>2, 3</sup> (n=160)	Utan antikoagulantia eller NSAID <sup>3</sup> (n=374)	Antikoagulantia eller NSAID i kombination med misstänkta interagerande läkemedel (n=59)
Antal kvinnor (procent)	29 (48)	70 (44)	186 (50)	26 (44)
Ålder, median (variationsvidd)	77 (43–94)	78 (41–94)	65 (12–95)	78 (45–89)
Antal med trauma (procent)	9 (15)	18 (11)	41 (11)	7 (9)
Antal avlidna (procent)	26 (43)	48 (30)	88 (24)	23 (39)
Antal läkemedel, median (variationsvidd)	5 (1–18)	4 (1–21)	1 (0–13)	6 (2–14)

<sup>1</sup> Även i kombination med övriga antikoagulantia eller NSAID. <sup>2</sup> Utan samtidig behandling med warfarin. <sup>3</sup> ATC-koder: B01 (utom warfarin), M01A, M02A, N02B A.

kombination med selektiva serotoninåterupptagshämmare (SSRI) [12]. För att undersöka graden av rapportering till Läkemedelsverkets biverkningsregister gjordes sedan en jämförelse mellan identifierade fall och de fall som rapporterats till det svenska biverkningsregistret. Studien har godkänts av forskningsetikkommittén vid Linköpings universitet.

## RESULTAT

Under studieperioden identifierades 621 patienter med diagnostiserad hjärnblödning. Sjukhusjournaler kunde lokaliserar i 593 (96 procent) av dessa fall. Intracerebral blödning var den vanligaste (55 procent; 327/593) blödningsdiagnosen. Det bedömdes vara möjligt (37 procent) eller troligt (63 procent) att antikoagulantia eller NSAID kunde ha bidragit till hjärnblödningen i 219 fall (37 procent) (Tabell I), medan sambandet inte ansågs föreligga eller vara bedömbart i 14 fall.

Av de 219 fall där samband ansågs kunna föreligga behandlades 59 patienter (27 procent) med warfarin vid insjuknandet, 142 (65 procent) med trombocyttaggregationshämmande medel (B01 AC), 14 (6 procent) med preparat från heparingruppen (B01 AB), 10 (5 procent) med trombolytiska enzymer (B01 AD), 5 (2 procent) med salicylsyraderivat (N02 BA) och 17 (8 procent) med övriga NSAID-preparat (M01 A, M02 A).

Interagerande läkemedel förekom i totalt 59 fall (27 procent), av dessa förekom 21 fall (10 procent) med läkemedel klassade som C- (9) och D-interaktioner (12) enligt Fass. I 29 fall (10 procent) förekom en kombination av flera antikoagulantia eller NSAID. Dessutom förekom SSRI (N06A B) i kombination med antikoagulantia eller NSAID i 25 fall (9 procent). I totalt 4 procent av fallen (26/593) var läkemedelsanvändningen okänd.

Patienterna med antikoagulantia- eller NSAID-behandling använde oftast flera läkemedel (5 i median). Dessa patienter var också signifikant äldre än de som inte behandlades med antikoagulantia eller NSAID (medianålder 78 år jämfört med 65 år; t-test;  $P < 0,01$ ). Totalt avled 162 patienter (27 procent), vilket är en signifikant högre andel med warfarinbehandling än utan antikoagulantia- eller NSAID-behandling (43 procent; 26/59 vs 23 procent; 88/374;  $\chi^2$ -test;  $P < 0,01$ ) (Tabell I).

Av de fall med hjärnblödning som inträffade under antikoagulantia- eller NSAID-behandling hade 2,3 procent rapporterats till Läkemedelsverkets biverkningsenhet.

## DISKUSSION

Underrapportering är ett välkänt problem och är en begränsning i systemet för spontanrapportering av biverkningar. I den här studien beräknades rapporteringen till 2 procent, vilket kan jämföras med tidigare svenska studier, där rapporteringen under de senaste åren varierat mellan 0 och 14 procent (Tabell II). Denna underrapportering medför att det kan komma att ta

**TABELL II.** Aktuella svenska studier som tidigare undersökt rapporteringsgrad av biverkningar till Läkemedelsverket.

Studie	Studieperiod	Rapporteringsgrad, procent	Typ av biverkning	Läkemedel
Von Euler et al [3]	2002 (3 veckor)	0	Blödningar, hypoglykemi m fl	Warfarin, insulin m fl
Bäckström et al [16]	1996–2000	14	Lungemboli, hjärnblödning, trombos	Antikoagulantia, östrogeninnehållande preparat m fl
Sarlöv et al [2]	1999 (3 veckor)	0	Yrsel, hjärtsvikt, dyspné, bradykardi, trötthet, smärta, illamående, förvirring m fl	Hjärt-kärl-läkemedel
Samuelsson et al [20]	1991–1995	0	Trombos	P-piller

längre tid innan man i biverkningsdatabasen uppmärksammar viktiga säkerhetsproblem med läkemedel. Detta kan i sin tur i förlängningen innebära att patienter kan utsättas för större säkerhetsrisker än vad som skulle vara nödvändigt. En ökad biverkningsrapportering skulle kunna möjliggöra att man i biverkningsdatabasen snabbare uppmärksammar viktiga säkerhetsproblem såsom nya biverkningssignaler och att man bättre kan följa utvecklingen av kända allvarliga biverkningar.

## Försvårande faktorer

Ett flertal faktorer har föreslagits kunna påverka rapporteringsgraden [13]. Dessa faktorer beskrivs i Fakta 1. I den här studien kan underrapporteringen möjligen delvis förklaras av att blödningar är förväntade vid antikoagulantia-behandling. I två svenska enkätstudier framkommer att läkare har beskrivit reaktionens allvarlighetsgrad, osäkerhet om reaktionen är en biverkning [14], tidsbrist [14, 15] och glömska [15] som viktiga anledningar till att man avstår från att rapportera biverkningar.

Vissa av de hinder som gör att man inte rapporterar misstänkta biverkningar skulle kunna undanröjas med förbättrad information till förskrivare och framför allt syftet och nyttan med spontanrapporteringssystemet samt enklare administrativa rutiner [13, 15, 16]. Det har också visats i en enkätstudie [15]

att läkare skulle ställa sig positiva till att rapportera biverkningar om rapporteringen kunde underlättas, och 69 procent ansåg att någon typ av elektronisk rapportering skulle göra dem mer benägna att rapportera biverkningar (via datorn antingen med en elektronisk blankett eller via e-post eller på båda sätten).

## Andra professioners möjlighet att rapportera

För närvarande pågår projekt med datorbaserade system för biverkningsrapportering i Sverige. Andra sätt att öka rapporteringen är att ge möjlighet för andra professioner inom sjukvården att rapportera, såsom farmaceuter och sjuksköterskor [15-17]. I en svensk studie [18] ökade antalet rapporter från 2 till 15 efter det att sjuksköterskor utbildats för att rapportera biverkningar. Ett förslag att låta sjuksköterskor rapportera har nyligen utretts av Läkemedelsverket.

## Läkemedelsjournal för varje patient

Även om biverkningar relaterade till warfarin tycks vara välkända så fyller spontanrapportering flera funktioner, som exempelvis att fånga nya biverkningsproblem och att identifiera riskpopulationer eller ogynnsamma kombinationer av läkemedel. I den här studien av hjärnblödningar under antikoagulantia- eller NSAID-behandling förekom möjliga interaktioner hos 27 procent av patienterna.

Rapportering av läkemedelsbiverkningar har föreslagits bli en obligatorisk del i kvalitetsboksutet i varje landsting [17]. För att möjliggöra detta borde biverkningar alltid registreras i journalen, uppföljning av läkemedelsbehandling journalföras och en läkemedelsjournal skapas för varje patient. Med hjälp av dessa förändringar skulle man kunna införa automatisk övervakning av läkemedelsproblematik. Möjligheterna med att använda modern informationsteknik för att identifiera läkemedelsrelaterade händelser har tidigare diskuterats [19]. Än så länge finns det få praktiska exempel, men i framtiden torde sådana system kunna få en viktig roll i patientsäkerhetsarbetet.

## KONKLUSION

Spontanrapporteringssystem är ett viktigt instrument för att övervaka säkerheten av läkemedel. I denna studie kunde vi be-

## FAKTA 1. Faktorer som kan påverka graden av underrapportering [12].

### Faktorer relaterade till läkemedel

- Hur länge läkemedlet har funnits på marknaden
- Hur vanlig biverkningen är
- Hur allvarlig biverkningen är
- Biverkningsmekanismen

### Faktorer relaterade till rapportör

- Tidsbrist
- Rapportörens ålder
- Om rapportören tidigare observerat biverkningen
- Rapportörens osäkerhet om den aktuella reaktionen är en läkemedelsbiverkning

- Rapportörens okunskap om biverkningsrapportering
- Kliniktradition
- Tillgång till rapportformulär

### Faktorer relaterade till patient

- Patientens totala antal läkemedel
- Patientens förmåga att observera och kommunicera symtomen

### Faktorer relaterade till samhälle

- Medieuppmärksamhet av den aktuella biverkningen

räkna en rapporteringsgrad på 2 procent av hjärnblödning under behandling med antikoagulantia eller NSAID.

Det är viktigt att öka rapporteringsgraden för att ha möjlighet att snabbt uppmärksamma nya säkerhetsproblem med läkemedel och följa utvecklingen för kända allvarliga biverkningar. Information till forskrivare och elektronisk rapportering kan vara exempel på åtgärder som kan öka och förenkla rapporteringen.

Att engagera andra yrkeskategorier inom vården, såsom sjuksköterskor, kan vara ytterligare ett sätt att öka rapporteringen.

■ *Potentiella bindningar eller jävsförhållanden: Inga uppgivna.*

■ *Studien är utförd i samarbete med Biverkningsenheten, Läkemedelsverket och har erhållit finansiellt stöd från Läkemedelsverket och landstinget i Östergötland.*

## REFERENSER

- Mjörndal T, Boman MD, Hägg S, Bäckström M, Wiholm BE, Wahlin A, et al. Adverse drug reactions as a cause for admissions to a department of internal medicine. *Pharmacoepidemiol Drug Saf.* 2002; 11(1):65-72.
- Sarlöv C, Andersén-Karlsson E, von Bahr C. Läkemedelsbiverkningar leder till sjukhusvård för hjärtpatienter. *Läkartidningen.* 2001;98(47): 5349-53.
- von Euler M, Eliasson E, Ohlen G, Bergman U. Adverse drug reactions causing hospitalization can be monitored from computerized medical records and thereby indicate the quality of drug utilization. *Pharmacoepidemiol Drug Saf.* 2006;15(3): 179-84.
- Bergman U, Wiholm BE. Drug-related problems causing admission to a medical clinic. *Eur J Clin Pharmacol.* 1981;20(3):193-200.
- Lazarou J, Pomeranz BH, Corey PN. Incidence of adverse drug reactions in hospitalized patients: a meta-analysis of prospective studies. *JAMA.* 1998;279(15):1200-5.
- Schneeweiss S, Hasford J, Gottler M, Hoffmann A, Riethling AK, Avorn J. Admissions caused by adverse drug events to internal medicine and emergency departments in hospitals: a longitudinal population-based study. *Eur J Clin Pharmacol.* 2002;58(4):285-91.
- Chan M, Nicklason F, Vial JH. Adverse drug events as a cause of hospital admission in the elderly. *Intern Med J.* 2001;31(4):199-205.
- LVFS 2001:12. Tillgänglig från: www.lakemedelsverket.se
- Wester K, Jönsson A, Spigset O, Hägg S. Spontaneously reported fatal suspected adverse drug reactions: A 10-year survey from Sweden. *Pharmacoepidemiol Drug Saf.* 2006. Epub Jun 1. DOI 10.1002/PDS.1263
- Juntti-Patinen L, Neuvonen PJ. Drug-related deaths in a university central hospital. *Eur J Clin Pharmacol.* 2002;58(7):479-82.
- World Health Organization. International drug monitoring: the role of the hospital. Geneva: World Health Organization; 1972. Technical Report Series No 498.
- Serebruany VL. Selective serotonin reuptake inhibitors and increased bleeding risk: are we missing something? *Am J Med.* 2006;119(2): 113-6.
- Talbot J, Waller P. Stephens' detection of new adverse drug reactions. 5th ed. Chichester, West Sussex: John Wiley & Sons Ltd; 2004.
- Bäckström M, Mjörndal T, Dahlqvist R, Nordkvist-Olsson T. Attitudes to reporting adverse drug reactions in northern Sweden. *Eur J Clin Pharmacol.* 2000;56(9-10): 729-32.
- Ekblom Y, Hedenmalm K, Dalin L, Lönnroth K, Persson I. Rapportering av biverkningar - ett system som behöver förbättras. Redovisning av en enkätstudie. *Läkartidningen.* 2002;99(34):3290-5.
- Bäckström M, Mjörndal T, Dahlqvist R. Under-reporting of serious adverse drug reactions in Sweden. *Pharmacoepidemiol Drug Saf.* 2004;13(7):483-7.
- Sjöquist F. Biverkningsutredningen. Stockholm 2003. [Citerad 5 April 2006.] Tillgänglig från: www.lakemedelsverket.se.
- Bäckström M, Mjörndal T, Dahlqvist R. Spontaneous reporting of adverse drug reactions by nurses. *Pharmacoepidemiol Drug Saf.* 2002;11(8):647-50.
- Bates DW, Evans RS, Murff H, Stetson PD, Pizziferri L, Hripcsak G. Detecting adverse events using information technology. *J Am Med Inform Assoc.* 2003;10(2):115-28.
- Samuelsson E, Hägg S, Bäckström M, Granberg K, Mjörndal T. Trombos av p-piller. Betydande underrapportering till biverkningsregistret. *Läkartidningen* 1996;93(37):3117-8, 3121-4.