

# Äldres läkemedelsanvändning – hur kan den förbättras?

---

En systematisk litteraturöversikt

*Maj 2009*



---

SBU • Statens beredning för medicinsk utvärdering  
*The Swedish Council on Technology Assessment in Health Care*

# SBU ger kunskap för en bättre vård

SBU, Statens beredning för medicinsk utvärdering, är en statlig myndighet som utvärderar hälso- och sjukvårdens metoder.

SBU analyserar metodernas nytta, risker och kostnader och jämför vetenskapliga fakta med svensk vårdpraxis. Målet är att ge ett bättre beslutsunderlag för alla som avgör hur vården ska utformas.

SBU ger ut flera rapportserier. I ”SBU Utvärderar” har SBU:s expertgrupper själva gjort den systematiska utvärderingen. Serien omfattar både etablerade metoder (gula rapporter) och nya metoder (Alert). ”SBU Kommenterar” sammanfattar och kommenterar utländska medicinska kunskapsöversikter. SBU svarar också på frågor direkt från beslutsfattare i vården via SBU:s Upplysningstjänst.

Välkommen att läsa mer om SBU:s rapporter och verksamhet på [www.sbu.se](http://www.sbu.se).

*Denna utvärdering publicerades år 2009. Resultat som bygger på ett starkt vetenskapligt underlag fortsätter vanligen att gälla under en lång tid framåt. Andra resultat kan ha hunnit bli inaktuella. Det gäller främst områden där det vetenskapliga underlaget är otillräckligt, begränsat eller motstridigt.*

## **Rapporten (nr 193) kan beställas från:**

SBU, Box 5650, 114 86 Stockholm  
Besöksadress: Tyrgatan 7  
Telefon: 08-412 32 00 • Fax: 08-411 32 60  
Internet: [www.sbu.se](http://www.sbu.se) • E-post: [info@sbu.se](mailto:info@sbu.se)

Grafisk produktion av Åsa Svensson, SBU  
Rapportnr: 193 • ISBN 978-91-85413-27-0 • ISSN 1400-1403

# Äldres läkemedelsanvändning – hur kan den förbättras?

En systematisk litteraturöversikt

## Projektgrupp

Christer von Bahr	Åke Rundgren
Robert Eggertsen	Ingrid Schmidt
Johan Fastbom	Anne Syversson (projektassistent)
Michael Forede	Juliette Säwe (projektledare)
Boo Johansson	Johanna Ulfvarson
Sten Landahl (ordförande)	
Anders Norlund	

## Externa granskare

Gunnar Akner	Ingalill Rahm Hallberg
Martin Henriksson	Cecilia Stålsby Lundborg
Kerstin Hulter Åsberg	Barbro Westerholm
Patrik Midlöv	



# Innehåll

---

<b>SBU:s sammanfattning och slutsatser</b>	<b>13</b>
<b>1. Inledning</b>	<b>33</b>
Uppdraget	34
Övergripande frågeställningar	35
Problemidentifiering	35
Referens	39
1.1 Bakgrund	41
Etiska och sociala aspekter på äldres läkemedelsbehandling	43
Referenser	46
1.2 Praxis vid läkemedelsbehandling av äldre	47
Äldres läkemedelsanvändning	47
Regionala variationer	49
Läkemedel till multisjuka äldre	52
Referenser	54
1.3 Brister i ordinationsföljsamhet hos äldre	55
Patientens medverkan	55
<i>Bakgrund</i>	55
Följsamhet till läkemedelsbehandling	56
<i>Att värdera följsamhet och identifiera typ av följsamhetsproblem</i>	57
<i>Äldres följsamhet till läkemedelsbehandling – särskilda problem</i>	60
<i>Kunskaper och kognitiv förmåga</i>	61
<i>Attityder och egenkontroll</i>	62
Metoder för att genom ökad kunskap och förändrade attityder öka följsamhet	63
Vårdgivarens roll	64
Referenser	65
1.4 Farmakologiska aspekter	69
Inledning	69
<i>Farmakokinetik</i>	69
<i>Farmakodynamik</i>	75
Referenser	78

<b>2. Metod för den systematiska litteraturgranskningen</b>	<b>81</b>
Uppdraget	81
Metod	82
Identifiering av specifika frågeställningar och ämnesspecifika inklusions- och exklusionskriterier	82
Systematisk litteratursökning	82
Urval av studier	83
Relevans för frågeställningen	83
Metodologisk kvalitet	83
Redovisning	83
Metodologiska aspekter	84
Studietyper	84
Effektåtgång	84
Bedömning av studiernas vetenskapliga kvalitet	84
Kvalitetskriterier och bevisvärde	84
Syntes och styrkegradering av slutsats	87
Metod för granskning av hälsoekonomiska studier	90
Inledning	90
Hälsoekonomiska analyser	90
Referens	92
<b>3. Systematisk litteraturgenomgång</b>	<b>93</b>
Slutsatser	93
Mått på kvalitet i äldres läkemedelsanvändning – kriterier och indikatorer	93
Riskfaktorer associerade med biverkningar och ogynnsamma effekter	93
Metoder som syftar till att förbättra följsamhet till ordinerad läkemedelsbehandling	94
Metoder som syftar till att minska förekomsten av läkemedelsrelaterade problem	94
System för dosdispensering – ApoDos eller liknande modeller	95
Hälsoekonomiska aspekter	95

3.1	Mått på kvalitet i äldres läkemedelsanvändning	97
	– kriterier och indikatorer	
	Slutsatser	97
	Inledning	97
	<i>Implicita metoder</i>	99
	<i>Explicita metoder</i>	99
	<i>Blandformer av explicita och implicita metoder</i>	101
	<i>Svenska kvalitetsindikatorer för äldres läkemedelsanvändning</i>	102
	<i>Är de explicita kriterierna/indikatorerna evidensbaserade?</i>	103
	Systematisk litteraturgenomgång	103
	Frågeställning	103
	Inklusionskriterier	104
	Resultat av litteratursökning och urval av studier	105
	Beskrivning av studier och resultat	106
	<i>I. Kognitiva störningar eller konfusion vid behandling med antikolinerga läkemedel</i>	106
	<i>II. Fall eller frakturer vid behandling med bensodiazepiner</i>	107
	<i>III. Sår eller blödningar i mag-tarmkanalen vid behandling med NSAID</i>	108
	<i>IV. Hjärtsvikt vid behandling med NSAID</i>	109
	<i>V. Ogynnsamma effekter vid användning av läkemedelskombinationer som kan ge kliniskt relevanta läkemedelsinteraktioner</i>	110
	Diskussion	111
	Referenser	126
	Förteckning över exkluderade artiklar	129
3.2	Risikfaktorer associerade med biverkningar och ogynnsamma effekter	131
	Slutsatser	131
	Inledning	131
	Systematisk litteraturgenomgång	132
	Frågeställning	132
	Inklusionskriterier	132
	Resultat av litteratursökning och urval av studier	132

Beskrivning av studier och resultat	133
Diskussion	144
Referenser	159
Förteckning över exkluderade studier	161
3.3 Metoder som syftar till att förbättra följsamhet till ordinerad läkemedelsbehandling	171
Slutsatser	171
Inledning	171
Systematisk litteraturgenomgång	172
Frågeställningar	172
Inklusionskriterier samt avgränsningar	172
Resultat av litteratursökning och urval av studier	173
Beskrivning av studier och resultat	174
Diskussion	183
Referenser	198
Förteckning över exkluderade studier	200
3.4 Metoder som syftar till att minska förekomsten av läkemedelsrelaterade problem	211
Slutsatser	211
Inledning	211
Systematisk litteraturgenomgång	212
Frågeställning	212
Inklusionskriterier	212
<i>Specifika inklusionskriterier</i>	213
Resultat av litteratursökning och urval av studier	214
Beskrivning av studier och resultat	216
<i>Utbildnings- och informationsinsatser</i>	216
<i>Interventioner i vården</i>	217
Diskussion, sammanfattande slutsatser och implikationer	228
<i>Implikationer för policy och klinisk praxis</i>	230
Referenser	244
3.5 System för dosdispensering – ApoDos eller liknande modeller	247
Slutsatser	247
Inledning	247
Systematisk litteraturgenomgång	249
Frågeställning	249



Inklusionskriterier	249
Resultat av litteratursökning och urval av studier	249
Beskrivning av studier och resultat	250
Diskussion	254
Referenser	264
Förteckning över exkluderade artiklar	266
3.6 Hälsoekonomiska aspekter	267
Slutsatser	267
Systematisk litteraturgenomgång	267
Frågeställningar	267
<i>Läkemedelsuppföljning</i>	267
<i>Biverkningar</i>	268
<i>Följsamhet</i>	268
<i>Finansiering</i>	268
Resultat av litteratursökning och urval av studier	268
Beskrivning av studier och resultat	269
<i>Läkemedelsuppföljning (Tabell 3.6.1)</i>	269
<i>Biverkningar (Tabell 3.6.2)</i>	271
<i>Följsamhet (Tabell 3.6.3)</i>	274
<i>Finansiering (Tabell 3.6.4)</i>	275
Diskussion	276
Referenser	294
Referenser över exkluderade artiklar	296
<b>4. Kunskapsläget och framtida forskningsbehov</b>	<b>299</b>
<b>5. Ord- och förkortningslista</b>	<b>303</b>
<b>6. Projektgrupp, externa granskare, bindningar och jäv</b>	<b>307</b>
<b>Bilaga 1. Sökstrategier</b>	<b>313</b>
<b>Bilaga 2. Mallar</b>	

Publicerad på [www.sbu.se/aldrelakemedel](http://www.sbu.se/aldrelakemedel)



# SBU:s sammanfattning och slutsatser

---



---

SBU • Statens beredning för medicinsk utvärdering  
*The Swedish Council on Technology Assessment in Health Care*



# SBU:s sammanfattning och slutsatser

---

I rapporten sammanfattas resultatet av SBU:s systematiska litteraturoversikt rörande möjligheter till förbättrad läkemedelsanvändning för äldre, sett ur ett patientperspektiv. Rapporten omfattar inte specifika sjukdomstillstånd, enskilda läkemedelsgrupper eller jämförelser mellan olika system för distribution av läkemedel.

## SBU:s slutsatser

Att behandla med läkemedel är en viktig medicinsk åtgärd för att ge människor en bättre hälsa och högre livskvalitet långt upp i åldrarna. Men läkemedelsbehandlingen av äldre patienter behöver förbättras avsevärt. Idag orsakar läkemedelsrelaterade problem hos äldre onödigt lidande för många människor och kostar samhället miljardbelopp varje år.

- ❑ Äldre personer har inte nödvändigtvis för många läkemedel – men alltför många äldre ordinerar olämpliga läkemedel. Det finns vetenskapligt stöd för att ökad utbildning och information till i första hand läkare leder till minskad förskrivning och ordination av olämpliga läkemedel till äldre.
- ❑ Grundligare medicinsk utredning och bättre diagnostik av sköra, äldre patienter med flera samtidiga sjukdomar är en förutsättning för att kunna minska olika läkemedelsrelaterade problem. Alltför ofta behandlas dessa patienters symtom kortsiktigt i det akuta skedet, utan att man tar ett helhetsgrepp och planerar för en aktiv uppföljning. Detta kan innebära lidande för den enskilde patienten och kan försvåra eller försena möjligheten till funktionell och medicinsk återhämtning. Det leder också till förlängda vårdtider.

- ❑ Individuellt anpassad dosering och återkommande omprövning av läkemedelsordinationer till sköra, äldre patienter med flera samtidiga sjukdomar kan minska deras läkemedelsrelaterade problem. Många organsystem hos den åldrande människan har en mer eller mindre nedsatt funktion. Verknningar och biverknningar av läkemedel ändras med stigande ålder och också därför måste läkemedelsbehandlingen kontinuerligt omprövas. Det finns vetenskapligt stöd för att flera läkemedel medför ökade risker, t ex NSAID, läkemedel med antikolinerga effekter och bensodiazepiner. Dessa bör alltid betraktas som riskläkemedel för äldre.
- ❑ För äldre patienter med många hälsoproblem och många läkemedel skulle situationen förbättras om det vid konsultationen fanns rutiner för regelbunden avstämning av behandlingens effekt i varje enskilt fall och i samråd med patienten. Det är oetiskt att detta så ofta saknas, helt eller delvis, i dagens sjukvård.
- ❑ Det finns ingen enskild åtgärd, exempelvis läkemedelsgenomgångar, som kan lösa dagens problem med läkemedelsbehandling av äldre patienter. Istället krävs flera samtidiga förändringar som rör informationshantering, rutiner och hjälpmedel för förskrivning och behandlingsuppföljning, distribution av läkemedel samt utbildningsinsatser. Vårdens organisation och ansvarsfördelning bör också anpassas och klargöras. Flera aktörer måste samverka runt patienten – även organisatoriskt måste en samverkan ske mellan exempelvis regioner, landsting, kommuner, verksamhetsansvariga, läkemedelssakkunniga, hälso- och sjukvårdens yrkesorganisationer och företrädare för patientintressen. Dessa aktörer bör skyndsamt få ett gemensamt uppdrag att utforma en åtgärdsplan som tar ett helhetsgrepp med många samtidiga insatser på olika nivåer.

## Bakgrund och syfte

SBU publicerade år 2003 en rapport om evidensbaserad äldrevård med avsikt att ge underlag för prioritering av projekt för utvärdering inom äldrevården (SBU-rapport nr 163: Evidensbaserad äldrevård, SBU:s webbplats [www.sbu.se](http://www.sbu.se)). Några slutsatser i denna rapport var att sluten-

vårdsstatistiken gav en missvisande bild av sjukligheten hos äldre, att indexeringen av studier som inkluderar personer över 65 år var ofullständig och otydlig och att kunskapsunderlaget för behandling av äldre var bristfälligt inom många stora sjukdomsgrupper.

Delvis med utgångspunkt från denna rapport fick SBU uppdraget att göra en utvärdering av metoder för att förbättra läkemedelsanvändningen hos äldre patienter.

Idag är omkring 1,6 miljoner svenskar äldre än 65 år. Hälften av dessa är över 75 år och använder i genomsnitt 5–6 olika läkemedel. Det är en fördubbling jämfört med för två decennier sedan. I åldersgruppen 80-åringar och äldre använder cirka 15 procent tio läkemedel eller fler.

I grunden är läkemedelsbehandling positiv och bidrar till förbättrad hälsa och ökad livslängd. Samtidigt ökar riskerna för oönskade effekter med stigande ålder.

Det bör också påpekas att antalet läkemedel i sig inte kan anses vara ett problem så länge patienten behöver och drar nytta av behandlingen. Det viktiga är att patienten inte behandlas med läkemedel, eller kombinationer av läkemedel, som är olämpliga.

## **Uppdraget**

Uppdraget för denna rapport har varit att ta fram evidensbaserad kunskap om metoder för att förbättra läkemedelsanvändningen hos sköra, äldre ( $\geq 65$  år) patienter med flera samtidiga sjukdomar. Dessa patienter, som utgör en allt större grupp i hälso- och sjukvården, har en komplex sjukdomsbild med ofta avvikande symtom och nedsatt funktion i många vitala organ. Avsikten har varit att belysa generella frågeställningar relaterade till läkemedel och hanteringen av läkemedel ur ett patientperspektiv.

Det har inte ingått i uppdraget att studera behandling av specifika sjukdomstillstånd annat än för att exemplifiera generella problem. Genomgången har inte heller granskat studier kring underbehandling eller läkemedel som inte gör tillräcklig nytta för patienten.

## Huvudfrågeställning

- Finns det brister i äldres läkemedelsanvändning som påverkar hälsa och livskvalitet och finns det i så fall metoder för att komma till rätta med dessa brister?

## Specifika frågeställningar

- Läkemedelsrelaterade problem:
  - Finns det vissa läkemedel som är särskilt riskabla vid behandling av äldre?
  - Har äldre en ökad förekomst av biverkningar och oönskade läkemedelseffekter och i så fall varför?
- Åtgärder för att förbättra läkemedelsbehandling av äldre:
  - Kan följsamheten förbättras och vad betyder det i så fall för patienterna?
  - På vilket sätt kan förekomsten av läkemedelsrelaterade problem minska?
  - Bidrar doseringshjälpmedel till ökad säkerhet i äldres läkemedelsanvändning?
- Hälsoekonomisk utvärdering av faktorer som påverkar äldres läkemedelsanvändning.
- Etiska och sociala aspekter på äldres läkemedelsanvändning.

## Metod

Den systematiska litteratursökningen har omfattat all relevant litteratur i tillgängliga databaser fram till och med år 2007. Eftersom de inkluderade variablerna inte alltid gått att kvantifiera och randomiserade och kontrollerade studier (RCT) inte alltid har funnits, har även observationella studier inkluderats. Vid utvärderingen har tyngdpunkten lagts på primära effektmått (livskvalitet, sjuklighet, sjukvårdskonsumtion och dödlighet). Även vissa processmått (antal läkemedel, riskläkemedel, följsamhet) har ingått.



Varje inkluderad studie har kvalitetsgranskats enligt SBU:s utarbetade metodik. Litteraturgranskningen omfattar flera olika faser; identifiering, urval och kvalitetsgranskning av studierna samt slutligen en syntes och en samlad värdering. Syftet är att uppnå en objektiv kartläggning av kunskapsläget. Rapporten har sammanställts av en grupp om nio experter från olika specialiteter. Den färdiga rapporten har granskats av sju externa sakkunniga samt av SBU:s råd.

## **Syntes och styrkegradering av slutsats**

Studier granskades med avseende på bevisvärde, dvs hur väl studien besvarade den aktuella frågeställningen, hur väl den var genomförd och hur tillförlitliga resultaten bedömdes vara. Bevisvärdet för studien graderades som högt, medelhögt eller lågt.

För varje enskild frågeställning sammanställdes resultatdata från de studier som uppfyllt de basala kvalitetskraven. Därefter gjordes en bedömning av styrkan av det sammanlagda bevisvärdet i det vetenskapliga underlaget som grund för gradering av evidensstyrkan. Evidensstyrka uttrycker således det sammanlagda vetenskapliga underlaget för en slutsats, dvs hur många studier med högt eller medelhögt bevisvärde som stöder slutsatsen.

Evidensstyrkan för varje slutsats anges i texten nedan inom parentes. Bevisvärde och evidensstyrka definieras i Faktaruta 1.

## **Faktaruta 1** Definition av bevisvärde och evidensstyrka i SBU:s kunskaps sammanställningar.

**Bevisvärde** avser den vetenskapliga kvaliteten hos en enskild studie och dess förmåga att besvara en viss fråga på ett tillförlitligt sätt.

**Evidensstyrka** uttrycker det sammanlagda vetenskapliga underlaget för en slutsats, dvs hur många högkvalitativa studier som stöder slutsatsen.

### **Evidensstyrka 1 – Starkt vetenskapligt underlag**

Slutsatsen stöds av minst två oberoende studier med högt bevisvärde i det samlade vetenskapliga underlaget. Om det finns studier som talar emot slutsatsen kan dock evidensstyrkan bli lägre.

### **Evidensstyrka 2 – Måttligt starkt vetenskapligt underlag**

Slutsatsen stöds av minst en studie med högt bevisvärde och två studier med medelhögt bevisvärde i det samlade vetenskapliga underlaget. Om det finns studier som talar emot slutsatsen kan dock evidensstyrkan bli lägre.

### **Evidensstyrka 3 – Begränsat vetenskapligt underlag**

Slutsatsen stöds av minst två studier med medelhögt bevisvärde i det samlade vetenskapliga underlaget. Om det finns studier som talar emot slutsatsen kan det vetenskapliga underlaget anses som otillräckligt eller motsägande.

### **Otillräckligt vetenskapligt underlag**

När det saknas studier som uppfyller kraven på bevisvärde, anges det vetenskapliga underlaget som otillräckligt för att dra slutsatser.

### **Motsägande vetenskapligt underlag**

När det finns olika studier som har samma bevisvärde men vilkas resultat går isär, anges det vetenskapliga underlaget som motsägande och inga slutsatser kan dras.

# Resultat av den systematiska litteraturöversikten

## Läkemedel som medför särskilda risker för äldre

- Läkemedel med antikolinerga effekter och bieffekter, t ex medel mot inkontinens och vissa psykofarmaka, kan ge kognitiva störningar hos äldre (Evidensstyrka 1).
- Vissa typer av lugnande medel, bensodiazepiner, ökar risken för fall/höftfrakturer hos äldre (Evidensstyrka 3). Det finns dock inte vetenskapligt stöd för att bedöma om långverkande jämfört med kortverkande bensodiazepiner är förknippade med större risker.
- Antiinflammatoriska och smärtstillande läkemedel som tillhör NSAID-gruppen kan orsaka magsår/magblödningar hos äldre (Evidensstyrka 1).
- NSAID ökar risken för insjuknande i hjärtsvikt hos äldre, eller/och kan ytterligare försämra hjärtats funktion hos äldre med känd hjärtsvikt (Evidensstyrka 3).
- Användning av läkemedelskombinationer som bedöms kunna påverka varandras effekter kan leda till förstärkt läkemedelseffekt och därmed biverkningar (Evidensstyrka 3).

## Risikfaktorer och biverkningar

- Biverkningar är vanligt förekommande bland äldre i alla vårdformer (Evidensstyrka 3).
- En stor andel, cirka 30–50 procent, av dessa biverkningar bedöms som möjliga att undvika (Evidensstyrka 3).
- Vanliga orsaker till brister i läkemedelsbehandlingen:
  - Felaktig ordination (Evidensstyrka 3).
  - Uppföljning saknas, antingen som rutin eller som en reaktion på varningssignaler (Evidensstyrka 3).
  - Onödigt många läkemedel som tillsammans orsakar flera biverkningar (Evidensstyrka 3).

- I förhållande till andra typer av fel är det ovanligt att brister i läkemedelsbehandlingen beror på felaktig utdelning, dispensering (Evidensstyrka 3).

## **Följsamhet till ordination**

- Flera olika åtgärder i kombination såsom patientutbildning med upprepad information, förenklade läkemedelslistor och uppföljning av patientens möjlighet att kontrollera sin läkemedelsbehandling ökar följsamhet till ordinerad behandling (Evidensstyrka 3).
- Det saknas studier som stödjer att en enskild interventionsmetod på ett avgörande sätt påverkar följsamhet vid läkemedelsbehandling.
- Det saknas studier som belyser långtidseffekter av interventioner som syftar till att förbättra följsamhet. Observationstiderna i studierna uppgår till 6 månader.
- Det saknas studier som belyser om metoder som syftar till att förbättra följsamhet påverkar dödlighet, sjuklighet eller livskvalitet.

## **Utbildning, information och uppföljning**

- Utbildning och information, riktad till läkare och annan sjukvårdspersonal, kan minska förskrivning och ordination av läkemedel som bedöms öka risken för uppkomst av läkemedelsrelaterade problem hos äldre (Evidensstyrka 3).
- Uppföljning av läkemedelsbehandling genom särskilda insatser som omfattar olika personalkategorier och även inkluderar patienten kan minska förekomsten av läkemedelsrelaterade problem hos äldre (Evidensstyrka 3).
- Det saknas i dagsläget vetenskapliga studier som entydigt kartlägger om olika typer av insatser för att minska läkemedelsrelaterade problem påverkar dödlighet, sjuklighet, livskvalitet eller sjukvårdskonsumtion.

## Doseringshjälpmedel

- Det saknas studier som gör det möjligt att avgöra om dosdispensering/ApoDos förbättrar följsamhet till ordination eller ger ökad patientsäkerhet.

## Hälsoekonomiska aspekter

- Läkemedelsbiverkningar ger upphov till ökade sjukvårdskostnader (Evidensstyrka 1).
- Det vetenskapliga underlaget uppvisar motstridiga resultat och är otillräckligt för att belysa om kostnaderna för läkemedelsbiverkningar ökar med patientens stigande ålder.
- Det vetenskapliga underlaget uppvisar motstridiga resultat och är otillräckligt för att visa i vilken mån följsamhet till ordination påverkar sjukvårdskostnaderna.
- Det vetenskapliga underlaget uppvisar motstridiga resultat och är otillräckligt för att avgöra om begränsad betalningsförmåga har betydelse för äldres inköp av läkemedel eller, över huvud taget, de äldres hälsa.
- Det vetenskapliga underlaget är otillräckligt för att bedöma hur olika insatser för att minska läkemedelsrelaterade problem hos äldre påverkar sjukvårdskostnaderna.

## Diskussion och slutsatser

Läkemedel räddar liv, förlänger liv och gör det möjligt för många att leva ett aktivt liv under en allt längre period av livet. Allt fler blir äldre.

Tack vare nyare, effektivare och ofta skonsammare behandlingsmetoder överlever också allt fler äldre akuta sjukdomstillstånd och kan hålla kroniska sjukdomar i schack under längre tid. Idag behandlas också riskfaktorer hos äldre, även om betydelsen av dessa riskfaktorer inte alltid är klarlagd för denna patientgrupp.

Sverige är ett av de länder som har högst medellivslängd i världen. Andelen personer som är 65 år eller äldre är idag närmare 18 procent och beräknas öka till något mer än 21 procent år 2020. Ökningen är störst bland de allra äldsta där närmare en halv miljon svenskar redan idag är över 80 år.

Men samtidigt som vi har möjlighet att leva ett allt längre liv ökar också risken att drabbas av sjukdom, exempelvis hjärt-kärlsjukdomar, diabetes, sjukdomar i rörelseorganen och demens. Sjukdomar som kräver medicinsk behandling, oftast med läkemedel. Drygt 40 procent av alla läkemedel förskrivs till patienter som är 65 år eller äldre.

De allra äldsta, från 80 år och uppåt, använder i genomsnitt mellan fem och sex läkemedel per person. Cirka 15 procent i denna åldersgrupp har tio läkemedel eller fler.

Totalt sett har förskrivningen av läkemedel till personer som är 75 år och äldre fördubblats under de senaste tjugo åren. Den genomsnittliga förbrukningen i denna åldersgrupp är idag drygt fem läkemedel per person. Men det är stora individuella skillnader: enligt läkemedelsregistret kan det variera mellan 1 och 42 läkemedel per person. Det är också skillnad mellan män och kvinnor och, beroende på den ojämna åldersfördelningen i landet, mellan olika regioner, landsting och kommuner.

- Det bör understrykas att den stora gruppen ”äldre” varken kan eller får behandlas som en homogen grupp; de funktionella skillnaderna mellan olika individer kan vara mycket stora och kronologisk ålder är ofta vilseledande. En ”ung” 90-åring kan vara lika vital som en ”äldre” 50-åring, även om det inte hör till vanligheten.

Åldrandet i sig leder till förändrade symtom och sjukdomstecken, som kan göra att man inte känner igen och upptäcker den bakomliggande sjukdomen. Ett exempel är kärilkramp och hjärtinfarkt där den äldre patienten inte alltid uppvisar det klassiska symtomet bröstsmärtor.

Den äldre patienten är också känsligare för läkemedel och får också annorlunda biverkningar; förvirringstillstånd ses sällan hos yngre patienter men är ett vanligt symptom hos äldre.

## **Biverkningar av läkemedel kan undvikas**

Det finns många faktorer som påverkar risken för läkemedelsbiverkningar. Det kan vara fysiologiska åldersförändringar, flera olika sjukdomar, summan av effekter av olika läkemedel, läkemedelsinteraktioner och antalet läkemedel. Inte oväntat är det de allra äldsta, sjukaste patienterna som använder flest läkemedel som också drabbas svårast av biverkningar och andra oönskade effekter av sin behandling.

Den systematiska litteraturgenomgången visar att ungefär var femte äldre patient som söker sjukvård har biverkningar eller ogynnsamma effekter av sin läkemedelsbehandling. Den vanligaste orsaken är felaktig eller ej uppdaterad ordination och bristande uppföljning.

En stor del av dessa biverkningar, upp till hälften, är möjliga att förutse och därmed möjliga att undvika. Några exempel:

- Kognitiva störningar och förvirring, en av de vanligaste anledningarna till att äldre söker sjukvård akut, kan vara biverkningar av läkemedel med antikolinerg effekt (medel mot inkontinens, vissa psykofarmaka).
- Fall och höftfrakturer, indirekt orsakade av vissa lugnande medel (bensodiazepiner). Det förefaller finnas ett samband mellan risk för fallskador och given dos av bensodiazepiner. När det gäller eventuella skillnader mellan långverkande och kortverkande bensodiazepiner visar däremot studierna motsägande resultat.
- Magblödningar och ökad risk för hjärtsvikt eller försämrad hjärtsvikt hos äldre visar ett klart samband med behandling med antiinflammatoriska och smärtstillande läkemedel som tillhör NSAID-gruppen.

Långtidsbehandling med NSAID bör därför inte förekomma hos äldre patienter utan att mycket särskilda skäl föreligger.

- Ett stort antal studier har pekat på att kombinationer av läkemedel kan orsaka kliniskt betydelsefulla interaktioner, men få studier har undersökt den kliniska effekten av dessa. De studier som finns har dock visat att användning av läkemedelskombinationer, som bedöms kunna ge kliniskt relevanta interaktioner, kan leda till förstärkt läkemedelseffekt och därmed biverkningar.

Det finns sammantaget starkt vetenskapligt stöd för att flera av de läkemedel som av Socialstyrelsen utvalts som indikatorer för bedömning av läkemedelsbehandlings kvalitet (t ex läkemedel med antikolinerga effekter och bieffekter, bensodiazepiner och olämpliga läkemedelskombinationer) indikerar ökad risk för biverkningar hos äldre. Alla kvalitetsindikatorer har dock inte lika högt bevisvärde eller är inte helt anpassade till den kliniska vardagen.

- Ett problem vid studier av biverkningar är att symtom och tecken på biverkningar varierar mellan individer och läkemedel. Ofta kan det vara svårt att skilja biverkningssymtom från symtom på sjukdom eller åldrande. Ett annat problem är att förekomsten av biverkningar är svårt att studera med experimentella metoder och randomiserade kliniska studier. Samtliga granskade studier i denna rapport är olika typer av observationsstudier.
- Genomgången visar att biverkningar är vanligt förekommande bland äldre som söker sjukvård men det saknas bra studier av hur stort problemet är i befolkningen.
- En stor andel, cirka 30–50 procent, av dessa biverkningar bedöms som möjliga att undvika.
- Nedsatt allmäntillstånd, flera samtidiga sjukdomar och byte av vårdgivare ökar risken för biverkningar av läkemedelsbehandling.



- Många av biverkningarna orsakas av felaktig läkemedelsbehandling och/eller utebliven eller felaktig uppföljning av behandlingen.
- Samtidig medicinering med fem läkemedel eller fler (polyfarmaci) ökar risken för biverkningar och/eller ogynnsamma läkemedels-effekter.

Bland äldre öppenvårdspatienter löper de bräckliga och de med flera samtidiga sjukdomar större risk att drabbas av läkemedelsbiverkningar än friskare jämnåriga – även efter anpassning och förenkling av behandlingen.

En flytt mellan olika vårdgivare och vårdformer kan innebära en ökad risk för läkemedelsbiverkningar. Detta bör beaktas när den äldre patienten skrivs ut från sjukhusvård, särskilt bland patienter med flera nya läkemedel och med nedsatt kognitiv förmåga.

## **Utbildning och ökad uppföljning har effekt**

Den systematiska litteraturgenomgången har fokuserat på utbildningsinsatser till vårdpersonal och/eller patienter och särskilda insatser som rör olika personalkategorier och även inkluderar patienten. Läkemedelsrelaterade problem har i detta sammanhang definierats som vårdutnyttjande, sjuklighet och dödlighet, men också sekundära utfallsmått som olämpliga läkemedel, antal läkemedel och följsamhet till ordination.

- Utbildning och information till läkare och annan vårdpersonal samt multidisciplinär samverkan kring patientens behandling kan minska förskrivningen av olämpliga och riskabla läkemedel.
- Uppföljning av läkemedelsbehandling som omfattar särskilda insatser av olika personal- och yrkeskategorier och som även inkluderar patienter minskar förekomsten av läkemedelsrelaterade problem hos äldre.

- Åtgärder för att förbättra äldres läkemedelsanvändning, t ex patient-information, måste vara väl anpassade till målgruppen och inriktade på flera faktorer för att kunna påverka följsamheten till ordination. Åtgärderna bör inte heller okritiskt inriktas mot slavisk följsamhet eftersom det kan finnas välgrundad anledning till att patienten inte tar sina läkemedel: symtomen lindras inte, indikationen upplevs inte som "livsviktig" eller kanske t o m är felaktig.

## **Dosdispensering – underlag för bedömning saknas**

Sedan slutet av 1980-talet finns det i Sverige ett maskinellt system för central dispensering av flera läkemedel i samma förpackning (flerdosdispensering eller ApoDos). Systemet är i första hand avsett för patienter som inte själva kan sköta sin medicinering. Idag får cirka 140 000 patienter i Sverige sina läkemedel via ApoDos.

Mot bakgrund av den frekventa användningen har projektgruppen funnit det angeläget att genom en systematisk litteraturgenomgång undersöka om det finns evidens för att dosdispenseringssystem ger en bättre läkemedelshantering. Hittills gjorda studier har emellertid ofta varit små och dåligt definierade med lågt bevisvärde.

- Det saknas idag vetenskapligt underlag för bedömning om dosdispensering/ApoDos leder till förbättrad följsamhet, ökad säkerhet, ökad livskvalitet/hälsa eller är kostnadseffektivt.

## **Hälsoekonomiska aspekter**

- Ogynnsamma effekter av läkemedel ger ökade kostnader. Detta gäller framför allt biverkningar som är förutsebara och möjliga att undvika. Större delen av kostnadsökningarna betingas av kostnader för slutenvård.
- Det finns för få studier för att kunna bedöma om kostnadseffekter av bristande följsamhet.

- Under senare år har det diskuterats om förändrade rabatteringsregler påverkar patienternas uttag av läkemedel från apotek. Det finns inga svenska studier som har undersökt detta och det vetenskapliga underlaget i övrigt är för litet för att visa hur äldre personers privatekonomi påverkar deras inköp av läkemedel.

## **Etiska och sociala aspekter**

- All behandling ska ske i samråd med patienten eller dennes företrädare och ha förbättrad livskvalitet som mål. Det är en kränkning av patientens autonomi, rätt till självbestämmande, om detta inte sker.
- Särskild hänsyn måste tas till svårt sjuka människor där det ibland kan vara etiskt oförsvarbart att fortsätta behandling som inte är lindrande.
- Det finns studier som visar att bristen på kunskap om läkemedelsbehandling av de allra äldsta och svårast sjuka ofta beror på att denna grupp inte har studerats. Det är ett etiskt ansvar för de som utformar, godkänner och utför läkemedelsstudier att rätta till detta missförhållande.
- Brister i läkemedelsbehandlingen av äldre som beror på organisatoriska förhållanden i vården är oacceptabelt från etisk synpunkt. Det strider mot principen att göra gott och framför allt inte skada.
- Från social synpunkt skulle en förbättrad läkemedelsbehandling av äldre gynnsamt påverka livssituationen för den sjuke och dennes närstående och leda till lägre kostnader.

## **Konsekvensanalys**

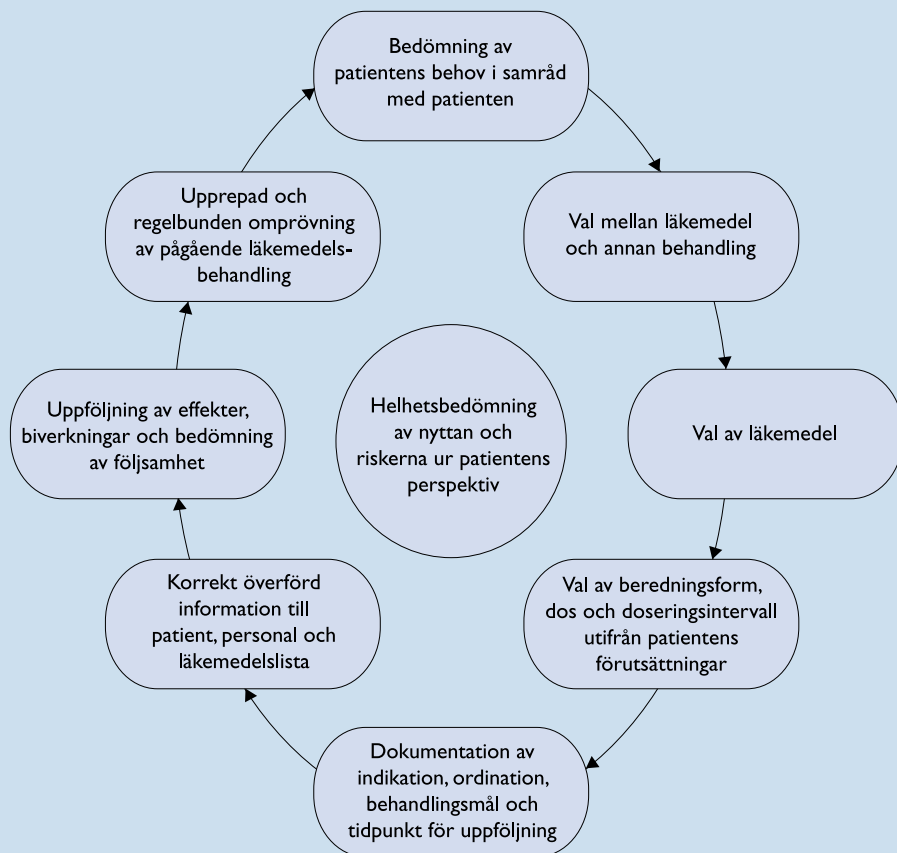
Den systematiska litteraturöversikten visar att det inte finns någon enskild metod eller åtgärd som påverkar äldres läkemedelsanvändning så att det leder till förbättrad hälsa, livskvalitet eller kostnadseffektivitet. Effekter har endast visats när det gäller enstaka processmått som olämpliga läkemedel, antal läkemedel eller följsamhet till ordination.

Utgångspunkten för all behandling av äldre måste vara faktiska kunskaper om åldrandets villkor från såväl biologisk som psykologisk och social synpunkt. Omsorgsfull utredning och diagnostik är avgörande för att bedöma den enskilde äldre patientens reaktion på sjukdom och läkemedel. Det räcker inte att, som alltför ofta görs i akuta skeden, enbart fokusera på den aktuella sjukdomen eller de aktuella symtomen.

Vid all behandling måste effekten av varje nyinsatt läkemedel bedömas i förhållande till patientens sjukdomar, aktuella hälsa, funktionella status samt övriga läkemedel. Denna helhetsbedömning är viktigare ju äldre patienten är.

Information och delaktighet, liksom dokumentation och uppföljning med kontinuerlig utvärdering, är nödvändiga förutsättningar för en god läkemedelsanvändning.

Läkemedelsbehandling av äldre ska ses som en kedja av olika åtgärder där alla länkar är lika nödvändiga (Figur 1). Insatser måste inriktas mot alla steg i processen och kan inte begränsas till åtgärder mot enstaka delar eller avsnitt. Detta arbete omfattar inte bara enskilda läkare och andra personalkategorier närmast patienten utan även sjukvårdens organisation och resursfördelning.



**Figur 1** Läkemedelsbehandling av äldre – schema för helhetsbedömning.

## Kunskapsluckor och behov av forskning

Genomgången av den vetenskapliga litteraturen visar att det finns ett stort behov av ytterligare studier av god kvalitet som undersöker metoder för att ge en säkrare läkemedelsanvändning hos äldre patienter.

Behandlingsstudier saknas ofta för de allra äldsta och det ökar osäkerheten om nyttan och riskerna av läkemedelsbehandling med stigande ålder. Det tas inte sällan för givet att forskningsresultat som gäller yngre

patienter är giltiga långt upp i åldrarna. Detta gäller framför allt förebyggande behandling och de långsiktiga effekterna på sjuklighet och dödlighet.

Med hänsyn till redovisade kunskapsluckor är det särskilt angeläget att framhålla behovet av studier på följande problemområden:

- *Utbildning, information och uppföljning.* Utbildning och information till läkare och vårdpersonal samt samverkan kring patientens behandling liksom aktiv planering och uppföljning med fokus på läkemedelsbehandlingen kan minska förekomsten av olämpliga och riskabla läkemedel. Ytterligare studier erfordras för att kunna avgöra i vilken omfattning överlevnad, sjuklighet, livskvalitet och sjukvårds-konsumtion påverkas av sådana insatser.
- *Risikfaktorer för biverkningar.* Här efterfrågas jämförande, epidemiologiska studier för att kartlägga förekomsten av biverkningar i en population. Sverige erbjuder goda möjligheter för denna typ av forskning.
- *Följsamhet till ordination.* Det råder brist på studier som visar i vad mån bättre följsamhet till ordination leder till förbättrad hälsa och livskvalitet.
- *Dosdispensering.* Det krävs studier av god vetenskaplig kvalitet för att kunna bedöma hur dosdispensering/ApoDos påverkar säkerhet i läkemedelsanvändningen, livskvalitet, hälsa och kostnadseffektivitet. Ännu finns det inga kontrollerade jämförande studier av de olika system för medicindelning som används i Sverige.

# 1. Inledning

---

En effektiv och god hälso- och sjukvård är för de flesta äldre en viktig förutsättning för ett tryggt åldrande. Läkemedelsbehandling är i detta avseende en viktig del och därför, rätt använd, i grunden positivt. Trots detta uppfattas ofta äldres läkemedelsbehandling som något problematisk ur såväl medicinsk som ekonomisk synvinkel.

I vilken utsträckning innebär då läkemedelsbehandling av äldre personer problem? Vilka konsekvenser leder dessa till för individen och vilka åtgärder finns för att komma till rätta med problemen?

Dessa frågor har kommit alltmer i fokus under senare år, då uppmärksamheten kring äldres läkemedelsbehandling har ökat mycket kraftigt och numera är en stor fråga både nationellt och internationellt.

I Sverige har Socialstyrelsen i sitt arbete fokuserat på detta under senare år. Även Sveriges Kommuner och Landsting har flera projekt på gång i sitt patientsäkerhetsarbete och landets läkemedelskommittéer har haft äldre och läkemedel som ett fokusområde. Miljarder kronor har delats ut i stimulansmedel för förbättrad vård av svårt sjuka äldre under åren 2006 till 2008. En stor andel av dessa medel har gått till projekt som rör läkemedel och äldre och då i stor utsträckning till läkemedelsgenomgångar med externa experter.

Ett bekymmer kring dessa satsningar är att problemet ”äldre och läkemedel” ofta är otydligt identifierat och i mycket hög utsträckning fokuserar på antal läkemedel och förekomst av biverkningar, även om bl a Socialstyrelsen har lagt ner ett stort arbete med att ta fram kvalitetsindikatorer kring läkemedelsbehandling av äldre.

SBU publicerade år 2003 en rapport om evidensbaserad äldrevård för att kartlägga i vilken omfattning publicerade vetenskapliga studier inom några större sjukdomsgrupper specifikt rörde behandling av äldre [1].

En av målsättningarna med den rapporten var att ge SBU underlag för prioritering av projekt för utvärdering inom äldreården.

Några slutsatser i den rapporten var

- att slutenvårdsstatistiken ger en missvisande bild av sjukligheten hos äldre
- att indexeringen av studier som omfattar personer över 65 år var ofullständig och otydlig
- att kunskapsunderlaget för behandling av äldre var bristfälligt inom många stora sjukdomsgrupper.

Bland annat med utgångspunkt från denna rapport fick SBU i uppdrag att göra en utvärdering av metoder som syftar till en säker läkemedelsanvändning hos äldre patienter.

## Uppdraget

Uppdraget för denna genomgång har varit att ta fram evidensbaserad kunskap om metoder som syftar till att förbättra läkemedelsanvändningen hos äldre (65 år och äldre) patienter med flera samtidiga sjukdomar. Avsikten har varit att belysa generella frågeställningar relaterade till läkemedel och hanteringen av läkemedel ur ett patientperspektiv. Uppdraget har således inte varit att studera läkemedelsbehandling relaterad till specifika sjukdomstillstånd annat än för att exemplifiera generella problem. Vi har av denna anledning inte heller tagit med underbehandling av äldres sjukdomar, som troligen också är ett problem. Studier som undersökt underbehandling är dessutom ofta inriktade på specifika diagnoser (t ex hjärtsvikt och depression) eller läkemedel. Av samma anledning har vi inte heller studerat förekomsten av så kallade onödiga läkemedel, dvs läkemedel som inte gör tillräcklig nytta för patienten.

Åldersgränsen 65 år har bl a också valts mot bakgrund av resultatet av den tidigare nämnda inventeringen som visade att behandlingsstudier som inkluderar de äldre var mycket sparsamt förekommande.



Läkemedelsförbrukningen ökar kraftigt med stigande ålder medan läkemedelsstudier å andra sidan blir ovanligare ju äldre patienterna är. Vi har därför valt att ta med studier som inkluderar individer från 65 år. Både specifika behandlingsstudier och studier avseende patienters relation till läkemedel i ett generellt perspektiv är ovanliga bland äldre och framför allt gäller det randomiserade kontrollerade studier (RCT). RCT är inte alltid den enda framkomliga vägen för studier runt äldres läkemedels- hantering varför vi har valt att också ta med observationella studier.

Tanken har varit att genomgången huvudsakligen ska ha bäring på förhållanden i Sverige, men i tillämpliga fall också med en internationell utblick.

## Övergripande frågeställningar

- Vilka brister i läkemedelsanvändningen och vilka läkemedelsrelaterade problem är vanligast hos äldre patienter?
- Vilka metoder kan minska riskerna och leda till förbättrad läkemedelsanvändning?

## Problemidentifiering

Det är framför allt patientperspektivet som belysts. Andra perspektiv har beaktats om de haft en direkt påverkan på patienterna.

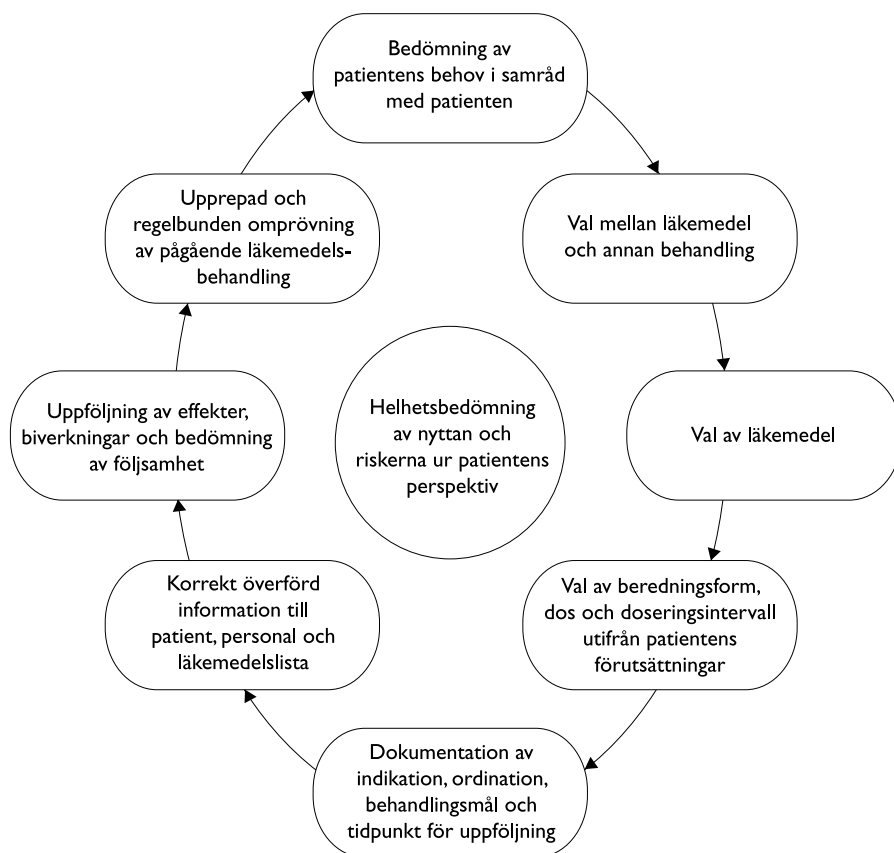
- Viktiga läkemedelsrelaterade problem som inte avser specifika läkemedel har utvärderats inom följande områden:
  - Information om insatt terapi och pågående läkemedelsbehandling till patient och vårdgivare
  - Kvalitetsindikatorer – exempel på riskabla läkemedel
  - Interaktioner
  - Biverkningar/läkemedelsrelaterade problem
  - Ordinationsföljsamhet/konkordans.

- Konsekvenserna av problem inom dessa områden och åtgärder mot bristerna har studerats med utgångspunkt från effekterna på:
  - Sjuklighet/dödlighet
  - Vårdkonsumtion
  - Påverkan på livskvalitet
  - Ändrad följsamhet
  - Påverkan på antal läkemedel
  - Hälsoekonomi.
- Metoder för att åtgärda problem och brister relaterade till läkemedelsbehandling som utvärderats omfattar:
  - Utbildning och information av personal och patienter
  - Åtgärder som inbegrips i vårdarbetet (teamarbete, läkemedelsuppföljningar, ökade resurser genom ny kompetens etc)
  - Åtgärder för att påverka ordinationsföljsamhet
  - Doseringshjälpmedel.

Förändrad sjukdomssymtomatologi, förekomsten av flera samtidiga sjukdomar, symtom på åldrandet, polyfarmaci och biverkningar kan ge en komplex sjukdomsbild hos den äldre patienten. Detta gör att det är svårt att enkelt utvärdera läkemedelsanvändningen. Ibland behövs många läkemedel och ibland höga doser. Ofta behöver inte alla patientens symtom och diagnoser behandlas med läkemedel. Det är också viktigt att ta hänsyn till hur patientens livskvalitet kan tänkas påverkas av behandlingen. Problembilden kan därför bli både komplex och otydlig.

Läkemedelsbehandling kan betraktas som en process som omfattar flera olika moment och steg och där en fullständig kartläggning är nödvändig för att åstadkomma en kvalitetsförbättring. I Figur 1.1 sammanfattas de olika processerna kring läkemedelsbehandling som de beskrivits i samband med Sveriges Kommuner och Landstings genombrottsprojekt SÅLMA. För att åstadkomma en förbättring av läkemedelsbehandlingen fordras således olika insatser i flera steg.

Den grundläggande ingrediensen i behandling av den äldre människan är naturligtvis en fördjupad kunskap om åldrandet (gerontologi) och äldres sjukdomar (geriatrik) bland dem som behandlar dessa patienter.



**Figur 1.1** Överväganden och åtaganden vid läkemedelsbehandling.

Problem som kan uppstå i samband med äldre personers läkemedelsanvändning kan därför bestå av en eller flera olika faktorer såsom felaktiga/oklara indikationer, felaktigt läkemedelsval, för många läkemedel, interaktioner, underbehandling, bristfällig information och dokumentation, dålig följsamhet, bristfällig uppföljning, bristande ansvarsfördelning, informella rådgivare etc.

Ofta är bristerna i behandlingen och effekterna på individen av dessa brister dåligt identifierade. Målsättningen med och effekterna av vidtagna åtgärder blir därför oklara. Effekter på livskvalitet, hälsa, sjuklighet och

död kan vara svåra att mäta i en äldre population där det kan finnas en samvariation mellan många olika parametrar som påverkar dessa variabler och där läkemedel bara är en parameter. Ofta används processmått såsom t ex antal läkemedel, dokumentation, andel läkemedelsgenomgångar men inte effektmått som är direkt patientrelaterade t ex vårdkonsumtion eller livskvalitet. I den systematiska litteraturgenomgången har vi valt att inte utesluta studier som rapporterar process- och effektmått även om inte en direkt patientnytta kunnat påvisas. Vi vill ändå understryka att det inom sjukvården självklart måste vara så att åtgärder som sätts in måste visa effekt på de resultat vi eftersträvar vare sig det gäller olika typer av behandling eller justering av den behandling vi ger.

## Referens

1.SBU. Evidensbaserad äldrevård. En inventering av det vetenskapliga underlaget. Stockholm: Statens beredning för medicinsk utvärdering (SBU); 2003. SBU-rapport nr 163. ISBN 91-87890-83-6.



## 1.1 Bakgrund

Antalet och andelen äldre har ökat och fortsätter att öka i hela världen. Idag är omkring 1,6 miljoner svenskar äldre än 65 år och cirka 490 000 personer 80 år eller äldre. För 50 år sedan var motsvarande siffror 890 000 respektive 140 000 personer. Om drygt 20 år beräknas 2,3 miljoner personer vara 65 år eller äldre och 750 000 över 80 år.

Under samma period har andelen äldre som behandlas med läkemedel och antalet läkemedel per person ökat kraftigt.

En viktig anledning både till ökningen av antalet äldre och av läkemedelsbehandlingen i dessa åldersgrupper är den medicinska och farmakologiska utvecklingen under de senaste decennierna. Fler människor lever allt längre med sina sjukdomar och uppnår allt högre åldrar. De stora folksjukdomarna: hjärt-kärlsjukdomar, tumörsjukdomar, diabetes och rörelseorganens sjukdomar uppvisar en kraftig ökning bland äldre. Psykiska sjukdomar, som t ex förstämningssyndrom, är vanliga. Demenssjukdomar drabbar nästan uteslutande den äldre befolkningen. Vi får därför fler personer med flera olika sjukdomstillstånd som leder till behandling med allt fler läkemedel. Under de senaste decennierna har ett stort antal nya läkemedel introducerats tillsammans med nya riktlinjer för behandling, behandlingar som också i allt större utsträckning blivit tillgängliga för äldre patienter.

Vi behandlar också i allt större utsträckning riskfaktorer (hypertoni, hyperlipemi, skelettskörhet, trombosprofylax) hos äldre med läkemedel vilket också ökar antalet läkemedel per patient.

Ofta saknas behandlingsstudier i de högsta åldersgrupperna eller är åtminstone mycket sparsamt förekommande. Läkemedelsbehandling bland de allra äldsta vilar därför i hög utsträckning på empirisk grund vilket ställer extra höga krav på upprepad utvärdering av behandlingseffekten.

Förekomsten av läkemedelsbehandling bland äldre förefaller ha ökat mer än sjukdomsprevalensen. Att försäkra sig om en lämplig och kostnadseffektiv läkemedelsbehandling till äldre är därför mycket angeläget.

En stor andel av sjukhusinläggningar bland äldre är läkemedelsrelaterade. Sjukdom i kombination med åldersrelaterade fysiologiska förändringar som påverkar farmakokinetik och -dynamik gör äldre patienter mer känsliga för oönskade läkemedelseffekter. Behandling med många läkemedel är vanligt och ökar risken för felmedicinering, biverkningar, additiva effekter och interaktioner.

Vi har under senare år också fått en kraftig utökning av generikasortimentet där äldre patienter i högre utsträckning än tidigare får generika vars namn, utseende och förpackningar kan variera mellan olika uthämtningstillfällen.

På grund av att äldre ofta behandlas med ett stort antal läkemedel behövs forskning som inte bara fokuserar på effekten av enskilda och nya preparat. Forskning som fokuserar på förbättrad användning av aktuella läkemedel är också mycket viktig. Inom bägge dessa områden föreligger stora brister i forskning, utveckling och utvärdering bland de äldre förbrukarna.

Bland personer över 85 år ökade antalet vårdtillfällen med 40 procent mellan åren 1992 och 2000 (Landstingsförbundet, 2002) samtidigt som antalet vårdplatser minskade och medelvårdtiden förkortades. Dessa förändringar riskerar minska möjligheterna till utvärdering av nyinsatt behandling och adekvat information till den äldre patienten vilket i sin tur kan leda till ökad risk för återinskrivning.

Den gamla patienten kännetecknas ofta av att ha små reserver i många av sina organsystem, dels pga funktionsnedgång i samband med åldrandet, dels pga sjukdom. Sjukdomar som drabbar ett organ kan därför medföra svikt i flera andra organsystem hos den äldre patienten. Detta ökar risken för en mer generell funktionsförlust hos den äldre patienten i samband med sjukdom.



Vid behandling av den äldre patienten är det viktigt att ta hänsyn till denna funktionsförlust och inte bara fokusera på den aktuella sjukdomen eller symtomet. Inte minst är detta viktigt vid läkemedelsbehandling, där effekten av varje nytt insatt läkemedel måste bedömas också med utgångspunkt från effekten på andra organsystem. Ju äldre patient, desto viktigare med en helhetsbedömning innan behandling sätts in. Hur påverkas livskvalitet och funktionsförmåga av den planerade behandlingen? Många av dessa personer har också en sviktande kommunikationsförmåga med synrubbingar, hörselnedsättning och kognitiva nedsättningar.

## **Etiska och sociala aspekter på äldres läkemedelsbehandling**

All behandling av den äldre individen liksom all behandling inom hälso- och sjukvården ska grundas på de välkända etiska principerna [1]:

- Respekt för autonomi/integritet
- Att göra gott/inte skada
- Att utöva rättvisa.

Vid behandling av äldre hamnar vi ofta i ett etiskt dilemma med en situation där vi kan välja mellan mer eller mindre effektiva behandlingsalternativ eller avstå från behandling. Ska vi alltid välja det medel som vetenskapligt sett är effektivast för den aktuella sjukdomen? Ska vi behandla alla sjukdomar? Ska vi alltid göra allt vi kan? Det är viktigt att vi tar hänsyn till patientens biologiska och mentala tillstånd och tillsammans med patient och eventuellt anhöriga försöker bedöma patientens livskvalitet med eller utan behandling? Ofta sker också behandlingen, särskilt hos äldre patienter, ibland vid tillstånd där vi inte kan skilja mellan sjukt och friskt, vilket också ger upphov till etiska frågeställningar.

Tydligast blir detta hos patienter med nedsatt autonomi. Även vid nedsatt autonomi har patienten rätt till integritet. Integriteten, patientens värdighet som person måste då ibland skyddas av andra.

All behandling ska ske i samråd med patienten och i detta ligger patientens rätt att acceptera eller avböja föreslagen behandling, dvs göra ett val i samråd med behandlande förskrivare. Det är en kränkning av patientens autonomi om detta inte sker. De flesta äldre kan och vill delta i beslut om sin behandling. Vanligtvis innebär detta inga problem. Men med stigande ålder blir det allt vanligare att beslutsförmågan av olika anledningar kan påverkas genom både mental och somatisk sjukdom. Vem ska då bestämma/välja och på vilka grunder ska ett val då göras? Ju fler sjukdomar som ska behandlas desto svårare blir det naturligtvis för patienten att ta ställning till varje ny behandling. Speciella etiska problem uppstår hos svårt sjuka människor där det ibland är etiskt oförsvarbart att fortsätta behandling som inte är rent lindrande.

Ett annat brott mot principen att göra gott/inte skada är de fakta som tydligt framkommer i denna rapport där det konstateras att avsaknad av kunskap om läkemedel hos de allra äldsta beror på brist på studier. Vi vet att det ofta finns ett gap mellan kunskapen om behandlingseffekter hos äldre och förskrivningspraxis. De flesta kliniska läkemedelsstudier har en övre åldersgräns, vilket förstås påverkar generaliserbarheten av uppnådda resultat. Ofta betingas uteslutningen av de äldre patienterna av skäl som bristande kognitiv förmåga, flera sjukdomar och andra läkemedel utan att detta alltid är motiverat. En genomgång av 155 läkemedelsstudier med relevans för äldre patienter visade att över hälften av dessa hade en omotiverad övre åldersgräns utan att detta ifrågasatts av etiska kommittéer [2]. Att rätta till denna situation är ett etiskt/moraliskt ansvar för vår profession.

Bristen på studier hos äldre leder till att vi ibland ger våra äldre patienter behandlingsråd med bristande vetenskaplig kunskapsbakgrund. Vi får då istället bygga behandlingen på praxis och egen erfarenhet vilket ställer större krav på samsyn med patienten och större krav på kritisk uppföljning av behandlingen.

Det måste anses vara ett avsteg mot principen att göra gott/inte skada att acceptera en dålig kvalitet i läkemedelsbehandlingen som kan bero på organisatoriska förhållanden i vården – ett etiskt/moraliskt ansvar för politiker/verksamhetschefer inom både landstings- och kommunal vård av de äldsta.

Ett annat etiskt problem som i grunden rör både patientens autonomi och begreppet göra gott/inte skada är den valsituation vi ställs inför när vi sätter in läkemedel i preventivt syfte. Det kan vara fråga om hypertoniemedel, lipidsänkare, vitamin B12 m m. Vilken effekt har en sådan behandling hos en gammal patient med många övriga sjukdomar? Vi ställs då inför frågan vad som händer om behandlingen skyddar patienten mot en sjukdom (t ex hjärt-kärlsjukdom) utan att detta nödvändigtvis förlänger livet och patienten istället avlider i någon annan sjukdom. I förlängningen innebär detta att vi genom den föreslagna behandlingen ställer patienten inför en viss valmöjlighet vad gäller dödsorsak. När vi behandlar barn i preventivt syfte väljer vi bort en dödsorsak för dem och förlänger ett liv med förhoppningsvis hög kvalitet. Det är inte förrän vi sent i livet väljer bort dödsorsaker som det kan bli mer diskutabelt.

*”It is an art of no little importance to administer medicines properly: but, it is an art of much greater and more difficult acquisition to know when to suspend or altogether to omit them”.* Philippe Pinet 1745–1826.

Särskilda problem kan uppstå när patienten har många olika sjukdomar och symtom samtidigt, som måste behandlas. Behandling med flera olika läkemedel ökar risken för biverkningar och andra problem.

Införandet av nya behandlingsmetoder medför också etiska frågeställningar. Finns det några särintressen? Har forskare, beslutsfattare, innovatörer eller tillverkare egna intressen i att behandlingen används? Eller att den utvärderas?

Vid beaktande av de sociala aspekterna visar denna utredning tydligt att oriktig/olämplig eller felaktigt genomförd läkemedelsbehandling av de äldre både ökar samhällets och den enskildes kostnader för vården. Mycket talar även för att den sjuke och dennes närstående påverkas i sin livssituation.

Sammantaget är det viktigt att de etiska principerna självbestämmande, godhet, icke skada och rättvisa genomsyrar arbetet med äldre patienter. All behandling ska ske i samråd med patienten eller dennes företrädare och syfta till förbättrad livskvalitet.

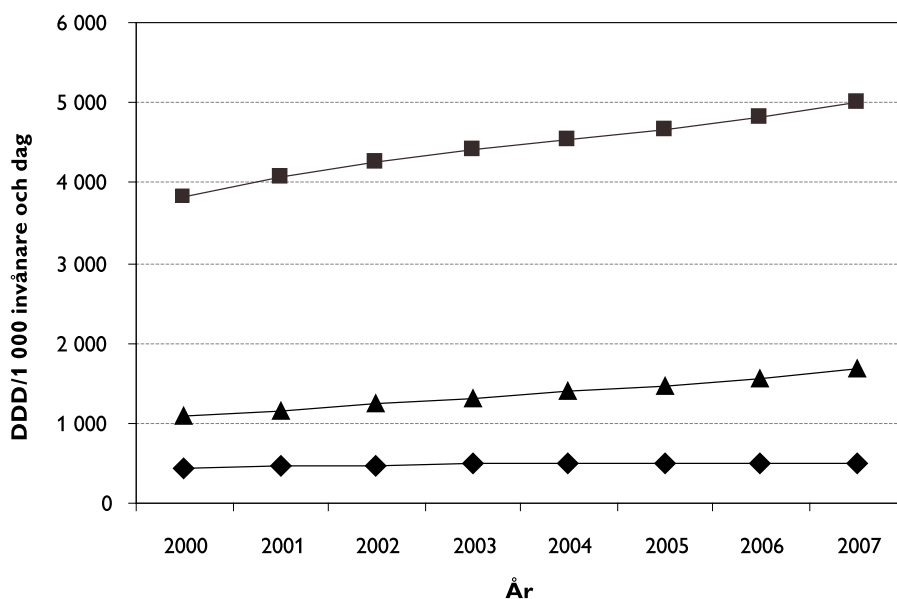
## Referenser

1. Beauchamp TL, Childress JF. Principles of biomedical ethics. 6th ed. Oxford University press; 2009.
2. Bayer A, Tadd W. Unjustified exclusion of elderly people from studies submitted to research ethics committee for approval: descriptive study. *BMJ* 2000;321:992-3.

## 1.2 Praxis vid läkemedelsbehandling av äldre

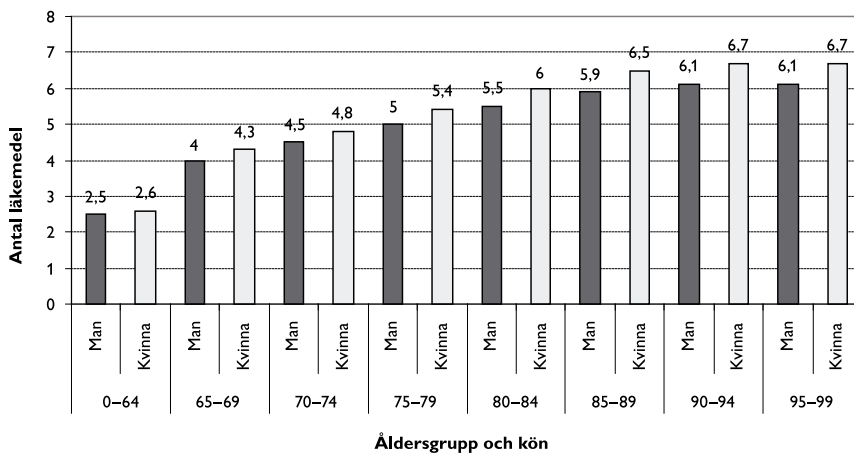
### Äldres läkemedelsanvändning

Läkemedelsbehandling utgör en stor och viktig del av vården av äldre. Förskrivningen av läkemedel för denna grupp har ökat påtagligt under de senaste 20 åren.



**Figur 1.2.1** Förskrivningen av läkemedel till individer 65 år och äldre, mätt som antal DDD/invånare och dag, 2000 till 2007. Alla läkemedel (■), hjärt-kärl läkemedel (▲), läkemedel för nervsystemet (◆). Källa Socialstyrelsen.

Den totala läkemedelsförskrivningen till äldre (65 år och äldre) mätt i antal definierade dygnsdoser (DDD) per 1 000 invånare och dag, har fördubblats sedan 1990, och ökat med 30 procent under 2000-talet. Den största läkemedelsgruppen utgörs av läkemedel vid hjärt-kärlsjukdom, som också står för en stor del av ökningen av läkemedelsanvändningen hos äldre under senare år (Figur 1.2.1).



**Figur 1.2.2** Genomsnittligt antal ordinerade läkemedel per person under en tremånadersperiod, i olika åldersgrupper samt uppdelat på kön, under 2006. Källa Socialstyrelsen.

En av orsakerna till den genom åren ökande läkemedelsanvändningen hos äldre är introduktionen av nya läkemedel (t ex ACE-hämmare och antidepressiva av SSRI-typ) och nya behandlingsprinciper (t ex behandling med betareceptorblockerare vid hjärtsvikt). Detta innebär större möjligheter att behandla åldrandets sjukdomar och besvär, men medför samtidigt en betydande risk för läkemedelsproblem, såsom biverkningar och att läkemedel ska påverka varandra (interaktioner). Andra tänkbara orsaker till den idag ofta omfattande läkemedelsanvändningen hos äldre kan ha sin grund i brister av olika slag, vad gäller t ex samordning mellan vårdgivare, och uppföljning/omprövning av läkemedelsbehandling [1]. Störst är förbrukningen bland dem som pga ålder och sjukdom också är mest känsliga för läkemedel [1]. Äldre i särskilt boende, liksom multisjuka äldre i ordinärt boende, använder idag i genomsnitt tio preparat per person (kontinuerligt eller vid behov) [2–6].

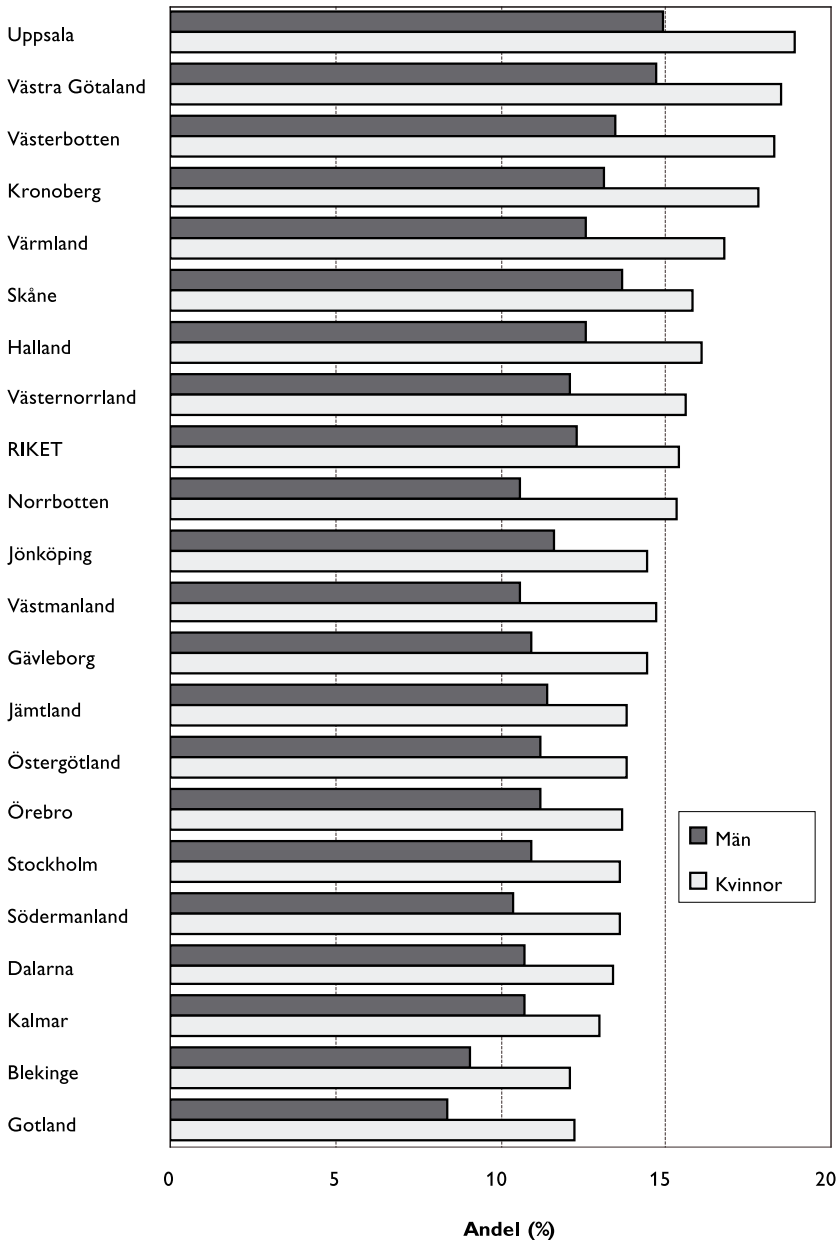
## Regionala variationer

Nedan visas några resultat från en studie av äldres läkemedelsanvändning, baserade på data från läkemedelsregistret. Materialet omfattade 738 185 individer, 75 år och äldre, som var registrerade i läkemedelsregistret under perioden oktober t o m december 2006. Denna undersökning, ur vilken några uppgifter redovisades i rapporten ”Öppna jämförelser av hälso- och sjukvårdens kvalitet och effektivitet” [7], presenterar resultat baserade på *individens* läkemedelsanvändning. Tidigare – före införandet av det individbaserade läkemedelsregistret juli 2005 – har liknande undersökningar endast kunnat visa resultat i form av medelvärden för läkemedelskostnader eller förskrivna dygnsdoser.

Det genomsnittliga antalet läkemedel (för kontinuerligt och vid behovsbruk), varierade i ringa grad mellan landstingen (5,0–5,8). Däremot sågs tämligen stora skillnader mellan olika landsting vad gällde andelen äldre som samtidigt använde tio eller fler läkemedel (12,1–18,9 procent för kvinnor och 8,4–14,9 procent för män) (Figur 1.2.3), liksom samtidig behandling med tre eller fler psykofarmaka (4,2–8,1 procent för kvinnor och 2,8–5,1 procent för män) (Figur 1.2.4). Resultaten visar också på en mer omfattande läkemedelsanvändning hos kvinnorna, i synnerhet när det gällde psykofarmaka.

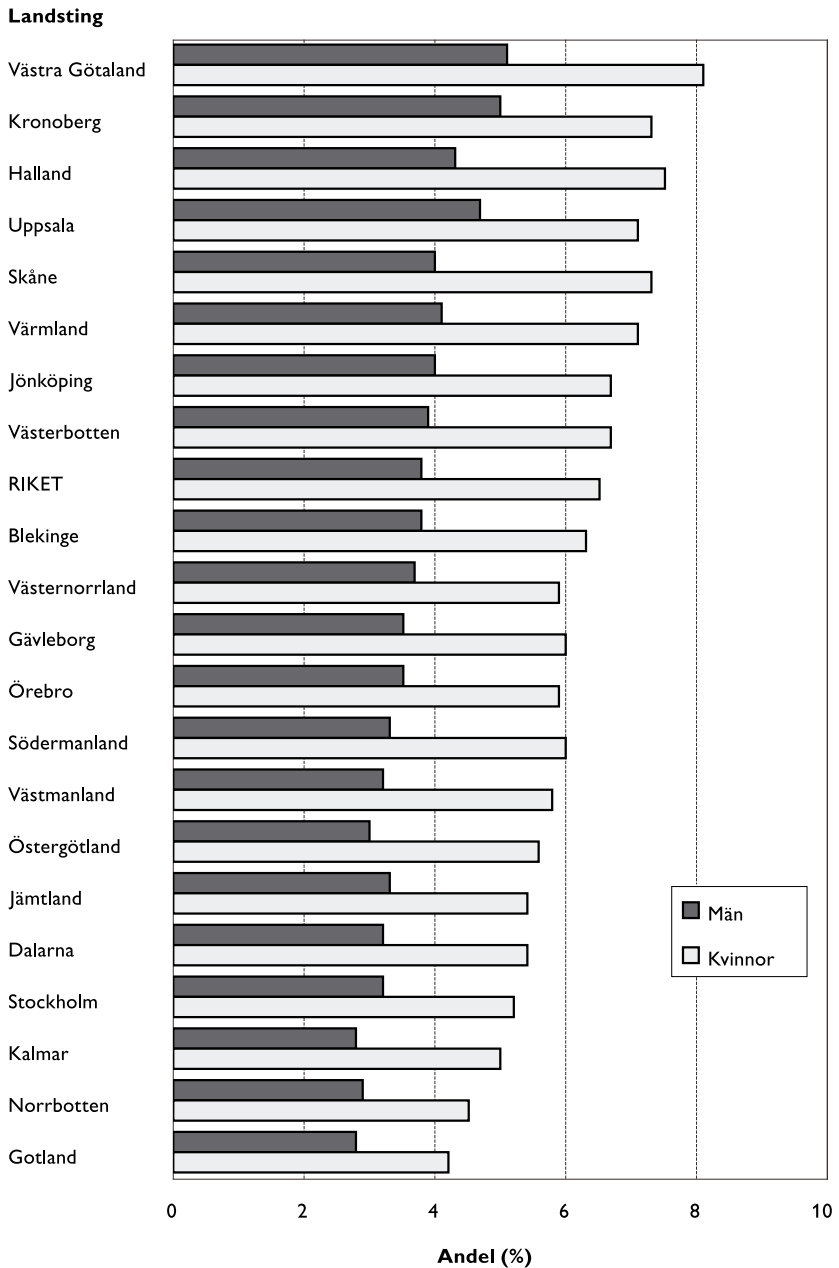
Resultaten från undersökningen bekräftar den ökning av äldres läkemedelsanvändning och den höga förekomst av indikatorer på bristande kvalitet, som konstaterats i andra studier [2–6,8]. Samtidigt sågs tecken på en förbättring av vissa kvalitetsaspekter. Användningen av långverkande bensodiazepiner (en äldre typ av lugnande medel och sömnmedel som bl a kan ge dagtrötthet) hade t ex minskat kraftigt från 24 procent i slutet av 1980-talet [9] och 14 procent i slutet av 1990-talet [8] till 4,8 procent idag (opublicerade data, läkemedelsregistret, 2006).

### Landsting



**Figur 1.2.3** Länsvis jämförelse av användning av tio eller fler läkemedel (kontinuerligt eller vid behov), uppdelat på kvinnor och män, hos personer 75 år och äldre, 2006. Data från läkemedelsregistret.





**Figur 1.2.4** Länsvis jämförelse av användning av tre eller fler psykofarmaka (kontinuerligt eller vid behov), uppdelat på kvinnor och män, hos personer 75 år och äldre, 2006. Data från läkemedelsregistret.

## Läkemedel till multisjuka äldre

En viktig och växande grupp är de multisjuka äldre, som pga flera sjukdomar och symtom har en omfattande läkemedelsanvändning [2,5,6]. Omkring 4 procent av dem som är 75 år och äldre har beräknats vara multisjuka [6].

Nedan redovisas några resultat från en studie av läkemedelsanvändningen hos äldre i Sverige, med fokus på multisjuka äldre [10]. Undersökningen omfattade de 732 230 personer, 75 år och äldre, som var registrerade i läkemedelsregistret under perioden oktober–december 2005. Tidpunkten för mätning av läkemedelsanvändningen var 31 december 2005. Information om slutenvårdstillfällen och diagnoser erhöles från patientregistret under perioden januari–december 2005.

**Tabell 1.2.1** De 15 vanligaste läkemedelsgrupperna och deras användning hos multisjuka och övriga individer, 75 år och äldre i Sverige. Källa Socialstyrelsen.

ATC	Läkemedelsgrupp	Användning (%)	
		Multisjuka	Övriga
B01A	Blodförtunnande medel	56,7	42,7
C07A	Beta-receptorblockerande medel	44,5	34,4
C03C	Loop-diuretika	48,1	23,4
N05C	Sömnmedel	36,8	21,9
N02B	Lätta smärtstillande medel	38,7	17,7
C10A	Blodfetsänkande medel	18,7	16,6
B03B	Medel vid megaloblastanemier	23,5	15,7
N06A	Antidepressiva medel	25,6	14,5
C09A	ACE-hämmare	20,7	14,0
C08C	Kalciumantagonister, kärlelektiva	12,8	14,4
A02B	Medel vid magsår och matstrupskatarr	29,7	13,1
A06A	Laxermedel	25,1	11,9
C01D	Nitrater	22,7	10,7
A12A	Kalcium	15,8	10,3
N02A	Opioider	24,1	9,0

Antalet multisjuka äldre (personer över 75 år, som under den senaste tolv månadersperioden varit inlagda på sjukhus minst tre gånger med tre eller fler diagnoser, i tre eller fler diagnosgrupper) var i detta material 45 500 vilket utgör 6,2 procent av samtliga studerade individer. De hade i genomsnitt 8,7 läkemedel per person, jämfört med 5,2 hos övriga äldre. Tabell 1.2.1 redovisar de 15 vanligaste läkemedelsgrupperna och deras användning hos multisjuka och övriga äldre. För samtliga läkemedelsgrupper utom kalciumantagonister (en typ av läkemedel som används mot bl a högt blodtryck) var användningen mer omfattande hos multisjuka äldre. Den största skillnaden observerades för opioider (morfinbesläktade smärtstillande medel, t ex Dexofen<sup>®</sup>, Citodon<sup>®</sup> och tramadol), medel vid magsår och matstrupskatarr (t ex omeprazol och Lanzo<sup>®</sup>) samt lätta smärtstillande medel (t ex Alvedon<sup>®</sup> och Panodil<sup>®</sup>).

**Tabell 1.2.2** Förekomsten av ett urval av Socialstyrelsens kvalitetsindikatorer hos multisjuka och övriga individer, 75 år och äldre i Sverige. Källa Socialstyrelsen.

Kvalitetsindikator	Förekomst (%)	
	Multisjuka	Övriga
Antikolinerga medel	10,6	6,4
Långverkande bensodiazepiner	7,5	5,2
Tre eller fler psykofarmaka	12,5	5,3
Interaktion, klass C	37,8	21,2
Interaktion, klass D	9,2	4,2

Tabell 1.2.2 visar förekomsten av några av Socialstyrelsens kvalitetsindikatorer för äldres läkemedelsanvändning i denna undersökning [10,11]. Genomgående sågs en betydligt högre förekomst, som tecken på större brister i läkemedelsanvändningens kvalitet, hos multisjuka äldre. Skillnaden var mest påtaglig för användningen av tre eller fler psykofarmaka och förekomsten av preparatkombinationer som kan medföra läkemedelsinteraktioner av klinisk betydelse (C- och D-interaktioner [12]).

## Referenser

1. Fastbom J. Äldres läkemedel. Medicinskt programarbete (MPA). Forum för kunskap och gemensam utveckling. Stockholms läns landsting; 2005. Fokusrapport 2005.
2. Gurner U. Dirigent saknas! Stiftelsen Stockholms läns Äldrecentrum; 2001. Rapport 2001:6.
3. Kragh A. Två av tre på äldreboenden behandlas med minst tio läkemedel. Kartläggning av läkemedelsförskrivningen i nordöstra Skåne. Läkartidningen 2004; 101:994-9.
4. KÄLLA-projektet. En tillämpning av kvalitetsindikatorer för analys av läkemedelsanvändningen hos äldre med dos-expedition på kommunala äldreboenden i ett svenskt län. Socialstyrelsen; 2004.
5. Gurner U, Fastbom J. Vi har inte tid – Ring akuten! Stiftelsen Stockholms läns Äldrecentrum; 2004. Rapport 2004:1.
6. Gurner U, Fastbom J, Hagman L, Shah-Shahid Z. Styckevis och delat. Hur fungerar informationsöverföring och läkemedelshandling för utskrivningsklara multisjuka i Enskede-Årsta, Norrtälje och Huddinge. Stiftelsen Stockholms läns Äldrecentrum, Landstingsrevisorerna, Stockholms läns landsting; 2006.
7. Öppna jämförelser av hälso- och sjukvårdens kvalitet och effektivitet. Socialstyrelsen; 2006.
8. Kvaliteten på läkemedelsanvändningen hos äldre. Socialstyrelsen följer upp och utvärderar. Socialstyrelsen; 2001. Rapport 2000:8.
9. Giron M, Claesson C, Thorslund M, Oke T, Winblad B, Fastbom J. Drug use patterns in a very elderly population. A seven-year review. Clin Drug Inv 1999; 17:389-98.
10. Vård och omsorg om äldre – Lägesrapport 2006. Socialstyrelsen 2007-131-12.
11. Indikatorer för utvärdering av kvaliteten i äldres läkemedelsterapi. Socialstyrelsens förslag. Socialstyrelsen; 2003.
12. [www.fass.se](http://www.fass.se).

## 1.3 Brister i ordinationsföljsamhet hos äldre

### Patientens medverkan

#### Bakgrund

Läkemedelsbehandling av äldre sker ofta mot bakgrund av det faktum att den äldre patienten uppvisar en komplex sjukdomsbild där mer än en sjukdom behandlas samtidigt. Man brukar här tala om så kallad "polyfarmaci". Ibland används detta endast som en beteckning för att patienten har "många läkemedel" medan det i andra sammanhang även avser "för många" läkemedel. Oavsett definition är "polyfarmaci" en riskfaktor för bristande följsamhet.

Grundförutsättningen för en adekvat läkemedelsbehandling är att den är kliniskt motiverad med avseende på behandlingsmål för sjukdom(-ar) och/eller för att motverka besvärande symtom samt att det finns en samsyn mellan patient och läkare och att patienten ser sig som delaktig i behandlingen. Läkemedelsbehandlingar kan dock medföra problem både för patienten själv, men även för anhöriga och vårdgivare. Problemen kan vara relaterade till patientens svårigheter att ta läkemedel i rätt mängd, i rätt tid och under rätta förutsättningar [1]. Mest uppmärksamhet har riktats mot att patienter inte följer föreskrivna ordinationer när man saknar stöd av olika hanteringssystem eller andra personer. Ett skäl för observerade brister kan vara att förskrivaren och vårdgivaren inte förmedlar eller känner till strategier som kan underlätta för patienten eller att det saknas stöd till anhöriga som är engagerade i patientens läkemedelsanvändning [2,3]. Ett tredje problem vid läkemedelsbehandling, är att ordinationer kan vara direkt olämpliga eller felaktiga, vilket kan leda till minskad tilltro till ordinationen eller biverkningar som gör att man slutar ta läkemedlet.

En läkemedelsbehandling kan också ha skilda syften och uppfattas olika av förskrivare och patient. Parterna kan fästa olika vikt vid sådana faktorer som minskad risk för död, allvarligare eller ytterligare sjuklighet, bibehållen fysisk eller kognitiv förmåga eller i värderingen av den hälso-relaterade livskvaliteten.

Läkemedelsbehandling av äldre innebär också en särskild utmaning som sammanhänger med minskad biologisk reservkapacitet att bemästra flera sjukdomar samtidigt vilket försvårar diagnostik och behandling. Att ompröva och prioritera mellan behandlingsalternativ, bedöma risken för interaktioner och att utvärdera pågående behandlingar är viktiga områden. Det finns således en mängd faktorer som tillsammans kan försvåra en adekvat läkemedelsbehandling av äldre.

Trots ett välmotiverat syfte för en läkemedelsbehandling kan man inte alltid utgå ifrån att patienten följer behandlingsrekommendationerna. Det finns en rad problem som kan ge bristande följsamhet. Att ta läkemedel enligt ordination uppfattas kanske som en relativt okomplicerad handling trots en medvetenhet om att många i praktiken faktiskt inte följer ordinationer. Anledningen till en bristande följsamhet kan vara alltifrån svårigheter att "hämta ut" läkemedel till en skiftande benägenhet eller förmåga som gör att en patient inte tar sitt läkemedel på föreskrivet sätt. Nedan beskrivs några av förutsättningarna för god följsamhet hos äldre patienter som själva bedöms kunna sköta sin läkemedelsbehandling.

## **Följsamhet till läkemedelsbehandling**

I läkemedelsbehandling används ofta termen följsamhet för att beskriva grad av överensstämmelse mellan ordination och faktisk läkemedelsanvändning. Med bristande följsamhet avses således diskrepansen mellan ordination och hur en patient i praktiken tar sina läkemedel.

Äldre bedöms generellt ha en högre risk för att utveckla problem med följsamheten till en läkemedelsbehandling. Äldres läkemedelsregimer är ofta komplexa och långvariga. Utöver detta tillkommer problem som hänger samman med att den åldrande patienten kan ha nedsatt syn, minnesproblem eller andra svårigheter som direkt påverkar förutsättningarna att följa en läkemedelsbehandling.

De flesta studierna av äldres läkemedelsanvändning är inriktade på effekterna av specifika läkemedel. Förutsättningarna är dock i praktiken ofta annorlunda för äldre då följsamheten kan variera mellan olika

läkemedel. En patient som visar hög följsamhet till ett visst läkemedel kan av olika skäl låta bli att ta ett annat läkemedel. Relativt få studier tar således i beaktande den komplexa bakgrund som ofta föreligger vid diagnostik och behandling av äldre patienter. Metoder för att förbättra följsamheten omfattar främst kognitivt välfungerande personer och/eller personer som bor kvar i sin vanliga hemmiljö. En värdering av de kliniska implikationerna av genomförda interventionsstudier måste även beakta de samlade effekterna av naturliga åldrandeförändringar och en med stigande ålder ofta alltmer komplex sjukdomsbild. På populationsnivån sker dessutom en gradvis selektion pga mortalitet, institutionalisering och sjukhusinläggning vilket gör det svårt att värdera de långsiktiga effekterna av interventioner ämnade att förbättra följsamheten.

### **Att värdera följsamhet och identifiera typ av följsamhetsproblem**

I den vetenskapliga litteraturen finns några centrala begrepp för att värdera följsamhet till läkemedelsbehandling. De mest förekommande engelska termerna är ”compliance” (tillmötesgående, samtycke, uppfyllelse), ”adherence” (fasthållande, trohet) samt ”concordance” (samstämmighet). Det vanligaste begreppet har länge varit ”compliance” som dock kommit att kritiserats för att det ger uttryck för en underordnad roll för patienten, i förhållande till förskrivaren. Av detta skäl har man under senare tid alltmer kommit att använda ”adherence” eller ”concordance”, som båda är neutrala i förhållande till förskrivare och patient.

I den granskning av den vetenskapliga litteraturen som gjorts här med avseende på resultat och erfarenheter från äldre patienters följsamhet eller benägenhet att följa en ordination har samtliga begrepp inkluderats i litteratursökningen. Den sökterm som visar sig ge mest underlag var som förväntat ”compliance”. En vanlig definition av följsamhet är att man med detta avser:

*”i vilken grad en persons beteende (då det gäller att använda läkemedel, följa diétråd eller att ändra livsstil) överensstämmer med ordinationen från läkare, sjuksköterska, dietist, eller annan professionell yrkeskategori” [4].*

Definitionen antyder att ansvaret för att följa en behandling ligger hos individen. Även om det individuella ansvaret ofta är den naturliga utgångspunkten så finns det i praktiken erfarenhet och en medvetenhet om att god följsamhet kan försvåras av en rad förhållanden som gör att ansvaret måste delas mellan förskrivare – patient, anhöriga och familj – vårdpersonal – det läkemedelsadministrativa systemet med avseende på tillgänglighet, förpackningar m m. Patientens egna kunskaper och attityder till hälsa och sjukdom i allmänhet och uppfattningar om möjligheterna att påverka det aktuella hälsotillståndet med läkemedel i synnerhet måste också beaktas liksom den faktiska sensoriska, motoriska och kognitiva förmågan att kunna ta läkemedel. Bristande följsamhet kan således ha en komplex bakgrund. God följsamhet är krävande och ibland en alltför krävande handling för den enskilde, särskilt för den äldre multisykiska patienten.

Följsamhet brukar i litteraturen definieras som den andel (procent) av patienterna som använder sina läkemedel enligt ordination. Om 80–90 procent tar sina läkemedel enligt ordination brukar man anse att följsamheten är tillfredsställande. Följsamhet måste dock i grunden ses som en utmaning för all behandling och aktualiserar därmed de unika förutsättningar som finns vid varje enskild läkemedelsbehandling.

Att mäta den faktiska graden av följsamhet möter en rad metodproblem. Man kan här göra en distinktion mellan så kallade direkta och indirekta metoder. Direkta metoder är t ex mätning av läkemedelsnivåer i blod eller urin. Indirekta metoder är t ex patientintervjuer, kontroll av receptuttag, räkning av återstående mängd tabletter eller elektronisk registrering av att läkemedelsförpackningen öppnats [5–7]. De båda metoderna kan visa på stora skillnader och har sina respektive för- och nackdelar. Felmarginalen är betydande och en kombination av de båda typmetoderna har därför rekommenderats [4,5,7]. Detta har dock mer sällan varit ekonomiskt försvarbart eller praktiskt genomförbart i gjorda undersökningar.

En omständighet som ytterligare försvårar möjligheterna att få en korrekt bild av följsamheten är att äldre ofta är ordinerade mer än ett läkemedel, vilket gör att följsamheten kan variera mellan ordinerade



läkemedel [8]. En ytterligare aspekt är att följsamheten kan förändras över tid. Den kan också vara lägre vid behandling av kroniska tillstånd jämfört med akuta behandlingar. Vidare ses sämre följsamhet till förebyggande läkemedel än vid lindrande och botande läkemedel. Om effekterna av en viss behandling eller att avbryta denna behandling upplevs som marginella minskar incitamenten hos patienter att uppehålla en god följsamhet [9].

Bristande följsamhet kan vara såväl omedveten eller oavsiktlig likväl som avsiktlig och medveten. Den förra typen kan vara relaterad till sviktande minnesförmåga eller andra kognitiva problem som även påverkar förmågan att klara sig själv och det dagliga livets krav även i andra sammanhang. Den kan även orsakas av en alltför komplex kognitiv belastning och bristande förmåga och/eller stöd för att upprätta rutiner som underlättar möjligheterna att följa ordination. I sådana fall har man sökt förbättra följsamheten exempelvis genom doseringshjälpmedel eller minskat antal doser/dag. Den avsiktliga och medvetna icke-följsamheten är däremot uttryck för ett aktivt beslut hos patienten att inte ta medicinen eller att ta annan dos än vad som ordinerats. Mycket tyder på att medveten icke-följsamhet är vanlig och av stor betydelse för terapieresultatet. För vissa läkemedel, såsom sömnmedel, som inte bör tas på regelbunden basis även om detta kan vara enligt ordination, kan det även förekomma så kallad ”klok icke-följsamhet”.

Med hjälp av en rad olika metoder har man försökt minska den oavsiktligt bristande följsamheten. För att göra detta måste man dock kunna identifiera patienter som har eller kan få svårigheter med att följa en viss behandling (riskindivider eller riskgrupper). I forskningsprojekt har detta gjorts genom att man exempelvis räknat tabletter vid oannonserade hembesök eller genom att mäta halten läkemedel i blodet via provtagning [4,7,9,10]. I klinisk rutin är man dock genomgående hänvisad till den information man får genom självrapportering, begäran om förnyelse av recept eller uppföljningar i samband med återbesök.

## Äldres följsamhet till läkemedelsbehandling – särskilda problem

Problem pga bristande följsamhet till läkemedelsbehandling förekommer i alla åldrar. Vid behandling för högt blodtryck finns en omfattande dokumentation som visar att många avslutar sin behandling helt och av dem som fortsätter att komma på återbesök så tar ungefär endast två tredjedelar sina läkemedel enligt ordination [11–16]. Anledningarna till bristande följsamhet kan även vara åldersrelaterade och då påverkas av en rad faktorer som exempelvis försämrade sensorisk, motorisk och kognitiv förmåga. Följsamheten påverkas även av administrativa och ekonomiska faktorer. Patienter kan t ex ha svårigheter med att själva hämta ut ordinerade läkemedel. Om ett ombud hämtar ut får patienten inte del av den information som ges om läkemedlet och hur det ska användas. Den personliga ekonomiska situationen kanske inte heller tillåter utgifter för läkemedel trots eventuellt högkostnadsskydd.

Problem med bristande följsamhet till läkemedelsbehandling är särskilt utbrett hos den äldre befolkningen. Framför allt har man sett att detta gäller för ensamboende och för de som visar problem med förvirring och glömska, nedsatt syn och mobilitet [17–20]. Följsamhet kräver både att patienten har förmåga och vilja att ta läkemedel samt förstår instruktionerna som följer med en viss ordination. Anledningar till att patienter inte följer en ordinerad behandling har bl a tillskrivits sådana faktorer som begränsad påverkan eller effekt på dagliga livets funktion, missförstånd gällande instruktioner, en alltför komplicerad behandlingsregim samt kognitiva problem [21]. Människors attityder till läkemedelsbehandling i allmänhet påverkar också följsamheten. En individs inställning till hälsovård och eventuella behov av att själv avgöra vilken behandling som behövs kan förklara hur beslut gällande följsamhet fattas [22].

Åldersfysiologiska förändringar och sjukdomar kan påverka äldre personers reaktioner på läkemedel, och ge upphov till biverkningar som kan påverka både den äldres vilja och möjligheter att följa en läkemedelsbehandling.

I SBU-rapporten om evidensbaserad äldrevård lyfter man bl a fram följande frågeställning: *Hur påverkas "compliance" av patientens och vårdgivarens kunskaper och attityder till läkemedelsbehandling?* [23]. Frågan är särskilt relevant för de interventionsinsatser som ofta identifierat bristande kunskap, attityder till läkemedel i allmänhet och till egenbehandling i synnerhet som centrala komponenter för den beteendeförändring som man önskar se i form av förbättrad följsamhet.

### **Kunskaper och kognitiv förmåga**

Med stigande ålder ökar risken för sjukdomar och bristtillstånd som kan ge störningar i centrala nervsystemets funktion och därmed påverka individens kognitiva och funktionella förmåga i vardagslivet. Den sjukdomsgrupp som definierar den enskilt största riskgruppen för kognitiv funktionsnedsättning i ett folkhälsoperspektiv utgörs av demenssjukdomarna [24]. En försämrad minnes- och problemlösningsförmåga ger individen minskad autonomi och ökar beroendet av olika stödsatser. Vissa läkemedel kan även ha en mer direkt kognitiv effekt. Många läkemedel har exempelvis antikolinerga effekter som kan ge ytterligare försämring av minnesförmåga [25].

Utgångspunkten för de flesta studier av följsamhet är att patienten bedöms ha tillräcklig kognitiv förmåga för att själva klara sin läkemedelsbehandling. Den genomsnittliga följsamheten kan dock vara densamma för kognitivt intakta individer och för personer i tidig fas av Alzheimers sjukdom. I en studie visade man att följsamheten (mätt med tableträkning) i båda grupperna var i genomsnitt 84 procent. Däremot varierade graden av följsamhet mellan 17–100 procent i demensgruppen och mellan 38–100 procent bland de icke-dementa [26]. Även om kognitiva förmågor generellt försämras med stigande ålder så har detta i sig inte nödvändigtvis några påtagliga effekter på den fysiska funktionsförmågan och de vardagliga rutiner som definierar denna förmåga. Om den kognitiva förmågan börjar svikta ingriper ofta anhöriga spontant med sådan hjälp som gör att följsamhet kan upprätthållas. Detta förutsätter emellertid att det finns anhöriga som har en lyhördhet för dessa problem. Ensamboende äldre som saknar sådant informellt nätverk är därför en riskgrupp.

Kunskap är en kognitiv aspekt som ofta framhålls som en förutsättning för god följsamhet. Flera interventioner har följaktligen tagit sin utgångspunkt i att öka patientens kunskaper om sina läkemedel, genom olika utbildningsinsatser. Ett första steg i en medveten kunskapsöverföring mellan förskrivande läkare och patient är det samtal där parterna har möjlighet att diskutera och värdera skäl för en viss läkemedelsbehandling. Läkaren värderar terapeutiska effekter som ökad överlevnad, prevention eller symtomlindring, medan patienten kanske har helt andra värderingar av dessa behandlingsmål. Problem och biverkningar, kostnader och relativ nytta eller sannolikheten för att uppnå önskad behandlingseffekt kan värderas annorlunda av patienten. Faktorer som dessa har gjort att man i ökad utsträckning kommit att uppmärksamma betydelsen av att göra patienten delaktig i den beslutsprocess som föregår en eventuell ordination. Ett delat beslutsfattande framhålls därför som en god princip för att öka följsamheten till läkemedelsbehandling [27]. Även om många föredrar att överlämna slutgiltiga beslut om behandling till experten så har studier visat att patienter önskar vara delaktiga i detta beslutsfattande och att man får möjlighet att redovisa sina egna bevekelsegrunder, eventuella invändningar och funderingar kring en viss behandling [28]. Få studier har dock genomförts som visar i vilken utsträckning som en sådan här kommunikationsprocess faktiskt etableras och om den i praktiken leder till ökad följsamhet [29]. Ett i detta sammanhang intressant paradigmskifte är förslaget "From compliance to concordance: Achieving shared goals in medicine taking" som presenterades 1997 av "The Royal Pharmaceutical Society of Great Britain" och som bygger på grundidén att patienten måste vara delaktig i beslutsfattandet om sin läkemedelsbehandling [30].

### **Attityder och egenkontroll**

Patientens egna uppfattningar om sitt hälsotillstånd/sjuklighet, nyttan med förskrivna läkemedel och uppfattning om den egna förmågan att följa ordination är faktorer som inte rutinmässigt beaktas vid utskrivning av läkemedel. Trots att sådana attitydfaktorer, vilka kan påverka individens känsla av egenkontroll över hälsan antas ha stor betydelse, har dessa faktorer sällan beaktats i följsamhetsstudier. Om en patient "tror" att en viss medicinering har betydelse för att upprätthålla hälsa eller för behandling av en sjukdom ökar benägenheten att ta läkemedlet

i fråga [31]. Förutom egenkontroll kan även tillit till andra ha betydelse för benägenheten att följa en läkemedelsordination. Man har även visat att följsamheten är bättre bland patienter som visar en allmänt högre tilltro till andra och som därigenom i allmänhet fäster större betydelse till råd från läkare, anhöriga och vänner [32]. Graden av tillit till läkarens expertis och tilltron till föreslagna behandlingsrekommendationer ökar benägenheten att följa en ordination även om patienten informeras om de biverkningar som kan uppträda [33].

Det förekommer en rad begrepp i litteraturen som på ett eller annat sätt fokuserar mot psykologiska dimensioner av känslan av egenkontroll. Den egna uppfattningen eller tilltron till att man själv klarar av olika saker ("self-efficacy") innefattar i detta sammanhang även föreställningar om den egna förmågan "att komma ihåg" att ta läkemedel enligt ordination, uppfattningar om egen förmåga att kommunicera och samarbeta med sjukvårdspersonal, samt föreställningar och tilltro till nyttan av förskrivna läkemedel [34].

## **Metoder för att genom ökad kunskap och förändrade attityder öka följsamhet**

Det finns flera översiktsartiklar där man försökt identifiera faktorer som underlättar eller försvårar god följsamhet vid läkemedelsbehandling [19,35–39]. Det finns även systematiska litteraturöversikter som värderat effekterna av RCT-interventioner inriktade mot förbättrad följsamhet bland äldre [37–39]. Sammanfattningsvis visar dessa översikter att många studier är av metodologiskt tveksam kvalitet. De mer formella utbildningsinsatser som prövats i olika interventionsstudier med syfte att säkerställa god följsamhet har ofta haft olika målgrupper, använt skilda metoder för påverkan, olika undersökningsdesign för uppföljning och metoder för att bedöma följsamhet vilket gör att en jämförelse dem emellan avsevärt försvåras. I de fall där studierna visar statistiskt signifikanta effekter av en intervention så är den kliniska signifikansen ofta mer tveksam eller endast marginell. Översiktsstudierna visar att vissa hjälpmedel kan förbättra följsamheten, men att den genomsnittliga effekten oftast är mycket låg. Förenklade läkemedelsregimer, liksom utbildnings- och rådgivningsinsatser, har prövats liksom påminnelser

via telefon eller med post. Någon specifik interventionsmetod som på ett avgörande sätt minskar problemen har inte identifierats. Det finns inte heller övertygande stöd för att icke-följsamhet alltid är fel och att den leder till minskad överlevnad och livskvalitet. Mycket talar för att personer som visar god följsamhet har bättre hälsoutfall än övriga. Även om man inte kunnat visa att detta har ett kausalt samband med följsam läkemedelsanvändning. Man finner snarare att personer som är mer följsamma också uppvisar ett allmänt bättre hälsomedvetande [35].

## Vårdgivarens roll

Det finns en rad olika faktorer som kan sammankopplas, och som i viss mån har studerats, med brister i äldres läkemedelsbehandling. Nedan tas några av dem upp.

Patienten har flera vårdgivare som inte kommunicerar sinsemellan. Dels kan patienten ha flera läkare som är ovetande om de andres ordinationer, dels kan överföringen av information om patientens läkemedelsbehandling mellan olika vårdformer vara ofullständig, exempelvis till öppenvården efter utskrivning från sjukhus. Detta kan leda till dubbelanvändning av läkemedel eller att preparat kombineras på ett olämpligt sätt, men också till att man inte utvärderar effekten av en läkemedelsbehandling.

Patienten har svårt att se sig själv som medansvarig i sin behandling och läkare har svårt att få tillräckligt med tid för patientkontakt. Vid ett läkarbesök behövs gott om tid för att informera och diskutera de preparat som ordineras. Tid krävs för att förebygga missförstånd, men också för att diskutera pågående behandling och diskutera hur patienten följer ordinationerna.

Underbemanning vid äldreboenden kan medföra att vårdbiträden, undersköterskor och sjuksköterskor inte har tid att ge den omvårdnad de boende behöver. Följden kan bli att de mest oroliga och ”stökiga” patienterna behandlas med psykofarmaka. I några studier har man kunnat visa en mer omfattande användning av psykofarmaka – främst neuroleptika och lugnande medel – på amerikanska sjukhem eller äldreboende med låg bemanning [40,41].

## Referenser

1. Malone DC, Carter BL, Billups SJ, Valuck RJ, Barnette DJ, Sintek CD, et al. Can clinical pharmacists affect SF-36 scores in veterans at high risk for medication-related problems? *Med Care* 2001; 39:113-22.
2. Morrow D, Leirer V, Sheikh J. Adherence and medication instructions. Review and recommendations. *J Am Geriatr Soc* 1988;36:1147-60.
3. Murray MD, Morrow DG, Weiner M, Clark DO, Tu W, Deer MM, et al. A conceptual framework to study medication adherence in older adults. *Am J Geriatr Pharmacotherapy* 2004;2:36-43.
4. Haynes R. Strategies to improve compliance with referrals, appointments, and prescribed medical regimens. In: Compliance in health care. Edited by Haynes RB, Taylor DW, Sackett DL. Baltimore: Johns Hopkins University Press; 1979. p 121.
5. Grymonpre RE, Didur CD, Montgomery PR, Sitar DS. Pill count, self-report, and pharmacy claims data to measure medication adherence in the elderly. *Ann Pharmacother* 1998;32:749-54.
6. Kruse W, Koch-Gwinner P, Nikolaus T, Oster P, Schlierf G, Weber E. Measurement of drug compliance by continuous electronic monitoring: a pilot study in elderly patients discharged from hospital. *J Am Geriatr Soc* 1992;40:1151-5.
7. Sackett D, Snow J. The magnitude and measurement of compliance. In: Compliance in health care. Edited by Haynes RB, Taylor DW, Sackett DL. Baltimore: Johns Hopkins University Press; 1979. p 11.
8. Ulfvarson J, Bardage C, Wredling RA, von Bahr C, Adami J. Adherence to drug treatment in association with how the patient perceives care and information on drugs. *J Clin Nurs* 2007;16:141-8.
9. Haynes RB, Sackett DL, Gibson ES, Taylor DW, Hackett BC, Roberts RS, Johnson AL. Improvement of medication compliance in uncontrolled hypertension. *Lancet* 1976;1:1265-8.
10. Sackett D, Haynes R, Gibson E, Hackett B, Taylor D, Roberts R, Johnson A. Randomized clinical trial of strategies for improving medication compliance in primary hypertension. *Lancet* 1975;1:1205.
11. Cline CM, Bjorck-Linne AK, Israelsson BY, Willenheimer RB, Erhardt LR. Non-compliance and knowledge of prescribed medication in elderly patients with heart failure. *Eur J Heart Fail* 1999;1:145-9.
12. Figar S, Waisman G, De Quiros FG, Galarza C, Marchetti M, Loria GR, et al. Narrowing the gap in hypertension: effectiveness of a complex antihypertensive program in the elderly. *Dis Manag* 2004;7:235-43.
13. Johnson MJ, Williams M, Marshall ES. Adherent and nonadherent medication-taking in elderly hypertensive patients. *Clin Nurs Res* 1999;8:318-35.
14. Oelzner S, Brandstadt A, Hoffmann A. Correlations between subjective compliance, objective compliance, and factors determining compliance in geriatric hypertensive patients treated with triamterene and hydrochlorothiazide. *Int J Clin Pharmacol Ther* 1996;34:236-42.

15. Psaty BM, Manolio TA, Smith NL, Heckbert SR, Gottdiener JS, Burke GL, et al. Time trends in high blood pressure control and the use of antihypertensive medications in older adults: the Cardiovascular Health Study. *Arch Intern Med* 2002;162:2325-32.
16. SBU. Måttligt förhöjt blodtryck. En systematisk litteraturoversikt. Stockholm: Statens beredning för medicinsk utvärdering (SBU); 2004. SBU-rapport nr 170/1+2. ISBN 91-87890-97-6 (volym 1), 91-85413-00-3 (volym 2).
17. Bradshaw S. Treating yourself. *Nurs Times* 1987;83:40-1.
18. Griffith S. A review of the factors associated with patient compliance and the taking of prescribed medicines. *Br J Gen Pract* 1990;40:114-6.
19. Krueger KP, Berger BA, Felkey B. Medication adherence and persistence: a comprehensive review. *Adv Ther* 2005; 22:313-56.
20. Ryan AA, Chambers M. Medication management and older patients: an individualized and systematic approach. *J Clin Nurs* 2000;9:732-41.
21. Col N, Fanale JE, Kronholm P. The role of medication noncompliance and adverse drug reactions in hospitalizations of the elderly. *Arch Intern Med* 1990;150: 841-5.
22. Ganther JM, Wiederholt JB, Kreling DH. Measuring patients' medical care preferences: care seeking versus self-treating. *Med Decis Making* 2001;21:133-40.
23. SBU. Evidensbaserad äldrevård. En inventering av det vetenskapliga underlaget. Stockholm: Statens beredning för medicinsk utvärdering (SBU); 2003. SBU-rapport nr 163. ISBN 91-87890-83-6.
24. Brayne C. The elephant in the room – healthy brains in later life, epidemiology and public health. *Nat Rev Neurosci* 2007; 8:233-9.
25. Abrams WB, Beers MH. Clinical pharmacology in an aging population. *Clin Pharmacol Ther* 1998;63:281-4.
26. Cotrell V, Wild K, Bader T. Medication management and adherence among cognitively impaired older adults. *J Gerontol Soc Work* 2006;47:31-46.
27. Belcher VN, Fried TR, Agostini JV, Tinetti ME. Views of older adults on patient participation in medication-related decision making. *J Gen Intern Med* 2006; 21:298-303.
28. Levinson W, Kao A, Kuby A, Thisted RA. Not all patients want to participate in decision making. A national study of public preferences. *J Gen Intern Med* 2005;20:531-5.
29. Stevenson FA, Cox K, Britten N, Dundar Y. A systematic review of the research on communication between patients and health care professionals about medicines: the consequences for concordance. *Health Expect* 2004;7: 235-45.
30. Foster P, Hudson S. From compliance to concordance: a challenge for contraceptive prescribers. *Health Care Anal* 1998;6:123-30.
31. Horne R, Weinman J. Patients' beliefs about prescribed medicines and their role in adherence to treatment in chronic phys-



- ical illness. *J Psychosom Res* 1999;47:555-67.
32. McDonald-Miszczak L, Maki SA, Gould ON. Self-reported medication adherence and health status in late adulthood: the role of beliefs. *Exp Aging Res* 2000;26:189-207.
33. Chia LR, Schlenk EA, Dunbar-Jacob J. Effect of personal and cultural beliefs on medication adherence in the elderly. *Drugs Aging* 2006;23:191-202.
34. McDonald-Miszczak L, Maris P, Fitzgibbon T, Ritchie G. A pilot study examining older adults' beliefs related to medication adherence: the BERMA survey. *J Aging Health* 2004;16:591-614.
35. Haynes RB, Yao X, Degani A, Kripalani S, Garg A, McDonald HP. Interventions to enhance medications adherence. *Cochrane Database Syst Rev* 2005;Oct 19;(4):CD000011:
36. Pesznecker BL, Patsdaughter C, Moody KA, Albert M. Medication regimens and the home care client: a challenge for health care providers. *Home Health Care Serv Q* 1990;11:9-68.
37. Higgins N, Regan C. A systematic review of the effectiveness of interventions to help older people adhere to medication regimes. *Age Ageing* 2004;33:224-9.
38. Ryan AA. Medication compliance and older people: a review of the literature. *Int J Nurs Stud* 1999;36:153-62.
39. van Eijken M, Tsang S, Wensing M, de Smet PA, Grol RP. Interventions to improve medication compliance in older patients living in the community: a systematic review of the literature. *Drugs Aging* 2003;20:229-40.
40. Shorr RI, Fought RL, Ray WA. Changes in antipsychotic drug use in nursing homes during implementation of the OBRA-87 regulations. *JAMA* 1994;271:358-62.
41. Svarstad BL, Mount JK. Nursing home resources and tranquilizer use among the institutionalized elderly. *J Am Geriatr Soc* 1991;39:869-75.



## 1.4 Farmakologiska aspekter

### Inledning

Känsligheten för läkemedel ökar med åldern och problem relaterade till läkemedelsbehandling förekommer 2–3 gånger oftare hos äldre än hos yngre [1].

Orsaken till detta är åldersförändringar i olika organsystem som leder till förändrad farmakokinetik (upptag, fördelning, nedbrytning och utsöndring av läkemedel) och farmakodynamik (förändrad effekt av läkemedel). De åldersförändringar, som anses viktigast för förändrad farmakokinetik hos äldre är njurarnas förmåga att utsöndra läkemedel. Leverns åldersförändringar förefaller ha mindre betydelse för denna problematik.

Förekomsten av uppenbar men också av subklinisk sjuklighet har ofta påverkat resultaten vid studier av åldrandet, inte minst tidigare. Vid studier av åldrandet kan man inte utgå från att åldersförändringarna sker linjärt. Det är också välkänt att det finns stora individuella variationer i hur åldrandet uttrycks.

### Farmakokinetik

#### *Absorption – upptag av läkemedel i kroppen*

Absorption av läkemedel är inte särskilt väl studerat och än mindre effekterna av åldrandet på läkemedelsabsorptionen. Det finns några enskilda läkemedel vars absorption har studerats, utan att man kunnat påvisa någon skillnad mellan unga och gamla personer. Friska äldres förmåga att producera syra i magsäcken är inte nedsatt men atrofisk gastrit anges förekomma hos cirka 25 procent av personer över 70 års ålder och hos dessa är produktionen av saltsyra låg eller obefintlig [2]. Förhöjt pH-värde i magsäcken kan påverka ett läkemedels löslighet och därmed också påverka absorptionen i mag–tarmkanalen. Vissa läkemedel absorberas bäst i sur miljö [1].

Tömningen av magsäcken sker långsammare hos äldre än hos yngre. Blodcirkulationen i mag–tarmkanalen minskar med upp till 40 procent under åldrandet [2,3].

De läkemedel som tas upp i mag–tarmkanalen genom diffusion, vilket gäller de flesta läkemedel, påverkas inte av åldrandet medan substanser som tas upp genom en aktiv upptagsmekanism, som kalcium, järn, glukos, vitamin B12, tiamin och vissa andra vitaminer, tas upp långsammare hos äldre än hos yngre [3].

Generellt är själva absorptionen från mag–tarmkanalen hos äldre svår att studera, och man talar därför om biotillgänglighet, som speglar den mängd av läkemedlet som i oförändrad form når ut till blodbanan.

### ***Distribution – fördelning i kroppen***

Förändringar i kroppssammansättningen som följer med ökande ålder kan påverka läkemedelseffekterna genom att förändra distribution, dvs fördelning av läkemedel i kroppen. Med åldern ökar mängden kroppsfett medan kroppsvattnet minskar. Kroppsvattnet minskar upp till 80-årsåldern med 10–15 procent, vilket medför en minskad distributionsvolym för vattenlösliga läkemedel. En dos av en vattenlöslig substans (t ex etanol, litium, aspirin, digoxin, teofyllin) resulterar därför i en högre koncentration av den aktuella substansen i blod hos äldre jämfört med yngre. Urindrivande medel minskar den extracellulära vävnadsvätskan ytterligare och kan därigenom förstärka den toxiska effekten av vattenlösliga läkemedel [1,3].

Kroppsfettet ökar hos män från 18 till 36 procent och hos kvinnor från 33 till 45 procent av totala kroppsvolymer [1,4]. Denna förändring resulterar i en ökad distributionsvolym för fettlösliga läkemedel. Även om fettinnehållet är större hos kvinnor än hos män livet igenom så blir den relativa ökningen i distributionsvolymen för fettlösliga läkemedel (som t ex diazepam, verapamil och amitryptilin) större hos äldre män. Om volymsdistributionen för ett läkemedel ökar så ökar också dess halveringstid proportionellt.

Muskelmassan minskar med stigande ålder med upp till cirka 50 procent hos bägge könen [4,5]. Vissa läkemedel, t ex hjärtmedicinen digoxin, binds till stor del till muskulaturen, vilket innebär att en större andel av läkemedlet är obundet hos äldre, med risk för höga serumkoncentrationer [1,3].

Många personer, framför allt över 80 års ålder, kan av olika orsaker drabbas av en kraftigt nedgång i sin kroppsvikt, liksom muskelmassa, och blir sköra (eller på engelska "frail") och får svårt att klara sig själva. Det finns då risk att man förbiser denna viktförlust, varvid lågviktiga äldre därigenom får en högre dos per kilo kroppsvikt än normalviktiga. Just denna grupp av patienter är en riskgrupp för att drabbas av läkemedelsrelaterade problem [3,5].

### ***Metabolism – nedbrytning i kroppen***

Innan läkemedel lämnar kroppen via njurarna så måste de flesta omvandlas till mer vattenlösliga nedbrytningsprodukter (metaboliter), vilket sker i levern. De viktigaste läkemedelsmetaboliserande enzymerna finns i cytokrom p450-systemet, främst isoformerna CYP3A4, som svarar för cirka 50 procent av all läkemedelsmetabolism och CYP2D6 som svarar för cirka 25 procent. Genetiska skillnader i enzymaktivitet har påvisats, vilket sannolikt bidrar mer till de ibland påtagliga interindividuella skillnaderna i läkemedelsmetabolism, jämfört med de måttliga förändringar som ses vid åldrandet. Leverns förmåga att metabolisera läkemedel påverkas ganska måttligt under åldrandet, men variationer har visats mellan olika läkemedel [1,3,6,7].

Det är enzymernas aktivitet och blodflödet som bestämmer hastigheten för läkemedelsmetabolismen i levern. Med stigande ålder sker en minskning av leverns storlek, och en cirka 40 procents reduktion av dess blodflöde [6,7]. Några strukturskillnader mellan ung och gammal levervävnad finns inte. Och standardtester som används kliniskt för att värdera leverfunktionen uppvisar heller inga förändringar med stigande ålder hos friska individer.

Vissa åldersförändringar i den enzymatiska omvandlingen av läkemedel som benämns fas I-metabolism (oxidation och reduktion) och som sker i cytokrom p450-systemet (CYP) har beskrivits, t ex för diazepam, medan ingen eller mycket små förändringar har noterats i fas II-metabolismen (konjugeringen, acetylering, sulfatering och metylering), som t ex för oxazepam. In vitro har man inte visat något samband mellan enzymaktiviteten i cytokrom p450-systemet och åldrandet. In vivo har man dock för ett antal läkemedel påvisat en reduktion av meta-

bolismen om 20–40 procent (t ex warfarin, verapamil, nifedipin, fentanyl, triazolam, amitriptylin, amiodaron), medan det för andra läkemedel inte går att påvisa någon förändring (t ex paracetamol, celecoxib, diklofenak, citalopram, risperidon) [6]. När det gäller fas II-reaktioner, visar tillgängliga studier som ovan nämnts inte på några förändringar med stigande ålder, även om antalet studier är begränsat [6].

Överlag är åldersförändringar i leverns förmåga att metabolisera läkemedel sällan kliniskt relevanta men hos enskilda patienter kan de vara betydande, och vid sjukdom, inte minst leversjukdom, blir de mer uttalade.

### ***Elimination – utsöndring***

De åldersförändringar som bedöms som viktigast för den förändrade farmakokinetiken hos äldre ses i njurarna. Från cirka 40 års ålder minskar njurens förmåga att filtrera blodet med 30–50 procent fram till 70 års ålder [8–11]. Den interindividuella variationen är dock stor.

I tidiga undersökningar av den glomerulära filtrationshastigheten (GFR), kunde man inte skilja mellan effekten av sjukdom och åldrandet i sig, utan såväl friska som sjuka äldre ingick i studiepopulationerna. En forskargrupp visade emellertid år 1976 i ”Baltimore Longitudinal Study of Ageing” (BLSA) i en tvärsnittsstudie och en longitudinell studie under en 10-årsperiod, en signifikant nedgång av kreatininclearance med stigande ålder, efter exklusion av individer med njursjukdom, högt blodtryck och hjärtsvikt [12].

Lindeman och medarbetare (år 1985) visade i samma population över en period av 23 år, att den genomsnittliga nedgången av den glomerulära filtrationen var 0,75 ml/minut/år [12]. En tredjedel av deltagarna hade dock vid 80 års ålder en helt normal njurfunktion utan att de i övrigt skilde sig från andra deltagare, och en liten grupp uppvisade t o m en förbättring av kreatininclearance. Studien visade således att det finns en betydande variation mellan olika individer och att det inte finns en ”lagbunden” försämring av njurfunktionen med stigande ålder. Senare tids undersökningar, såväl tvärsnitts- som prospektiva studier, inkluderande friska äldre, har också påvisat en mer modest nedgång i GFR,

och kunnat bekräfta att det hos en del individer synbarligen inte sker någon nedgång alls. I dessa studier har olika faktorer som påskyndar den åldersrelaterade nedgången i njurfunktionen påvisats, som ateroskleros, högt blodtryck, rökning och även högt proteinintag [12–15]. Omkring en tredjedel av personer med diabetes typ-1 och typ-2 drabbas av diabetesnefropati. Tröskeln för skador vid diabetes tycks också sänkas med stigande ålder [12,15].

Sammanfattningsvis är reduktionen av njurarnas filtrationsförmåga med stigande ålder, i frånvaro av hjärt-kärlsjukdom, måttlig [12], men det är ändå rimligt att utgå ifrån att äldre har en försämrad GFR, även om variationen kan vara stor. Det är främst effekterna av vattenlösliga läkemedel, bl a vissa antibiotika, urindrivande medel, digoxin, vissa betablockerare, litium och antiinflammatoriska läkemedel (NSAID), som påverkas, genom att en försämrad GFR leder till förlångsammad utsöndring och därmed ökad risk för ackumulering av läkemedel i kroppen med biverkningar som följd. En måttlig försämring av njurfunktionen medför dock ofta inga större kliniska problem, annat än för läkemedel med snävt terapeutiskt index [15].

### *Serumkreatinin*

Muskelmassan reduceras under åldrandet, vilket medför att serumkoncentrationen av kreatinin förblir ungefär densamma livet igenom, trots en nedsatt utsöndring via njurarna [5]. Serumkreatininvärdet går därför inte att använda för att värdera förmågan att utsöndra läkemedel, som vägledning för dosering av ett läkemedel, hos en äldre person [1]. Då mätning av GFR genom kreatininclearance kräver insamling av dygnsurin vilket ofta är förenat med felkällor, inte minst hos äldre, har man försökt hitta genvägar för att kunna värdera kreatininclearance. En ofta använd metod är att använda en formel framtagen av Cockcroft och Gault [16], som baseras på patientens ålder, kroppsvikt, serumkoncentration av kreatinin och kön.

### *Renalt plasmaflöde*

Det effektiva plasmaflödet i njurarna minskar proportionellt mer än GFR och minskningen är cirka 10 procent per decennium från medelåldern upp till 80 års ålder [10]. Mycket talar för att motståndet i njurar-

nas blodkärl är av stor betydelse. Hos äldre utan hjärt-kärlsjukdom är det påtagligt ökat, och vid hjärt-kärlsjukdom, som högt blodtryck eller hjärtsvikt, än mer ökat [17,18]. Balansen mellan kärlsammandragning och kärlvidgning i njurarna förändras under åldrandet. I många delar av kärlsystemet medför åldrandet ett försämrat svar på substanser med kärlvidgande verkan medan substanser som medför kärlsammandragning tycks få förstärkta effekter [17]. ACE-hämmare och angiotensin II-receptorblockerare (ARB) tycks kunna reducera åldersrelaterade vävnadsskador i njuren liksom i hjärtat och andra kärlområden [18], genom att öka blodflödet.

#### **Faktaruta 1.4.1** Åldersrelaterade förändringar av farmakokinetiken.

<b>Funktion</b>	<b>Förändring</b>
<b>Absorption – upptag</b>	
Absorptionshastighet i mag-tarmkanalen	Minskar
Blodflöde i mag-tarmkanalen	Minskar
Magsäckens tömning	Minskar
Tarmaktiviteten	Minskar
Andelen läkemedel som absorberas	Oförändrat
<b>Distribution – fördelning</b>	
Kroppsvikt	Minskar
Kroppsvatten (andel)	Minskar
Kroppsfett (andel)	Ökar
<b>Metabolism – nedbrytning</b>	
Leverns vikt/storlek	Minskar
Leverblodflöde	Minskar
Fas I (oxidation)	Minskar måttligt
Fas II (konjugering)	Oförändrat
<b>Eliminering – utsöndring</b>	
Njurfunktionen	Minskar
Glomerulär filtration	Minskar
Kreatininclearance	Minskar



## **Farmakodynamik**

Med åldrandet följer flera olika slags förändringar i läkemedlens effekter på organ och organsystem. De interindividuella skillnaderna är ofta betydande, vilket innebär att svaret på samma läkemedelskoncentration kan variera relativt mycket mellan olika äldre individer [7]. För de farmakodynamiska åldersförändringarna är dokumentationen mer sparsam än för de farmakokinetiska, då läkemedelsdynamiska studier allmänt är svåra att genomföra [1,3].

Farmakodynamiska reaktioner är beroende på antalet receptorer och deras affinitet till läkemedlet, olika signaltransduktionsmekanismer i cellen, det cellulära svaret, organens funktion och kroppens homeostatiska regleringsmekanismer; dvs hela den komplexa kaskaden mellan tillförsel av läkemedel och svaret på detta. Dessa förändringar är vävnadsspecifika och effekterna varierar i olika vävnader och påverkas olika av åldrandet [1,3].

### ***Beta-adrenerga receptorer***

Ett minskat svar i hjärtmuskeln på katekolaminer noteras med stigande ålder, vilket inte beror på ett minskat antal receptorer utan en minskad förmåga att aktivera ”andra budbäraren” adenylcyklas. Detta medför ett försämrat svar på beta-adrenerga substanser hos äldre, med avseende på hjärtfrekvens och slagvolym. Däremot ökar plasmanivån av noradrenalin både vid vila och efter fysisk aktivitet hos äldre, vilket uttrycker en ökad aktivitet i sympatiska nervsystemet [19].

### ***Baroreceptorreflexen***

Baroreceptorreflexen, som reglerar blodtrycket vid bl a kroppslägesförändringar, blir mindre känslig med stigande ålder. Härigenom kan äldre utveckla ortostatism med risk för blodtrycksfall, vid intag av bl a hjärt-kärl-läkemedel, medel vid Parkinsons sjukdom, vissa neuroleptika och antidepressiva medel [1,3].

Plasmareninivån och aldosteronnivån i blod och urin avtar med stigande ålder. Detta kan bidra till påverkan på blodtrycksregleringen, men också öka risken för hyperkalemi, särskilt vid behandling med NSAID, ACE-hämmare, betablockerare och kaliumsparande diuretika [20].

### ***Centrala nervsystemet***

Mellan 20 och 80 års ålder reduceras hjärnans vikt med cirka 20 procent. Parallellt minskar det cerebrala blodflödet med cirka 30 procent och syrekonsumtionen med ungefär lika mycket. Antalet neuron (nervceller) minskar också i de flesta hjärnområdena [7].

Dopamininnehållet och antalet dopamin D2-receptorer minskar i centrala nervsystemet (CNS) hos äldre, vilket medför en ökad känslighet för läkemedel med dopaminblockerande egenskaper (t ex neuroleptika), med risk för extrapyramidala symtom, bl a parkinsonism.

En reduktion av acetylkolininnehållet i hjärnan gör äldre känsligare för läkemedel med antikolinerga effekter – t ex medel mot inkontinens samt vissa lugnande läkemedel, neuroleptika och antidepressiva – med risk för kognitiva störningar och förvirring.

Fundamentalt för åldrandet är en försämring av de homeostatiska mekanismerna genom att reservkapaciteten i organen successivt minskar. Farmakologisk påverkan och förändring på fysiologiska funktioner kräver mer tid för att återgå till det ursprungliga jämviktsläget, eftersom de kompensatoriska homeostatiska mekanismerna är försvagade hos äldre. Läkemedelseffekterna kan därför inte pareras på samma sätt och reaktionerna blir starkare hos äldre än hos yngre, trots att man ofta ser en minskning av antalet receptorer och deras reaktionsbenägenhet [1,3].

**Faktaruta 1.4.2** Exempel på åldersrelaterade förändringar i farmakodynamiken.

<b>Läkemedel</b>	<b>Effektparameter</b>	<b>Förändring</b>
Diazepam	Sedering, ostadighet	Ökar
Diltiazem	Akut och kronisk antihypertensiv effekt	Ökar
Furosemid	Maximalt urindrivande effekt	Minskar
Morfin	Analgetisk effekt	Ökar
Skopolamin	Kognitiv funktion	Försämras
Verapamil	Akut antihypertensiv effekt	Ökar
Warfarin	Antikoagulans	Ökar
Propranolol	CNS-effekter	Ökar

## Referenser

1. Turnheim K. Drug therapy in the elderly. *Exp Gerontol* 2004;39:1731-8.
2. Feldman M, Cryer B, McArthur KE, Huet BA, Lee E. Effects of aging and gastritis on gastric acid and pepsin secretion in humans: a prospective study. *Gastroenterology* 1996;110:1043-52.
3. Hammerlein A, Derendorf H, Lowenthal DT. Pharmacokinetic and pharmacodynamic changes in the elderly. Clinical implications. *Clin Pharmacokinet* 1998;35:49-64.
4. Kyle UG, Genton L, Hans D, Karsegard L, Slosman DO, Pichard C. Age-related differences in fat-free mass, skeletal muscle, body cell mass and fat mass between 18 and 94 years. *Eur J Clin Nutr* 2001;55:663-72.
5. Visser M, Kritchevsky SB, Newman AB, Goodpaster BH, Tylavsky FA, Nevitt MC, Harris TB. Lower serum albumin concentration and change in muscle mass: the Health, Aging and Body Composition Study. *Am J Clin Nutr* 2005;82:531-7.
6. Le Couteur DG, McLean AJ. The aging liver. Drug clearance and an oxygen diffusion barrier hypothesis. *Clin Pharmacokinet* 1998;34:359-73.
7. McLean AJ, Le Couteur DG. Aging biology and geriatric clinical pharmacology. *Pharmacol Rev* 2004;56:163-84.
8. Emamian SA, Nielsen MB, Pedersen JF, Ytte L. Kidney dimensions at sonography: correlation with age, sex, and habitus in 665 adult volunteers. *AJR Am J Roentgenol* 1993;160:83-6.
9. Kaplan C, Pasternack B, Shah H, Gallo G. Age-related incidence of sclerotic glomeruli in human kidneys. *Am J Pathol* 1975;80:227-34.
10. Kasiske BL, Umen AJ. The influence of age, sex, race, and body habitus on kidney weight in humans. *Arch Pathol Lab Med* 1986;110:55-60.
11. Nyengaard JR, Bendtsen TF. Glomerular number and size in relation to age, kidney weight, and body surface in normal man. *Anat Rec* 1992;232:194-201.
12. Lindeman RD, Tobin J, Shock NW. Longitudinal studies on the rate of decline in renal function with age. *J Am Geriatr Soc* 1985;33:278-85.
13. Ferder LF, Inserra F, Basso N. Effects of renin-angiotensin system blockade in the aging kidney. *Exp Gerontol* 2003;38:237-44.
14. Fliser D, Franek E, Joest M, Block S, Mutschler E, Ritz E. Renal function in the elderly: impact of hypertension and cardiac function. *Kidney Int* 1997;51:1196-204.
15. Takazakura E, Sawabu N, Handa A, Takada A, Shinoda A, Takeuchi J. Intra-renal vascular changes with age and disease. *Kidney Int* 1972;2:224-30.
16. Cockcroft DW, Gault MH. Prediction of creatinine clearance from serum creatinine. *Nephron* 1976;16:31-41.
17. Jani B, Rajkumar C. Ageing and vascular ageing. *Postgrad Med J* 2006;82:357-62.

18. Thomas SE, Anderson S, Gordon KL, Oyama TT, Shankland SJ, Johnson RJ. Tubulointerstitial disease in aging: evidence for underlying peritubular capillary damage, a potential role for renal ischemia. *J Am Soc Nephrol* 1998;9: 231-42.

19. Kaye D, Esler M. Sympathetic neuronal regulation of the heart in aging and heart failure. *Cardiovasc Res* 2005;66:256-64.

20. Beck LH. The aging kidney. Defending a delicate balance of fluid and electrolytes. *Geriatrics* 2000;55:26-8, 31-2.



## 2. Metod för den systematiska litteraturgranskningen

---

### Uppdraget

Uppdraget har varit att systematiskt granska det vetenskapliga underlaget för olika metoder som används för att förbättra läkemedelsbehandlingen hos äldre. Inom ramen för projektet granskas även metodernas hälsoekonomiska och etiska aspekter. Rapporten omfattar utvärdering av metoder inom följande områden:

- Metoder för att förbättra patienternas följsamhet till läkemedelsbehandling genom insatser inriktade mot kunskap och attityder till ordinerad behandling.
- Metoder för att mäta kvalitet i äldres läkemedelsbehandling.
- Åtgärder och insatser för att förbättra kvaliteten i äldres läkemedelsbehandling.
- Metoder för att mäta och analysera biverkningar hos äldre.
- Metoder för dosdispensering till äldre.
- Hälsoekonomiska aspekter på metoderna.

Rapporten undersöker inte det vetenskapliga underlaget för effekter av läkemedelsbehandling med enskilda läkemedel.

## Metod

Rapporten baseras på en systematisk granskning av den vetenskapliga dokumentationen inom ämnesområdet. Med systematisk avses att samtliga, för frågeställningarna, relevanta vetenskapliga studier identifieras och kvalitetsgranskas med avseende på tillförlitlighet och precision. Syftet är att uppnå en objektiv kartläggning av kunskapsläget.

### Identifiering av specifika frågeställningar och ämnesspecifika inklusions- och exklusionskriterier

Initialt identifierades specifika frågeställningar inom projektets tre delområden. De specificerade frågeställningarna avgränsar patientpopulationen, typ av åtgärd eller behandling, jämförande behandling och effektmått som ska ha studerats. Vidare fastställdes de ämnesspecifika kvalitetskriterierna för inklusion som bedömdes som nödvändiga att uppfylla för att kunna besvara frågeställningen såsom studiedesign, observationstidens längd, annan samtidig behandling eller antal individer som bör ingå i studien. De olika frågeställningarna samt kvalitetskriterierna för inklusion finns redovisade inom varje kapitel.

### Systematisk litteratursökning

Sökstrategier fastställdes utifrån specificerade frågeställningar och uppställda inklusions- och exklusionskriterier. Initialt gjordes sökningar i Cochrane Database of Systematic Reviews (CDSR), Cochrane Register of Controlled Trials och NHS Database of Abstracts of Reviews of Effects (DARE) för att identifiera aktuella systematiska översikter och metaanalyser. Därefter gjordes sökningar i Medline och andra databaser, om så ansågs befogat. Studier på engelska och skandinaviska språk har inkluderats. I sökningarna exkluderades ”experimental”, ”animal”, ”letters”, ”editorial” och ”short communications”. Sökningarna gjordes interaktivt i mindre arbetsgrupper tillsammans med SBU:s informatiker. Sökning av litteratur inkluderar perioden fram till och med 2007. Förutom databassökningar granskades referenslistor i relevanta arbeten. Litteraturen kompletterades efterhand med relevanta artiklar som identifierats i de beställda artiklarnas referenslistor, i dokumentation från konsensusmöten samt referenslistor i översiktsartiklar.



Läroböcker, översiktsartiklar och inte ”referee”-granskad litteratur som myndighetsrapporter har använts i inledningskapitel och bakgrundstexter men inte inkluderats i den systematiska granskningen. En mer detaljerad beskrivning av vilka databaser, tidsperioder samt söktermer som använts redovisas i respektive kapitel och Bilaga 1.

## **Urval av studier**

### **Relevans för frågeställningen**

Resultatet av litteratursökningen, presenterat som abstraktlista (korta sammanfattningar av studier), granskades oberoende av två personer och de studier som bedömdes uppfylla fastställda kriterier valdes ut. De specifika frågeställningarna och predefinierade exklusions- och inklusionskriterierna redovisas i respektive kapitel.

### **Metodologisk kvalitet**

De utvalda studierna granskades i detalj i fulltextformat av två oberoende granskare. Gruppens medlemmar har inte fått granska egna publikationer.

Granskningen omfattade värderingen av studiernas ämnesrelevans och metodologiska kvalitet med avseende på utförande och analys. För att tillförsäkra objektiv bedömning av studiernas tillförlitlighet och precision utarbetades särskilda granskningsmallar (checklistor) (se Bilaga 2 på SBU:s hemsida [www.sbu.se/aldrelakemedel](http://www.sbu.se/aldrelakemedel)). Den slutgiltiga bedömningen av studiens bevisvärde baseras på studiens metodologiska kvalitet och kliniska relevans.

### **Redovisning**

Relevanta resultatdata från studierna som efter granskning och värdering bedömdes uppfylla fastställda kvalitetskrav redovisas i tabeller liksom det vetenskapliga bevisvärdet av de individuella studierna. De studier som uppfyllt de primära inklusions- och exklusionskriterierna men som

vid granskningen inte bedömdes uppfylla uppsatta kvalitetskriterier för inklusion redovisas i separata referenslistor.

## **Metodologiska aspekter**

### **Studietyper**

Kunskapssammanställningen baseras i första hand på randomiserade, kontrollerade studier, systematiska översikter med eller utan kvantitativ metod (metaanalys). Endast i de fall randomiserade och kontrollerade studier inte kunnat identifieras har även kontrollerade studier utan randomisering inkluderats. De olika metodologiska överväganden när det gäller studiedesign, diskuteras separat i de individuella kapitlen.

### **Effektått**

Vid bedömning av effekter har störst tyngd lagts vid studier som mäter effekter som är av direkt betydelse för patienten. Direkta patientrelaterade ått kan vara sjukdomsrelaterad livskvalitet, dödlighet eller symptom av sjukdomen eller dess behandling. En mer detaljerad beskrivning finns i respektive kapitel.

## **Bedömning av studiernas vetenskapliga kvalitet**

### **Kvalitetskriterier och bevisvärde**

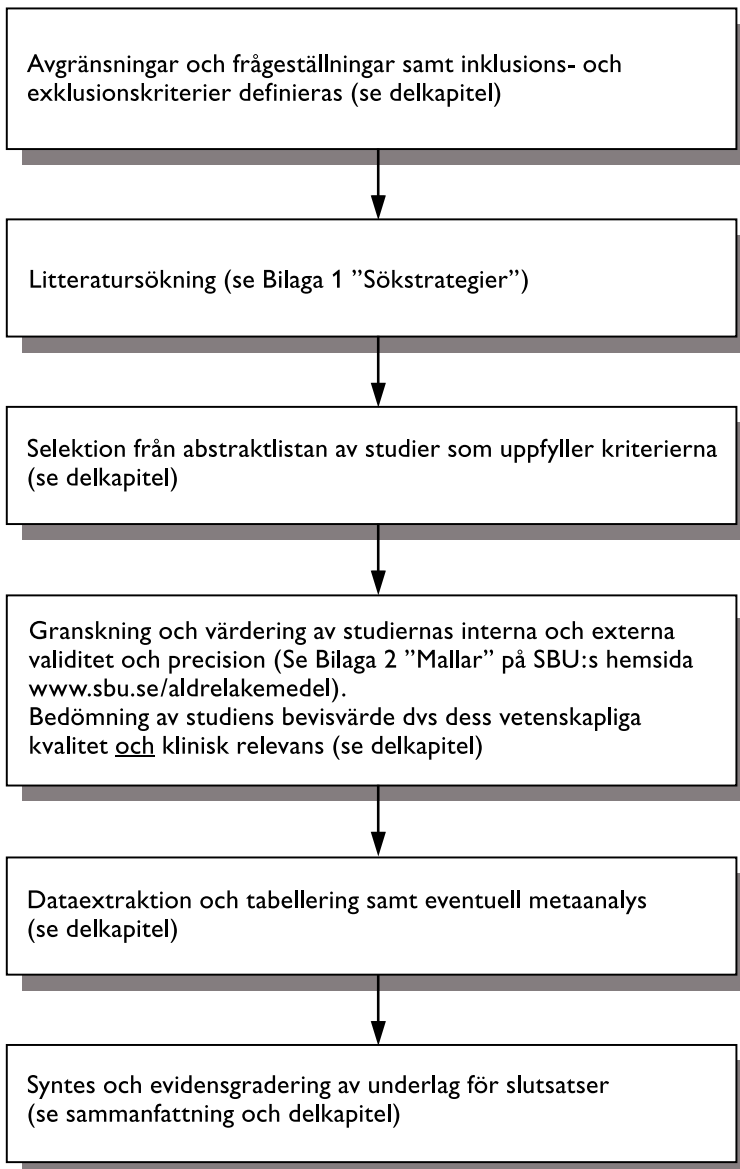
Bedömningen av studiernas kvalitet och tillförlitlighet baseras på en noggrann och systematisk granskning av de inkluderade studiernas uppläggning, utförande, resultatredovisning och slutsatser. Särskild vikt har lagts vid granskningen av i vilken utsträckning studien mäter vad den är avsedd att mäta, dvs studiens interna validitet samt precision. Det väsentligaste momentet i granskningen är därför värderingen av risken för systematiska fel (bias) genom brister i design och genomförande av studien. För att minska risken för inter- och intrabedömarvariation och för att lättare kunna sammanfatta den övergripande kvaliteten

på granskade studier användes granskningsmallar. Designspecifika mallar utarbetades för randomiserade kontrollerade undersökningar (RCT), observationella kohortstudier (eller kontrollerade kliniska prövningar utan randomisering), fall–kontrollstudier (eller tvärsnittstudier), systematiska översikter samt hälsoekonomiska studier. Dessa redovisas i Bilaga 2 på SBU:s hemsida [www.sbu.se/aldrelakemedel](http://www.sbu.se/aldrelakemedel).

Syftet med granskningsmallarna har varit att skapa en gemensam värdenorm för bedömning av vad som är god kvalitet, minimera riskerna för värdeglidning samt öka reproducerbarheten. Vidare tydliggörs principerna för urval av studier. Reproducerbar bedömning av kvaliteten utgör även ett stöd för bedömning av olika studieresultat och möjliggör en objektiv differentiering mellan väl utförda studier och studier med bristande kvalitet.

Vid bedömningen av en studies bevisvärde har hänsyn tagits till studiens metodologiska kvalitet och dess förmåga att besvara en viss fråga på ett tillförlitligt sätt. RCT med mycket god intern validitet anges generellt vara den studiedesign som har bäst förutsättningar för att ge höga bevisvärden vid behandlingsstudier. Extern validitet och precision har diskuterats i varje enskilt fall. Extern validitet bör i regel vara på samma nivå som den interna validiteten. För precision bör studien i regel vara ”tillräckligt stor” för att tillmätas ett högt bevisvärde för RCT, respektive medelhögt bevisvärde för kohort eller fall–kontrollstudie.

Eventuellt kan en extremt välgjord kohortstudie eller kontrollerad studie, där validiteten är så hög att kvaliteten blir jämförbar med en randomisering, i sällsynta fall tillmätas högt bevisvärde. Detta gäller under förutsättning att behandlingsallokeringen på mycket goda grunder inte kan antas vara relaterad till sannolikheten för utfall. För översiktlig beskrivning av granskningsprocessen se Figur 2.1.



**Figur 2.1** Flödesschema över granskningsprocessen.

## Syntes och styrkegradering av slutsats

Inom varje enskild frågeställning sammanställdes resultatdata från de studier som uppfyllt de basala kvalitetskraven. Därefter gjordes en sammanlagd bedömning av det vetenskapliga underlaget som grund för slutsatsen. Slutsatser har starkt empiriskt stöd om de baseras på många välgjorda studier med hög intern validitet med likartade resultat, avseende storlek och riktning av effekten. Evidensstyrka uttrycker således det sammanlagda vetenskapliga underlaget för en slutsats, dvs hur många högkvalitativa studier som stöder slutsatsen.

Slutsatserna för varje kapitel baseras på de studier som givits ett högt eller medelhögt bevisvärde. I några avsnitt har resultatet av granskningen sammanfattats med studier av lågt bevisvärde som grund därför att studier med högre bevisvärde saknas. Det vetenskapliga underlaget (evidensstyrkan) för varje slutsats graderas som starkt, måttligt starkt, begränsat eller otillräckligt beroende på de granskade studiernas bevisvärde.

Vid heterogena resultat mellan studier som inte kan förklaras utifrån patientmaterial eller design reduceras styrkegraden åtminstone en nivå.

## Faktaruta 2.1 Definition av bevisvärde.

**Bevisvärde**<sup>1</sup> avser den vetenskapliga kvaliteten hos en enskild studie och dess förmåga att besvara en viss fråga på ett tillförlitligt sätt.

### Högt bevisvärde

- Hög extern och intern kvalitet/validitet och precision.
- Alla delar eller de flesta kriterier för checklistan uppfyllda.
- Även om inte samtliga kriterier bedöms som uppfyllda, bedöms det som mindre sannolikt att studiens bevisvärde påverkas.

### Medelhögt bevisvärde

- Medelhög extern och intern kvalitet/validitet och precision.
- Används om några av kriterierna i checklistan inte uppfylls och/eller är adekvat beskriven.
- Vid en sammanvägd bedömning är det inte troligt att studiens bevisvärde påverkas.

### Lågt bevisvärde

- Låg extern och intern kvalitet/validitet och precision.
- Om få eller inga kriterier i checklistan uppfyllts eller studien är otillfredsställande beskriven.
- Vid en sammanvägd bedömning är det högst sannolikt att studiens bevisvärde påverkas.

<sup>1</sup> "Study quality and relevance".

## Faktaruta 2.2 Definition av bevisvärde och evidensstyrka.

**Bevisvärde** avser den vetenskapliga kvaliteten hos en enskild studie och dess förmåga att besvara en viss fråga på ett tillförlitligt sätt.

**Evidensstyrka** uttrycker det sammanlagda vetenskapliga underlaget för en slutsats, dvs hur många högkvalitativa studier som stöder slutsatsen.

### **Evidensstyrka 1 – Starkt vetenskapligt underlag**

Slutsatsen stöds av minst två oberoende studier med högt bevisvärde i det samlade vetenskapliga underlaget. Om det finns studier som talar emot slutsatsen kan dock evidensstyrkan bli lägre.

### **Evidensstyrka 2 – Måttligt starkt vetenskapligt underlag**

Slutsatsen stöds av minst en studie med högt bevisvärde och två studier med medelhögt bevisvärde i det samlade vetenskapliga underlaget. Om det finns studier som talar emot slutsatsen kan dock evidensstyrkan bli lägre.

### **Evidensstyrka 3 – Begränsat vetenskapligt underlag**

Slutsatsen stöds av minst två studier med medelhögt bevisvärde i det samlade vetenskapliga underlaget. Om det finns studier som talar emot slutsatsen kan det vetenskapliga underlaget anses som otillräckligt eller motsägande.

### **Otillräckligt vetenskapligt underlag**

När det saknas studier som uppfyller kraven på bevisvärde, anges det vetenskapliga underlaget som otillräckligt för att dra slutsatser.

### **Motsägande vetenskapligt underlag**

När det finns olika studier som har samma bevisvärde men vilkas resultat går isär, anges det vetenskapliga underlaget som motsägande och inga slutsatser kan dras.

# Metod för granskning av hälsoekonomiska studier

## Inledning

I detta inledande avsnitt till den systematiska granskningen av studier med ekonomiska aspekter belyses några centrala begrepp för hälsoekonomiska beräkningar och analyser.

## Hälsoekonomiska analyser

Ekonomisk utvärdering eftersträvar i allmänhet ett *samhällsperspektiv* när de ekonomiska aspekterna ska belysas inom hälso- och sjukvård, men det förekommer även studier avgränsade till sjukvårdsperspektiv (t ex sjukvårdens kostnader enbart). Det är i regel av intresse att beskriva hur kostnader och effekter fördelar sig på olika intressenter, såsom patient, sjukvårdshuvudman, sjukförsäkring, m fl. Det är vanligt att skilja mellan fyra olika typer av hälsoekonomiska utvärderingar, se Faktaruta 2.3.

### Faktaruta 2.3 Exempel på olika hälsoekonomiska analyser.

Typ av utvärdering	Effektmått
Kostnadsminimeringsanalys ( <i>Cost Minimisation Analysis, CMA</i> )	Inget effektmått används då effekterna förutsätts vara lika (ingen signifikant skillnad), t ex lika många år av överlevnad. Endast jämförelse av kostnader behövs
Kostnadseffektanalys ( <i>Cost Effectiveness Analysis, CEA</i> )	Effekter av olika interventioner mäts i fysiska enheter, t ex levnadsår, och jämförs med kostnader, t ex kostnad per levnadsår
Kostnadsnyttoanalys ( <i>Cost Utility Analysis, CUA</i> )	Nytta av olika metoder/åtgärder mäts i nyttotermer, t ex som kvalitetsjusterade levnadsår (QALY), och jämförs med kostnader, t ex kostnad per kvalitetsjusterat levnadsår
Kostnadsintäktanalys ( <i>Cost Benefit Analysis, CBA</i> )	Effekter omräknas i monetära termer, och jämförs med kostnader för metoden/åtgärden. Om kvoten är större än 1 överväger nyttan, uttryckt i pengar kostnaderna



Studier med hälsoekonomiska aspekter har bedömts enligt följande principer:

Empiriska studier:

- *Extern validitet, intern validitet samt precision:* Baserad på granskningsmallen för de kliniska studierna (se Bilaga 2 på SBU:s hemsida [www.sbu.se/aldrelakemedel](http://www.sbu.se/aldrelakemedel)).
- *Relevans för svensk sjukvård:* Baserad på ja/nej frågor
- *Övriga aspekter på en studies kvalitet:* Baserad på Drummonds checklista (se Bilaga 2 på SBU:s hemsida [www.sbu.se/aldrelakemedel](http://www.sbu.se/aldrelakemedel)).

Modellstudier:

- Effektdata enligt relevanta studier
- Epidemiologiska data relevanta för svensk sjukvård
- Använda kostnadsdata relevanta för svensk sjukvård
- Omfattning av känslighetsanalys samt redovisat utfall
- Övriga aspekter på en studies kvalitet: Baserad på Drummonds checklista [1].

## Referens

1. Drummond M, O'Brien B, Stoddard G, Torrance W. Methods for the evaluation of health care programmes. 2nd edition. Oxford: Oxford University Press; 1997.

# 3. Systematisk litteraturgenomgång

---

## Slutsatser

### Mått på kvalitet i äldres läkemedelsanvändning – kriterier och indikatorer

- Läkemedel med antikolinerga effekter eller bieffekter kan ge kognitiva störningar hos äldre (Evidensstyrka 1).
- Bensodiazepiner ökar risken för fall/höftfrakturer hos äldre (Evidensstyrka 3). Det finns dock inte vetenskapligt stöd för att bedöma om långverkande bensodiazepiner är förknippade med större risk jämfört med kortverkande preparat.
- NSAID orsakar magsår/magblödningar hos äldre (Evidensstyrka 1).
- NSAID ökar risken för insjuknande i hjärtsvikt hos äldre, eller kan orsaka hjärtinkompensation hos äldre patienter med känd hjärtsvikt (Evidensstyrka 3).
- Användning av läkemedelskombinationer som bedöms kunna ge kliniskt relevanta läkemedelsinteraktioner, kan leda till förstärkt läkemedelseffekt och därmed biverkningar (Evidensstyrka 3).

### Riskfaktorer associerade med biverkningar och ogynnsamma effekter

- Biverkningar är vanligt förekommande bland äldre i alla vårdformer (Evidensstyrka 3).
- En stor del (28–54 procent) av dessa biverkningar har bedömts som undvikbara (Evidensstyrka 3).

- Orsaker till brister i läkemedelsbehandlingen:
  - Felaktig ordination (Evidensstyrka 3)
  - Utebliven uppföljning eller ingen reaktion på uppföljnings-signalerna (Evidensstyrka 3)
  - Fel i dispensering är ovanliga i relation till andra typer av fel (Evidensstyrka 3)
  - Polyfarmaci som orsak till ökad förekomst av biverkningar (Evidensstyrka 3).

### **Metoder som syftar till att förbättra följsamhet till ordinerad läkemedelsbehandling**

- Det saknas studier som ger stöd för att någon enskild interventionsmetod på ett avgörande sätt påverkar följsamheten vid läkemedelsbehandling.
- Flera olika åtgärder såsom patientutbildning i kombination med upprepad information, förenklade läkemedelslistor och uppföljning av patientens möjlighet att kontrollera sin läkemedelsbehandling ökar följsamhet till ordinerad behandling (Evidensstyrka 3).
- Det saknas studier som belyser om metoder som syftar till att förbättra följsamhet påverkar mortalitet, morbiditet eller livskvalitet.
- Det saknas studier som belyser långtidseffekter av interventioner som syftar till att förbättra följsamhet. Observationstiderna i studierna uppgår till 6 månader.

### **Metoder som syftar till att minska förekomsten av läkemedelsrelaterade problem**

- Utbildning och information riktad till läkare och annan sjukvårdspersonal kan minska förskrivning och användning av läkemedel som bedöms öka risken för uppkomst av läkemedelsrelaterade problem hos äldre (Evidensstyrka 3).

- Uppföljning av läkemedelsbehandling genom särskilda insatser som omfattar olika personalkategorier och även inkluderar patienter kan minska förekomsten av läkemedelsrelaterade problem hos äldre (Evidensstyrka 3). Merparten av studierna har initierats av farmaceuter.
- Det saknas tillräckligt vetenskapligt underlag för att bedöma om insatser för att minska läkemedelsrelaterade problem kan påverka överlevnad, sjuklighet, livskvalitet eller sjukvårdskonsumtion.

### **System för dosdispensering – ApoDos eller liknande modeller**

- Det saknas studier som gör det möjligt att avgöra om dosdispensering/ApoDos förbättrar följsamhet eller ger ökad patientsäkerhet.

### **Hälsoekonomiska aspekter**

- Läkemedelsbiverkningar ger upphov till ökade sjukvårdskostnader (Evidensstyrka 1).
- Det vetenskapliga underlaget är otillräckligt för att belysa om kostnaderna för läkemedelsbiverkningar ökar med patientens ålder (motstridiga resultat).
- Det vetenskapliga underlaget är otillräckligt för att bedöma hur insatser avsedda att minska läkemedelsrelaterade problem hos äldre, påverkar sjukvårdskostnaderna.
- Det vetenskapliga underlaget är otillräckligt för att visa att patientföljsamhet till läkemedelsförskrivningar påverkar sjukvårdskostnaderna (motstridiga resultat).
- Det vetenskapliga underlaget är otillräckligt för att visa att begränsad betalningsförmåga har betydelse för äldres inköp av läkemedel eller de äldres hälsa (motstridiga resultat).



## 3.1 Mått på kvalitet i äldres läkemedelsanvändning – kriterier och indikatorer

### Slutsatser

- Läkemedel med antikolinerga effekter och bieffekter kan ge kognitiva störningar hos äldre (Evidensstyrka 1).
- Bensodiazepiner ökar risken för fall/höftfrakturer hos äldre (Evidensstyrka 3). Det finns dock inte vetenskapligt stöd för att bedöma om långverkande bensodiazepiner är förknippade med större risk jämfört med kortverkande preparat.
- NSAID orsakar magsår/magblödningar hos äldre (Evidensstyrka 1).
- NSAID ökar risken för insjuknande i hjärtsvikt hos äldre, eller kan orsaka hjärtinkompensation hos äldre patienter med känd hjärtsvikt (Evidensstyrka 3).
- Användning av läkemedelskombinationer som bedöms kunna ge kliniskt relevanta läkemedelsinteraktioner, kan leda till förstärkt läkemedelseffekt och därmed biverkningar (Evidensstyrka 3).

### Inledning

Under 1990-talet har ett antal olika instrument för att mäta kvalitet eller bristande kvalitet ("inappropriate drug use") i äldres läkemedelsanvändning utvecklats [1]. Några av dem har fått en relativt stor spridning och används vid såväl epidemiologiska studier som vid utvärdering av kliniska interventioner.

Flertalet av dessa instrument är utformade, och betecknas, som kriterier ("criteria"). De kan delas in i implicita, explicita samt olika blandformer av de båda (Tabell 3.1.1).

De implicita kriterierna är "mjukare". De bygger på en klinisk bedömning av en individuell patient och utgår inte från en bestämd konsensusbaserad struktur. Fördelen med de implicita kriterierna är att de kan

anpassas väl till det enskilda fallet. Nackdelen är att deras tillämpning beror mycket på användaren (låg reliabilitet) och att de är svårare att utvärdera. De kräver också i allmänhet mer kliniska data.

De explicita kriterierna är strukturerade och på förhand bestämda, ofta genom ett konsensusförfarande. Fördelen med dem är att de är standardiserade, mindre beroende av användaren, mer allmängiltiga, och därigenom lättare att utvärdera. Nackdelen är att de är mer ”rigida” och ”svartvita” och därför inte alltid lämpade för en individuell bedömning av en enskild patient. De är också avgränsade till vissa specifika typer av behandling.

**Tabell 3.1.1** Några metoder/kriterier/indikatorer för att mäta/bedöma kvaliteten i äldres läkemedelsanvändning.

Metod/kriterier/indikatorer	Typ	Utformad för	Referenser
South Dakota Medication Reduction Project	Implicit	Öppenvård	2
Beers kriterier	Explicit	Sjukhem	3
Beers kriterier, uppdatering	Explicit	Alla äldre	4, 5
Kanadensisk ”National Consensus Panel”. McLeod et al	Explicit	Alla äldre	6
Prescribing indicators. Osborne et al	Explicit	Internmedicinsk klinik	7
Prescribing indicators. Osborne et al, modifierad	Explicit	Sjukhem	8
Drug Utilisation Evaluation (DUE)	Explicit	Sjukhus, sjukhem	1
Svenska kvalitetsindikatorer för äldres läkemedelsterapi (Socialstyrelsens förslag)	Explicit	Alla äldre	12
Medication Appropriateness Index (MAI)	Implicit/explicit	I första hand öppen vård	9

*Tabellen fortsätter på nästa sida*



**Tabell 3.1.1** fortsättning

Metod/kriterier/indikatorer	Typ	Utformad för	Referenser
Liptons kriterier	Implicit/explicit	I första hand öppen vård	10
Pharmacist's Management of Drug Related Problems (PMDRP)	Implicit/explicit	I första hand öppen vård	11
Geriatric Medication Algorithm (GMA)	Implicit/explicit	I första hand öppen vård	1

### Implicita metoder

Ett exempel på en implicit metod för utvärdering av äldres läkemedelsanvändning är ”South Dakota Medication Reduction Project”, ett öppen-vårdbaserat interventionsprojekt för att minska förekomsten av polyfarmaci hos äldre [2]. Projektet byggde på individuella läkemedelsgenomgångar utförda av en geriatriker. Det baserades inte på några specifika kriterier men hade fem mål: att minska antalet läkemedel, anpassa läkemedelsdoser, öka följsamheten till ordination, identifiera funktionella, sociala och ekonomiska effekter av läkemedelsanvändningen samt stimulera tillämpningen av icke-farmakologisk behandling.

### Explicita metoder

De mest utbredda instrumenten för att bedöma kvaliteten i äldres läkemedelsanvändning är de explicita kriterier som utarbetats genom konsensusförfarande. De mest kända av dessa är de som utarbetats av Beers och medarbetare [3,4]. Beers kriterier har tagits fram genom en modifierad form av den så kallade Delphi-metoden, enligt följande: Publikationer rörande riktlinjer för äldres läkemedelsanvändning, liksom studier av användningen och dess kvalitet, samlades in och lästes. Riktlinjer och andra relevanta påståenden från ”referee”-granskade arbeten sammanställdes i ett frågeformulär. En expertpanel med 13 deltagare (experter i psykofarmakologi, farmakoepidemiologi, klinisk geriatrisk farmakologi, klinisk geriatrik och långtidsvård) fick bedöma formuläret och ombads på en femgradig skala ange i vilken grad de samtyckte med riktlinjerna/påståendena och vid behov lämna ytterligare synpunkter. Utifrån detta skapades ett nytt formulär med de riktlinjer/påståenden som bedömdes

relevanta i första omgången samt eventuella tillägg/synpunkter från denna. Detta formulär bedömdes därefter av panelen i en andra omgång.

Den första uppsättningen av Beers kriterier [3] utformades för att tillämpas för sjukhemsboende och omfattade olämpliga läkemedel och doseringar för äldre ("inappropriate medication"), dvs där riskerna överväger nyttan. I ett senare arbete uppdaterades kriterierna, med samma metodik, till att vara tillämpliga för alla äldre, och utökades med kriterier gällande medicinsk behandling vid 15 vanliga diagnoser/tillstånd hos äldre [4]. Ytterligare en uppdatering har gjorts sedan dess [5], för att anpassa dem till nya läkemedel och relevanta diagnoser/tillstånd som inte tidigare inkluderats.

En liknande metod användes av en kanadensisk grupp [6]. En panel bestående av 32 specialister (7 kliniska farmakologer, 9 geriatriker, 8 allmänläkare och 8 apotekare) tog fram en lista över 71 olämpliga/riskfyllda behandlingar för äldre, och bedömde dem på en fyrgradig skala från 1 "not significant" till 4 "highly significant". Från detta utkristalliserades 38 "high-risk prescribing practices" inom tre olika kategorier: läkemedel som är generellt kontraindicerade för äldre, läkemedel-sjukdomsinteraktioner och läkemedelsinteraktioner.

Oborne och medarbetare utvecklade "prescribing indicators" att tillämpa på äldre som vårdas vid internmedicinsk klinik [7]. Fjorton olika indikatorer utarbetades av ett multidisciplinärt team (läkare, sjuksköterska och apotekare). Kraven var att indikatorerna skulle bygga på objektiva kriterier och "consensus on best practice", stöddas av publicerad evidens och kunna baseras enbart på lätt tillgängliga kliniska data från journaler, läkemedelslistor m m. Tre typer av indikatorer togs fram: indikatorer som är rent deskriptiva utan att definiera lämpligheten i behandlingen; indikatorer för potentiell skadlig behandling; samt algoritmer för att bedöma ändamålsenlighet för olika typer av medicinsk behandling, t ex bensodiazepinbehandling och behandling med digoxin och antikoagulantia vid förmaksflimmer. Dessa indikatorer modifierades senare för tillämpning på äldre sjukhemsboende [8].

En ytterligare explicit metod är DUE ("Drug Utilisation Evaluation"), som bl a används för att bedöma kvaliteten i läkemedelsanvändningen på äldreboenden. DUE använder explicita kriterier för att bedöma både förskrivningsprocessen och dess resultat. DUE kan omfatta många olika aspekter av läkemedelsbehandling, såsom val av läkemedel utifrån ålder och kön, dosering, läkemedelsdubbling och läkemedelsinteraktioner, men kan i gengäld vara relativt tidskrävande [1].

### **Blandformer av explicita och implicita metoder**

Med en blandning av explicita och implicita kriterier kan man åtnjuta fördelar med båda metoderna. En välkänd form av kombinerad metod är MAI ("medication appropriateness index"), som omfattar en utvärdering av tio olika aspekter på läkemedelsförskrivning – t ex "Is there an indication for the drug?" och "Is the medication effective for the condition?" – som var och en graderades med hjälp av en trepunkters Likert-skala [9]. MAI omfattar också läkemedelsinteraktioner och läkemedel–sjukdomsinteraktioner. En fördel med MAI är att det har utvärderats noga och befunnits ha både hög validitet och reliabilitet.

Ett liknande verktyg är Liptons kriterier, som utvärderar en patients medicinering med utgångspunkt från sex olika typer av frågor rörande läkemedelsöverkänslighet, dosering, regim, indikation/kontraindikation läkemedelsinteraktioner samt läkemedelsdubbling; var och en bedömda med hjälp av en tregradig skala. En fördel med Liptons kriterier är att de inte är specifika för vissa typer av preparat utan kan användas för utvärdering av all typ av läkemedelsbehandling [10].

PMDRP ("pharmacist's management of drug related problems") utvecklades under 1990-talet som ett verktyg för farmaceutisk omvårdnad ("pharmaceutical care"). Det utgörs av en kombination av explicita kriterier och implicita patientspecifika parametrar och utvärderar varje läkemedelsordinationsbehandling för sig. PMDRP gör dock ingen övergripande bedömning av behandlingen, av t ex läkemedelsinteraktioner [11].

Därtill finns ett antal olika algoritmer designade för att användas i syfte att minska förekomsten av olämplig läkemedelsanvändning hos äldre.

De är ofta utformade för att vara enkla att använda och kan omfatta flera olika aspekter på läkemedelsbehandling, exempelvis dosering i förhållande till organfunktion, polyfarmaci och följsamhet. Ett exempel på en sådan algoritm är GMA ("geriatric medication algorithm") [1].

### **Svenska kvalitetsindikatorer för äldres läkemedelsanvändning**

År 2003 publicerade Socialstyrelsen ett förslag till kvalitetsindikatorer för äldres läkemedelsterapi [12]. En utgångspunkt för dessa var de "explicit criteria" som tidigare utvecklats i bl a USA, Kanada, Storbritannien och Nederländerna [3–8,13]. Ett urval gjordes av de kriterier/indikatorer som var tillämpliga på svenska förhållanden, vilket utökades med indikatorer baserade på aktuella svenska rekommendationer och riktlinjer från bl a Läkemedelsverket och Socialstyrelsen. Indikatorerna delades in i:

1. Läkemedelsspecifika – som beskriver kvalitet med avseende på val av preparat, behandlingsregim, dosering, samt hur läkemedel kombineras.
2. Diagnosspecifika – som beskriver vad som är rationell, irrationell och olämplig/riskfylld läkemedelsanvändning vid elva av de vanligaste diagnoserna hos äldre: hypertoni, ischemisk hjärtsjukdom–angina pectoris, hjärtsvikt, kroniskt obstruktiv lungsjukdom, typ 2-diabetes, esofagit och ulcussjukdom, urinvägsinfektion, artros, demens, depression och sömnstörning.

En första version av kvalitetsindikatorerna bedömdes av en expertgrupp bestående av sju personer med olika profession – en geriatriker, en geropsykiater, en klinisk farmakolog, två allmänläkare, en apotekare, samt en representant från Läkemedelsverket. Experterna fick till uppgift att för varje indikator ange huruvida de instämde eller ej i att den är viktig och användbar. De hade också möjlighet att fritt kommentera indikatorerna och komma med egna förslag. Därefter reviderades indikatorerna utifrån de synpunkter som inkommit. Några indikatorer som ogillades togs bort, medan andra omformulerades. Hänsyn togs också till nya studier och rapporter som inkommit under tiden. I nästa steg

presenteras det reviderade dokumentet för ny bedömning. Denna gång involverades landets läkemedelskommittéer, medicinskt ansvariga sjuksköterskor och verksamhetschefer inom primärvården. Cirka 20 olika instanser, främst läkemedelskommittéer, inkom med synpunkter och förslag till ytterligare förändringar. Efter revision utifrån dessa synpunkter fastställdes den slutliga versionen.

### **Är de explicita kriterierna/indikatorerna evidensbaserade?**

De explicita metoderna för att bedöma kvaliteten i äldres läkemedelsanvändning är idag de som har den mest utbredda användningen. De baseras på en omfattande litteraturgenomgång, och i några fall benämns kriterierna som evidensbaserade [8,14]. De arbeten som beskriver processen för utarbetandet av kriterierna redovisar emellertid inte vilka studier som ligger till grund för dem.

Syftet med denna litteraturgenomgång är att bedöma graden av evidensstyrka för ett urval av vanligt förekommande explicita kvalitetskriterier/indikatorer. För detta har vi valt fem indikatorer som samtliga också har en central plats bland de svenska kvalitetsindikatorerna [12].

## **Systematisk litteraturgenomgång**

### **Frågeställning**

Vilket vetenskapligt stöd finns för följande fem explicita kvalitetskriterier/indikatorer:

- I. Användning av antikolinerga läkemedel hos äldre  
*”Bör undvikas bl a pga risk för kognitiva störningar/konfusion”*
- II. Användning av långverkande bensodiazepiner hos äldre  
*”Bör undvikas bl a pga risk för fall”*
- III. Användning av NSAID hos äldre  
*”Bör användas med försiktighet, främst pga risk för magsår/magblödningar”*

- IV. Användning av NSAID hos äldre med hjärtsvikt  
*”Bör undvikas pga risk för njurpåverkan med åtföljande hjärtinkompensation”*
- V. Ogynnsamma effekter vid användning av läkemedelskombinationer som kan ge kliniskt relevanta läkemedelsinteraktioner  
*”Utgör en risk för förstärkt effekt och därmed biverkningar, eller försvagad/utebliven effekt och därmed terapivikt.”*

## **Inklusionskriterier**

- I. RCT av kognitiva störningar eller konfusion vid behandling med antikolinerga läkemedel.
- II. RCT eller fall–kontrollstudier av fall/frakturer vid behandling med bensodiazepiner.
- III. RCT eller fall–kontrollstudier av sår eller blödningar i mag–tarmkanalen – kliniska eller upptäckta genom endoskopi – där åtminstone en icke-selektiv COX-hämmare prövas och jämförs med placebo.
- IV. Fall–kontroll- eller kohortstudier av incident eller förvärrad hjärtsvikt vid behandling med NSAID.
- V. Fall–kontroll eller kohortstudier av ogynnsamma effekter vid användning av läkemedelskombinationer som kan ge kliniskt relevanta läkemedelsinteraktioner.

För samtliga frågeställningar gäller att minst hälften av de studerade individerna skulle vara 65 år eller äldre.

## Resultat av litteratursökning och urval av studier

En sökning genomfördes i PubMed för perioden 1966–februari 2007. Sökstrategin redovisas i Bilaga 1. Primärsökningen resulterade i cirka 430 abstrakt varav 30 bedömdes som relevanta utifrån uppställda inklusionskriterier (Figur 3.1.1). Ytterligare fyra studier återfanns i de utvalda artiklarnas referenslistor, medan sju studier exkluderades trots att de uppfyllt inklusionskriterierna. Motivet för detta redovisas i Tabell 3.1.2. Sammanlagt 27 studier bedömdes således uppfylla kriterier för att ingå i den systematiska översikten.



**Figur 3.1.1** Flödesschema.

**Tabell 3.1.2** Orsak till exklusion av studier som uppfyllt inklusionskriterierna (se förteckning över exkluderade studier sist i avsnittet).

Frågeställning	Författare, år	Orsak till exklusion
II	Schwab M et al, 2000	Handlar om bensodiazepinmätning i blod jämfört med anamnestic data, snarare än samband med fall
III	Hawkey CJ et al, 2003	I huvudsak samma resultat presenteras i en annan, inkluderad, studie av samma författare [30]
	Hunt RH et al, 2003	I huvudsak samma resultat presenteras i en annan, inkluderad, studie av samma författare [29]
	Laine L et al, 2004	Studerar specifikt interaktionen mellan ASA och en COX-2-hämmare, vilket ligger utanför frågeställningen
IV	Osterziel KJ et al, 1994	Fokuserar på njurfunktion snarare än hjärtsvikt, och på effekter av ACE-hämmare, snarare än NSAID
	Schwartz D et al, 1992	Fokuserar på njurfunktion snarare än hjärtsvikt
V	Hohl CM et al, 2001	Endast retrospektiv tvärsnittsstudie

## Beskrivning av studier och resultat

### I. Kognitiva störningar eller konfusion vid behandling med antikolinerga läkemedel

I en tidigare SBU-rapport, där evidensunderlaget för kognitiva bieffekter av läkemedel undersöktes, konstaterades att en hög evidensstyrka förelåg för antikolinerga medel [15]. Sammanlagt fyra RCT presenterades, varav tre med högt och en med medelhögt bevisvärde. I samtliga studier hade det starkt antikolinerga läkemedlet skopolamin använts som testsubstans och jämförts med placebo eller glykopyrrolat (ett antikolinergt läkemedel som uppvisar låg penetration genom blod-hjärnbarriären), hos äldre (en studie), friska äldre jämfört med yngre (två studier) samt Alzheimer-patienter jämfört med icke-dementa (en studie). I den nu aktuella litteraturgenomgången har ytterligare fyra RCT återfunnits – där effekter



evaluerade med olika kognitiva tester/testbatterier studerats för sammanlagt fyra olika läkemedel med antikolinerga effekter – varav samtliga stödjer denna slutsats (Tabell 3.1.3). En cross-overstudie inkluderande 12 friska försökspersoner, medelålder 67,2 år, visade en signifikant försämring jämfört med placebo, i sju respektive fem av femton kognitiva tester, efter behandling med det spasmolytiska preparatet oxybutynin och antihistaminen difenhydramin [16]. En annan cross-overstudie visade en signifikant påverkan på minnestest av det antikolinerga Parkinsonmedlet trihexyfenidyl hos kognitivt intakta äldre (62–76 år), men endast hos bärare av ApoE $\epsilon$ 4-allelen, som är knuten till högre risk för Alzheimers sjukdom [17]. Naranjo och medarbetare visade en större reduktion av kognitiv förmåga hos äldre (medelålder 70 år) jämfört med yngre friska frivilliga, efter en injektion av skopolamin [18]. I en studie inkluderande 37 patienter med diagnosen ”major depression disorder” (18–70 år) jämfördes det starkt antikolinerga antidepressiva medlet amitriptylin med fluoxetin som är ett antidepressivum av SSRI-typ med låg antikolinerg effekt. De båda läkemedlen gav samma kliniska förbättring, men de patienter som fått amitriptylin uppvisade sämre resultat på ett kognitivt test [19].

## **II. Fall eller frakturer vid behandling med bensodiazepiner**

Litteratursökningen gav åtta fall–kontrollstudier av äldre som vårdats på sjukhus eller sjukhem/särskilt boende med fall och/eller höftfraktur (Tabell 3.1.4). Tre av studierna visade ett signifikant samband mellan fall och användning av bensodiazepiner [20–23], eller förekomst av bensodiazepiner i serum [23]. Frels och medarbetare, som studerade fall på sjukhus, fann att flertalet av dessa skedde nattetid [20]. Fyra studier visade ett signifikant samband mellan höftfrakturer och användning/föreskrivning av bensodiazepiner [24–26]. I studien av Herings och medarbetare sågs dessutom ett samband med plötsliga dosökningar och samtidig användning av flera bensodiazepiner, liksom ett starkt dos–effektsamband [22]. Vidare observerade Wang och medarbetare att risken var ökad under de två första veckorna efter behandlingens start (60 procent ökning) samt efter mer än en månads behandling (80 procent ökning), vilket tyder på att äldre är särskilt känsliga under de första behandlingsdagarna samt efter mer långvarig behandling [26]. Resultaten av ovan nämnda studier är dock inte helt entydiga. I en av

ovan nämnda studier sågs ingen ökad risk vid bensodiazepinanvändning som helhet utan endast för lorazepam [24]. I en annan fall-kontrollstudie där ett antal vanliga läkemedelsgrupper undersöktes, visades en ökad relativ risk för fall vid användning av neuroleptika men inte bensodiazepiner [27].

En av dessa studier av fall/höftfrakturer och bensodiazepiner hos äldre, visade ett signifikant samband endast för långverkande preparat (RR 1,7; 95% KI, 1,5–2,0 jämfört med RR 1,1; 95% KI 0,9–1,3 för de kortverkande) [25], medan en annan rapporterade ett samband endast för de mer kortverkande (RR 1,5; 95% KI 1,1–2,0 jämfört med 1,3; 95% KI 0,7–2,4 för de långverkande) [22]. I två studier sågs ingen skillnad mellan lång- och kortverkande bensodiazepiner [21,26].

### **III. Sår eller blödningar i mag-tarmkanalen vid behandling med NSAID**

Denna litteraturgenomgång avhandlar endast effekten av icke-selektiva COX-hämmare. Flertalet av de artiklar som återfanns vid litteratursökningen redovisar studier av COX-2-hämmare, som jämförts med icke-selektiva COX-hämmare och placebo (Tabell 3.1.5), där emellertid data för de två sistnämnda kan extraheras och jämföras. I alla utom en utgörs effektmåttet av förekomst av endoskopiobserverade sår eller blödningar i slemhinnan i magsäck eller tolvfingertarm. Tre RCT återfanns, varav en med ”poolade” data från två studier. Goldstein och medarbetare lät friska individer (65–75 år) randomiseras till en veckas behandling med valdecoxib, naproxen eller placebo, och fann en högre incidens sår i både magsäck och tolvfingertarm hos de som fått naproxen jämfört med placebo [28]. I en annan RCT behandlades artrospatienter, 45–90 år, under 12 veckor med etoricoxib, ibuprofen eller placebo. Också här befanns ibuprofen ge en högre incidens sår jämfört med placebo [29]. I sin analys av två ”poolade” undersökningar av artrospatienter 50 år och äldre, fann Hawkey och medarbetare en ökad risk för sår i magsäck och tolvfingertarm med ibuprofen jämfört med placebo och att risken var större vid anamnes på sjukdom i övre mag-tarmkanalen [30]. I samma studie registrerades också 16 fall av klinisk mag-tarmblödning; en ökad risk för detta beräknades föreligga vid ålder 65 år och äldre samt tidigare sjukdom i övre mag-tarmkanalen.

Goldstein och medarbetare redovisar i två artiklar resultat från ”poolade” data från flera RCT [31,32]. Den ena byggde på 14 RCT av patienter med artros eller reumatoid artrit (RA) som behandlades med celecoxib, icke-selektiva COX-hämmare (naproxen, ibuprofen eller diklofenak) eller placebo [31]. Den andra omfattade åtta RCT där effekten av valdecoxib jämfördes med naproxen, ibuprofen eller diklofenak samt placebo hos patienter med osteoartros eller RA [32]. I båda studierna (högt bevisvärde för båda) påvisades en signifikant och påtagligt ökad risk för magblödning med icke-selektiva COX-hämmare.

En fall-kontrollstudie av 1 144 fall, 60 år och äldre, och 1 126 sjukhus- och 989 öppenvårdskontroller, visade ett starkt samband mellan inläggning på sjukhus pga magblödning, och användning av NSAID under en period av tre månader dessförinnan. Den högsta risken sågs för azapropazon och ketoprofen, medelhög risk för indometacin, naproxen och piroxikam, och lägst risk för ibuprofen och diklofenak [33].

#### **IV. Hjärtsvikt vid behandling med NSAID**

Litteratursökningen visade två kohortstudier som analyserat förekomst av hjärtsvikt vid användning av NSAID (Tabell 3.1.6). En undersökning av 10 519 personer ( $\geq 55$  år) med registrerad användning av NSAID och/eller diuretika, visade en fördubblad risk för inläggning på sjukhus pga hjärtsvikt hos dem som samtidigt använde NSAID och diuretika, jämfört med användare av enbart diuretika [34]. I Rotterdamstudien följde Feenstra och medarbetare, en normalpopulation, 55 år och äldre, utan tecken på hjärtsvikt [35]. De fann inget samband mellan NSAID-användning och incident hjärtsvikt, men däremot återinsjuknande i hjärtsvikt.

Vidare återfanns tre fall-kontrollstudier. En undersökning av öppenvårdspatienter 40–84 år, där 857 patienter som utvecklade hjärtsvikt under ett års uppföljning, jämfördes med 5 000 ålders- och könsmatchade kontroller visade en signifikant ökad risk för förstagångsinsjuknande i hjärtsvikt vid förskrivning av NSAID [36]. En senare studie från samma databas visade en ökad risk för förstagångsinläggning hos patienter med känd hjärtsvikt, vid NSAID-användning [37]. Studien visade också ökad risk för akut njursvikt vid NSAID-behandling, vilken var mer uttalad

vid samtidig hjärtsvikt [37]. En annan fall–kontrollstudie, där 365 patienter (medelålder 77 år) inlagda pga hjärtsvikt jämfördes med 658 patienter inlagda av andra orsaker på samma sjukhus, visade att användning av NSAID veckan innan inläggning var förenad med en fördubblad risk för inläggning pga hjärtsvikt. Risken var positivt korrelerad till dosen NSAID och var högre för långverkande preparat [38].

## **V. Ogynnsamma effekter vid användning av läkemedelskombinationer som kan ge kliniskt relevanta läkemedelsinteraktioner**

Det finns ett stort antal studier som kartlägger förekomsten av potentiella läkemedelsinteraktioner, dvs läkemedelskombinationer som kan ge upphov till interaktioner (Tabell 3.1.7). Däremot finns det bara ett fåtal som relaterar förekomst av potentiella läkemedelsinteraktioner till något utfall, såsom biverkningar. Schneider och medarbetare studerade 463 patienter vid internmedicinsk och geriatrisk klinik och fann ett signifikant samband bl a mellan ogynnsamma läkemedelseffekter och förekomst av potentiella läkemedelsinteraktioner [39]. I en stor retrospektiv kohortstudie av 103 954 patienter (65 år och äldre) observerades en markant ökad (13 gånger högre) risk för blödande magsår hos patienter som använde orala antikoagulantia (motsvarande Waran<sup>®</sup>) och NSAID samtidigt, jämfört med användare av enbart det ena av läkemedlen [40]. Juurlink och medarbetare har publicerat två arbeten [41,42] gällande sammanlagt fyra stora fall–kontrollstudier av äldre patienter, 66 år och äldre. I en av dem sågs ett samband mellan inläggning på sjukhus pga litiumintoxikation och nyligen påbörjad samtidig användning av loopdiuretika och ACE-hämmare. I tre andra observerades starka samband mellan inläggning pga hypoglykemi och samtidig användning av glibenklamid och trimetoprim-sulfa; digitalisintoxikation och kombinationen digoxin-klaritromycin; samt hyperkalemi och användning av ACE-hämmare och kaliumsparande diuretika, veckan före inläggning.

## Diskussion

I denna litteraturstudie har vi sökt evidens för fem indikatorer som är vanligt förekommande i de olika uppsättningar av kriterier/indikatorer som används för att mäta kvaliteten i äldres läkemedelsanvändning. Sammanfattningsvis finns en god dokumentation för samtliga indikatorer. Ett stort antal RCT ger en hög evidensstyrka för kognitiva störningar/konfusion vid behandling med antikolinerga läkemedel, där ett flertal studier redovisats i en tidigare SBU-rapport [15], samt sår/blödningar i mag-tarmkanalen vid behandling med NSAID.

För övriga indikatorer – fall eller frakturer vid behandling med bensodiazepiner; hjärtsvikt vid behandling med NSAID; samt ogynnsamma effekter vid användning av läkemedelskombinationer som kan ge kliniskt relevanta läkemedelsinteraktioner – baseras bedömningen av evidensstyrka enbart på kohort- och fall-kontrollstudier, vilket inte är oväntat med tanke på de etiska hindren för att genomföra kontrollerade studier av potentiellt allvarliga biverkningar. De flesta studier är av fall-kontrolltyp, men den studiedesignen kan ha fördelar framför en kohortstudie när det gäller att studera biverkningar, eftersom den ger större möjligheter att erhålla säkra data om exponering [43]. Avsaknaden av RCT innebär dock att evidensstyrkan inte är lika hög för dessa indikatorer.

Slutligen är det värt att framhålla att, även om det finns vetenskapligt belegg för att bensodiazepiner ökar risken för fall och höftfrakturer hos äldre, ger hittillsvarande studier inget stöd för att de långverkande preparaten skulle vara mer benägna att orsaka fall/frakturer än de mer kortverkande preparaten. Vissa resultat – främst av Herings och medarbetare [22] som observerade ett samband mellan fall och plötsliga dosökningar och samtidig användning av flera bensodiazepiner samt ett starkt dos-effektsamband – tyder istället på att risken snarare kan vara relaterad till dosen.

**Tabell 3.1.3** Risk för kognitiv störning/konfusion i samband med behandling med läkemedel med antikolinerga effekter eller bieffekter.

Första författare År, referens Land	Studietyper	Patienter Vårdform Antal vid start	Intervention	Effektmått Uppföljningstid	Resultat	Bortfall	Bevisvärde Kommentarer
Katz IR et al 1998 [16] USA	RCT cross-over- design	Friska försöks- personer, medel- ålder 67,2 år, n=12	Oxybutynin (5 och 10 mg), difenhydramin (50 mg) och placebo	En timmes kognitivt testbatteri 90 minuter efter administrering	Signifikant reduktion efter oxybutynin i 7 och difenhydramin i 5 av 15 tester	–	Medelhögt  Liten studie
Naranjo CA et al 2000 [18] Kanada	RCT	Friska äldre, n=10 medelålder 70 år. Yngre frivilliga, n=9 medelålder 33 år	En dos skopolamin (0,5 mg, iv) eller placebo	Mätning av "word- recall" (Buschke Selective Reminding Test) under 2 timmar efter administrering	Äldre visade större reduktion jämfört med yngre 60, 90 och 120 minuter efter administrering (p<0,05)	–	Medelhögt  Liten studie
Pomara N et al 2004 [17] USA	RCT cross-over- design	Tolv äldre med respektive utan ApoEε4-allelen, av totalt 24 kogni- tivt intakta äldre (ålder 62–76 år)	Enkeldos trihexyfenidyl (1 eller 2 mg peroralt) eller placebo. Sju dagars "wash-out"-period	Minnes- och psyko- motortest före samt 1, 2, 5 och 5 timmar efter administrering	Signifikant påverkan på "delayed recall" efter 1 och 2 mg hos allelbärare men ej hos icke-bärare. Starkare effekt av 2 mg på "total recall" hos allelbärare	1 person i placebo- gruppen	Högt
Richardson JS et al 1994 [19] Kanada	RCT	Patienter (n=37; ålder 18–70 år) med diagnos "major depressive disorder"	En veckas behandling med placebo följt av 6 veckor med amitrip- tylin eller fluoxetin	Klinisk bedömning, "verbal learning test", före samt 3 och 6 veckor efter påbörjad behandling. Blodprovstagning för mätning av anti- kolinerg aktivitet	Sämre testresultat och högre antikolinerg aktivitet i serum, hos patienter med amitrip- tylinbehandling	–	Medelhögt  Enkelblind, en betydande andel yngre patienter

IV = Intravenös; RCT = Randomiserad kontrollerad studie

**Tabell 3.1.4 Risk för fall i samband med behandling med bensodiazepiner.**

Första författare År, referens Land	Studietyp	Studiepopulation	Exponering	Resultat	Bevisvärde Kommentarer
Frels C et al 2002 [20] Storbritannien	Fall–kontrollstudie	Patienter inlagda på akutmedicinsk vårdavdelning. De som fallit på avdelningen, 181 patienter, jämfördes med 181 kontroller från "next bed". Medelålder 73,3 respektive 73,7 år	Användning av bensodiazepiner	46% av de som fallit tog bensodiazepiner, jämfört med 27% av kontrollerna. Logistisk regression visade OR=2,3 (95% KI 1,4–3,7) för fall vid bensodiazepinanvändning	Medelhögt
Gales BJ et al 1995 [21] USA	Fall–kontrollstudie	100 patienter, 70 år och äldre, som fallit och 100 ålders- och könsmatchade kontroller, inkomna till sjukhus under samma 17-månadersperiod	Användning av bl a bensodiazepiner under 48 timmar före fall eller referenstidpunkt	Användning av bl a bensodiazepiner var vanligare bland de som fallit (40% vs 20% OR=2,67). Ingen skillnad med avseende på användning av långverkande preparat	Lågt Ingen kontroll för "confounders"
Herings RM et al 1995 [22] Nederländerna	Fall–kontrollstudie	493 patienter, 55 år och äldre, som vårdats på sjukhus för femurfraktur pga fall, och 1 311 ålders- köns- och apoteksmatchade kontroller, under 1986–1992	Aktuell användning av bensodiazepiner vid indexdatum (frakturdatum för fallen och samma datum för kontrollerna)	Fall var associerade med aktuell användning av bensodiazepiner (OR=1,6; 95% KI 1,2–2,1), främst kortverkande preparat (OR=1,5; 95% KI 1,1–2,0). Signifikant samband med plötsliga dosökningar och användning av flera bensodiazepiner. Dessutom starkt dos–effektsamband	Medelhögt
Pierfitte C et al 2001 [24] Frankrike	Fall–kontrollstudie	Akutmottagningen på universitetssjukhus. Alla höftfrakturer, ej relaterade till trafikolyckor eller cancer, hos 65 år och äldre. 245 fall och 817 matchade kontroller	Användning av bensodiazepiner, enligt enkät, journal eller serumanalys	Bensodiazepinanvändning i sin helhet var inte associerad med ökad risk för fraktur (OR=0,9; 95% KI, 0,5–1,5). Dock signifikant samband för lorazepam	Medelhögt Ej fullständig åldersmatchning. Ofullständigt beskriven kontroll för "confounders"
Ray WA et al 1989 [25] USA	"Nested" fall–kontrollstudie	4 501 höftfrakturer (slutenvårdsregister 1977–1985) och 24 041 ålders- och könsmatchade populationskontroller, 65 år och äldre	Användning av bensodiazepiner de senaste 30 dagarna före indexdatum (frakturdatum för fallen och samma datum för kontrollerna)	RR för höftfraktur var 1,7 (95% KI 1,5–2,0) för långverkande bensodiazepiner och 1,1 (0,9–1,3) för kortverkande bensodiazepiner	Medelhögt Ej kontroll för diagnoser

Tabellen fortsätter på nästa sida

**Tabell 3.1.4** fortsättning

Första författare År, referens Land	Studietyper	Studiepopulation	Exponering	Resultat	Bevisvärde Kommentarer
Ryynanen OP et al 1993 [23] Finland	Fall-kontrollstudie	380 personer, 65 år och äldre, som sökt vård pga fall under ett år, och 342 ej matchade kontroller utvalda slumpmässigt från populationsregister	Serumnivåer av bensodiazepiner	Logistisk regression ( $p=0,0023$ respektive $p<0,001$ ) och log-lineär regression ( $OR=3,3$ ; 95% KI 1,6–6,9 respektive $OR=1,5$ ; 95% KI 1,3–2,2) visade signifikant samband mellan fall och förekomst av bensodiazepiner i serum hos både män och kvinnor	Medelhögt  Kontroller ej matchade, men justerat för ålder i analysen samt stratifierat för kön
Wang PS et al 2001 [26] USA	Fall-kontrollstudie	65 år och äldre utvalda från populationsregister; 1 222 personer som genomgått kirurgi pga höftfraktur, under ett år, och 4 888 ålders- och könsmatchade kontroller	Förskrivning av bensodiazepiner som täcker indexdatum (inläggningsdatum för fallen och ett slumpmässigt utvalt frekvensmatchat datum för kontrollerna)	Bensodiazepiner i doser $\geq 3$ mg i diazepamekvivalenter ökade justerad (logistisk regression) risk för fraktur med 50% ( $OR=1,47$ ). Signifikant ökad risk för $\leq 2$ veckors och $>1$ månads behandling. Ingen skillnad mellan kort- och långverkande preparat	Medelhögt  Ej kontroll för vissa läkemedel som potentiellt kan orsaka fall
Yip YB et al 1994 [27] Australien	Fall-kontrollstudie	65 år och äldre (medelålder 82 år) på ett sjukhem, som fallit minst en gång (71 stycken) under ett år, jämfördes med dem som inte fallit (55 stycken) under perioden	Användning av läkemedel enligt journal, inom 24 timmar före fallet, eller ett slumpmässigt datum för kontrollerna	Signifikant ökad $RR=1,67$ ; 95% KI, 1,21–2,29 och justerad (logistisk regression) $OR=4,42$ ; 95% KI 1,18–16,52 för fall vid användning av antipsykotika. Dock ej signifikant ökad risk för sömnmedel och lugnande medel (varav merparten bensodiazepiner)	Lågt  Litet material. Ingen powerberäkning. Omatchade kontroller

KI = Konfidensintervall; OR = Oddsquot; RR = Relativ risk



**Tabell 3.1.5 Risk för magsår/magblödning i samband med behandling med NSAID eller acetylsalicylsyra.**

Första författare År, referens Land	Studietyp	Patienter Vårdform Antal vid start	Intervention	Effektmått Uppföljningstid	Resultat	Bortfall	Bevisvärde Kommentarer
Goldstein JL et al 2006 [28] USA	RCT	Friska individer 65–75 år, utan behandling med NSAID eller COX-2-hämmare under senaste 2 veckorna och normal slemhinna i övre mag-tarmkanalen	Valdecoxib 20 mg 2 gånger dagligen (n=61) Naproxen 500 mg 2 gånger dagligen (n=60) Placebo (n=60) Behandlingstid 6,5 dagar	Endoskopiverifierat ulcus i magsäck eller duodenum, grad 7 (≥3 mm i diameter)	Högre incidens sår vid naproxenbehandling jämfört med placebo, såväl i magsäck (15,3% vs 1,7%; p<0,03) som i duodenum (8,5% vs 0%; p<0,03)	Två i naproxen-gruppen föll bort pga biverkningar respektive ovilja	Högt
Hawkey CJ et al 2001 [30] Storbritannien	RCT, poolade data från 2 studier	Artrospatienter, 50 år och äldre, med NSAID-behandling förmodad att pågå minst 6 månader; utan tecken på sår i matstrupe/magsäck/duodenum, pylorusobstruktion eller erosiv esofagit vid endoskopi vid baslinjen, eller tidigare kirurgi i övre mag-tarmkanalen eller användning av kortikosteroider	Placebo (n=371), Rofecoxib 25 mg/dag (n=390) och 50 mg/d (n=379) Ibuprofen 2 400 mg/dag (n=376)	Förutom endoskopiverifierat ulcus/blödning; klinisk gastro-intestinal perforation, ulcus eller blödning under 12 veckor	Kumulativ incidens av endoskopiskt verifierat ulcus var 28,5% med ibuprofen och 7,3% med placebo. Vanligare hos patienter 65 år och äldre (p=0,099). Hög relativ risk RR=5,9; 95% KI, 1,9–18,3) för klinisk blödning hos 65 år och äldre	340 av 371 kontroller samt 354 av 376 ibuprofen-behandlade patienter analyserade (ITT)	Högt  Ingen powerberäkning presenteras
Hunt RH et al 2003 [29] Kanada	RCT	Artrospatienter, 45–90 år, utan sår i matstrupe/magsäck/duodenum, pylorusobstruktion eller erosiv gastrit vid endoskopi vid baslinjen	Etoricoxib 120 mg 1 gång dagligen (n=221) Ibuprofen 800 mg 3 gånger dagligen (n=226) Placebo (n=233). Behandlingstid 12 veckor	Endoskopiverifierat ulcus i magsäck eller duodenum, med diameter ≥3 mm	Högre incidens sår hos ibuprofenbehandlade (17%) jämfört med placebo (1,86%). Skillnad 15,2%; 95% KI 9,8–20,6, p<0,001	Bortfall 22 i ibuprofen-gruppen, 21 i placebo-gruppen	Medelhögt  Ingen powerberäkning presenteras

Tabellen fortsätter på nästa sida

**Tabell 3.1.5** fortsättning

Första författare År, referens Land	Studietyp	Patienter Vårdform Antal vid start	Intervention	Effektmått Uppföljningstid	Resultat	Bortfall	Bevisvärde Kommentarer
Langman MJ et al 1994 [33] Storbritannien	Fall-kontroll- studie	Patienter 60 år och äldre, 1 144 inlagda på sjukhus pga magblödning, 1 126 sjukhuskontroller, 989 öppenvårdskontroller	–	Användning av NSAID enligt frågeformulär	Starkt samband med användning av NSAID 3 månader före in- läggning. OR=4,5; 95% KI, 3,6–5,6. Lägst OR för ibuprofen, högst för azapropazon och keto- profen	–	Medelhögt

ITT = Intention to treat; KI = Konfidensintervall; NSAID = Icke-steroida anti-inflammatoriska medel; OR = Oddsquot; RCT = Randomiserad kontrollerad studie; RR = Relativ risk

**Tabell 3.1.6** Risk för hjärtsvikt i samband med behandling med NSAID eller acetylsalicylsyra.

Första författare År, referens Land	Studietyp	Studiepopulation	Exponering/utfall	Resultat	Bevisvärde Kommentarer
Heerdink ER et al 1998 [34] Nederländerna	Kohort	Användare av diuretika och/eller NSAID i populationen n=10 519 (55 år och äldre, varav 71% 65 år och äldre)	Sjukhusinläggning pga hjärtsvikt	En fördubblad risk (RR=1,8; 95% KI 1,4–2,4) för inläggning pga hjärtsvikt vid samtidig användning av NSAID och diuretika jämfört enbart diuretika	Medelhögt
Feenstra J et al 2002 [35] Nederländerna	Kohort	Normalpopulation ≥55 år. Ej hjärtsvikt eller ekokardiografiska tecken på "fractional shortening" <30% n=7 277 Medelålder 70 år 62% kvinnor	Följdes från intervjudatum till det först inträffade av: hjärtsviktsdiagnos, död, drop-out eller slutet på uppföljningstid	Justerad RR för händelsen hjärtsvikt vid NSAID-användning: RR=1,1 (95% KI 0,7–1,7). För återinsjuknande i hjärtsvikt RR=9,9 (95% KI 1,7–57,0)	Medelhögt
Garcia Rodriguez LA et al 2003 [36] Spanien	"Nested" fall-kontrollstudie	Öppenvårdspatienter 40–84 år. Ej hjärtsvikt eller cancer vid studiestart. 857 patienter som utvecklade hjärtsvikt under 1 års tid, och 5 000 ålders- och könsmatchade kontroller	Användning av NSAID enligt General Practice Research Database	Justerad RR för hjärtsvikt vid aktuell användning av NSAID: RR=1,6 (95% KI 1,2–2,1)	Medelhögt
Huerta C et al 2006 [37] Spanien	"Nested" fall-kontrollstudie	1 396 personer (60–84 år) som lagts in första gången på sjukhus pga hjärtsvikt, jämförda med 5 000 slumpvis utvalda ålders- och könsmatchade kontroller. Data under en treårsperiod från öppenvårdsregister	Aktuell användning av NSAID = senaste förskrivningen sträcker sig 30 dagar före eller närmare indexdatum (diagnosdatum, eller slumpmässigt för kontrollerna)	Ökad risk för förstagångsinläggning på sjukhus pga hjärtsvikt vid aktuell NSAID-användning (RR=1,3; 95% KI 1,1–1,6)	Medelhögt
Page J et al 2000 [38] Australien	Fall-kontrollstudie	365 patient inlagda på sjukhus pga hjärtsvikt (medelålder 76,6 år), och 658 kontroller, inlagda på samma sjukhus, men utan hjärtsvikt (medelålder 75,1 år)	Användning av NSAID senaste veckan och månaden före indexdatum, enligt patientintervju	Användning av NSAID senaste veckan, var associerad med en fördubblad risk för inläggning på sjukhus pga hjärtsvikt. (OR=2,1; 95% KI 1,2–3,3). Högre risk om anamnes på hjärtsjukdom (OR=10,5; 95% KI 2,5–44,9). OR korrelerade positivt till NSAID-dos och var högre för långverkande preparat	Medelhögt

KI = Konfidensintervall; NSAID = Icke-steroida antiinflammatoriska medel;  
OR = Oddsquot; RR = Relativ risk

**Tabell 3.1.7** Risk för ogynnsamma effekter vid användning av läkemedelskombinationer som kan ge kliniskt relevanta läkemedelsinteraktioner.

Första författare År, referens Land	Studietyper	Studiepopulation	Exponering/utfall	Resultat	Bevisvärde Kommentarer
Schneider JK et al 1992 [39] USA	Prospektiv, observation	Internmedicinsk och geriatrisk klinik. 463 patienter	Förstagångsdokumentation av ogynnsam läkemedelseffekt	107 ogynnsamma läkemedelseffekter hos 97 patienter. Signifikant samband med bl a förekomst av potentiella läkemedelsinteraktioner	Lågt
Shorr RI et al 1993 [40] USA	Retrospektiv, kohort	103 954 Medicaid-patienter 65 år och äldre	Användning av NSAID och orala antikoagulantia, var och en för sig eller tillsammans. Sjukhusinläggning pga magsår	RR för blödande magsår vid samtidig användning av NSAID och orala antikoagulantia jämfört med användning av endera preparatet var RR= 12,7 (95% KI 6,3–25,7)	Medelhögt
Juurlink DN et al 2003 [41] Kanada	Fall-kontrollstudie	Populationsbaserad. 10 615 patienter, 66 år och äldre, med litiumbehandling i Ontario	Samtidig användning av litium, och tiazider, loopdiuretika, ACE-hämmare eller NSAID	Ökad RR för inläggning på sjukhus pga litium-intoxikation inom en månad efter påbörjad behandling med loopdiuretika (RR= 5,5; 95% KI 1,9–16,1) eller ACE-hämmare (RR= 7,6; 95% KI 2,6–22,0)	Medelhögt
Juurlink DN et al 2004 [42] Kanada	"Nested" fall-kontrollstudie	Alla invånare i Ontario, 66 år och äldre, behandlade med glibenklamid (glyburide), digoxin eller ACE-hämmare. Fall utgjordes av de patienter som lades in på sjukhus pga biverkningar	Användning av interagerande medicin veckan närmast före inläggning	Justerat OR visade starka samband mellan inläggning pga hypoglykemi och samtidig användning av glibenklamid och trimetoprimsulfa (OR= 6,6; 95% KI 4,5–9,7); digitalisintoxikation och digoxin+klaritromycin (OR= 11,7; 95% KI 7,5–18,2); samt hyperkalemi och ACE-hämmare + kaliumsparande diuretika (OR= 20,3; 95% KI 13,4–30,7), veckan före inläggning	Medelhögt

ACE-hämmare = Läkemedel mot högt blodtryck; KI = Konfidensintervall; NSAID = Icke-steroida antiinflammatoriska medel; OR = Oddsquot; RR = Relativ risk

## Referenser

1. Shelton PS, Fritsch MA, Scott MA. Assessing medication appropriateness in the elderly: a review of available measures. *Drugs Aging* 2000;16:437-50.
2. Schrader SL, Dressing B, Blue R, Jensen G, Miller D, Zawada ET. The Medication Reduction Project: combating polypharmacy in South Dakota elders through community-based interventions. *S D J Med* 1996;49:441-8.
3. Beers MH. Explicit criteria for determining potentially inappropriate medication use by the elderly. An update. *Arch Intern Med* 1997;157:1531-6.
4. Beers MH, Ouslander JG, Rollinger I, Reuben DB, Brooks J, Beck JC. Explicit criteria for determining inappropriate medication use in nursing home residents. UCLA Division of Geriatric Medicine. *Arch Intern Med* 1991;151:1825-32.
5. Fick DM, Cooper JW, Wade WE, Waller JL, Maclean JR, Beers MH. Updating the Beers criteria for potentially inappropriate medication use in older adults: results of a US consensus panel of experts. *Arch Intern Med* 2003;163:2716-24.
6. McLeod PJ, Huang AR, Tamblyn RM, Gayton DC. Defining inappropriate practices in prescribing for elderly people: a national consensus panel. *CMAJ* 1997;156:385-91.
7. Osborne CA, Batty GM, Maskrey V, Swift CG, Jackson SH. Development of prescribing indicators for elderly medical inpatients. *Br J Clin Pharmacol* 1997;43:91-7.
8. Osborne CA, Hooper R, Swift CG, Jackson SH. Explicit, evidence-based criteria to assess the quality of prescribing to elderly nursing home residents. *Age Ageing* 2003;32:102-8.
9. Schmader K, Hanlon JT, Weinberger M, Landsman PB, Samsa GP, Lewis I, et al. Appropriateness of medication prescribing in ambulatory elderly patients. *J Am Geriatr Soc* 1994;42:1241-7.
10. Lipton HL, Bird JA, Bero LA, McPhee SJ. Assessing the appropriateness of physician prescribing for geriatric outpatients. Development and testing of an instrument. *J Pharm Technol* 1993;9:107-13.
11. Winslade NE, Bajcar JM, Bombassaro AM, Caravaggio CD, Strong DK, Yamashita SK. Pharmacist's management of drug-related problems: a tool for teaching and providing pharmaceutical care. *Pharmacotherapy* 1997;17:801-9.
12. Socialstyrelsen. Indikatorer för utvärdering av kvaliteten i äldres läkemedels-terapi. Socialstyrelsens förlag. 2003-110-20.
13. van Dijk KN, Pont LG, de Vries CS, Franken M, Brouwers JR, de Jong-van den Berg LT. Prescribing indicators for evaluating drug use in nursing homes. *Ann Pharmacother* 2003;37:1136-41.
14. Roberts MS, Stokes JA. Explicit evidence-based prescribing criteria – an important step in achieving quality therapeutics in nursing homes. *Age Ageing* 2003;32:6-7.
15. SBU. Demenssjukdomar. En systematisk litteraturoversikt. Stockholm: Statens

- beredning för medicinsk utvärdering (SBU); 200. SBU-rapport nr 172E/1+2+3. ISBN 978-91-85413-23-2, 978-91-85413-24-9, 978-91-85413-25-6.
16. Katz IR, Sands LP, Bilker W, DiFilippo S, Boyce A, D'Angelo K. Identification of medications that cause cognitive impairment in older people: the case of oxybutynin chloride. *J Am Geriatr Soc* 1998; 46:8-13.
17. Pomara N, Willoughby LM, Wesnes K, Sidtis JJ. Increased anticholinergic challenge-induced memory impairment associated with the APOE-epsilon4 allele in the elderly: a controlled pilot study. *Neuropsychopharmacology* 2004;29: 403-9.
18. Naranjo CA, Fourie J, Herrmann N, Lanctot KL, Birt C, Yau KK. Probing peripheral and central cholinergic system responses. *J Psychiatry Neurosci* 2000; 25:325-36.
19. Richardson JS, Keegan DL, Bowen RC, Blackshaw SL, Cebrian-Perez S, Dayal N, et al. Verbal learning by major depressive disorder patients during treatment with fluoxetine or amitriptyline. *Int Clin Psychopharmacol* 1994;9:35-40.
20. Frels C, Williams P, Narayanan S, Gariballa SE. Iatrogenic causes of falls in hospitalised elderly patients: a case-control study. *Postgrad Med J* 2002;78:487-9.
21. Gales BJ, Menard SM. Relationship between the administration of selected medications and falls in hospitalized elderly patients. *Ann Pharmacother* 1995;29:354-8.
22. Herings RM, Stricker BH, de Boer A, Bakker A, Sturmans F. Benzodiazepines and the risk of falling leading to femur fractures. Dosage more important than elimination half-life. *Arch Intern Med* 1995;155:1801-7.
23. Ryyanen OP, Kivela SL, Honkanen R, Laippala P, Saano V. Medications and chronic diseases as risk factors for falling injuries in the elderly. *Scand J Soc Med* 1993;21:264-71.
24. Pierfitte C, Macouillard G, Thicoipe M, Chaslerie A, Pehourcq F, Aissou M, et al. Benzodiazepines and hip fractures in elderly people: case-control study. *BMJ* 2001;322:704-8.
25. Ray WA, Griffin MR, Downey W. Benzodiazepines of long and short elimination half-life and the risk of hip fracture. *JAMA* 1989;262:3303-7.
26. Wang PS, Bohn RL, Glynn RJ, Mogun H, Avorn J. Hazardous benzodiazepine regimens in the elderly: effects of half-life, dosage, and duration on risk of hip fracture. *Am J Psychiatry* 2001;158:892-8.
27. Yip YB, Cumming RG. The association between medications and falls in Australian nursing-home residents. *Med J Aust* 1994;160:14-8.
28. Goldstein JL, Aisenberg J, Lanza F, Schwartz H, Sands GH, Berger MF, Pan S. A multicenter, randomized, double-blind, active-comparator, placebo-controlled, parallel-group comparison of the incidence of endoscopic gastric and duodenal ulcer rates with valdecoxib or naproxen in healthy subjects aged 65 to 75 years. *Clin Ther* 2006;28:340-51.
29. Hunt RH, Harper S, Watson DJ, Yu C, Quan H, Lee M, et al. The gastrointestinal safety of the COX-2 selective inhibitor etoricoxib assessed by both endoscopy and

- analysis of upper gastrointestinal events. *Am J Gastroenterol* 2003;98:1725-33.
30. Hawkey CJ, Laine L, Harper SE, Quan HU, Bolognese JA, Mortensen E. Influence of risk factors on endoscopic and clinical ulcers in patients taking rofecoxib or ibuprofen in two randomized controlled trials. *Aliment Pharmacol Ther* 2001;15:1593-601.
31. Goldstein JL, Silverstein FE, Agrawal NM, Hubbard RC, Kaiser J, Maurath CJ, et al. Reduced risk of upper gastrointestinal ulcer complications with celecoxib, a novel COX-2 inhibitor. *Am J Gastroenterol* 2000;95:1681-90.
32. Goldstein JL, Eisen GM, Agrawal N, Stenson WF, Kent JD, Verburg KM. Reduced incidence of upper gastrointestinal ulcer complications with the COX-2 selective inhibitor, valdecoxib. *Aliment Pharmacol Ther* 2004;20:527-38.
33. Langman MJ, Weil J, Wainwright P, Lawson DH, Rawlins MD, Logan RF, et al. Risks of bleeding peptic ulcer associated with individual non-steroidal anti-inflammatory drugs. *Lancet* 1994;343:1075-8.
34. Heerdink ER, Leufkens HG, Herings RM, Ottervanger JP, Stricker BH, Bakker A. NSAIDs associated with increased risk of congestive heart failure in elderly patients taking diuretics. *Arch Intern Med* 1998;158:1108-12.
35. Feenstra J, Heerdink ER, Grobbee DE, Stricker BH. Association of nonsteroidal anti-inflammatory drugs with first occurrence of heart failure and with relapsing heart failure: the Rotterdam Study. *Arch Intern Med* 2002;162:265-70.
36. Garcia Rodriguez LA, Hernandez-Diaz S. Nonsteroidal antiinflammatory drugs as a trigger of clinical heart failure. *Epidemiology* 2003;14:240-6.
37. Huerta C, Varas-Lorenzo C, Castellsague J, Garcia Rodriguez LA. Non-steroidal anti-inflammatory drugs and risk of first hospital admission for heart failure in the general population. *Heart* 2006;92:1610-5.
38. Page J, Henry D. Consumption of NSAIDs and the development of congestive heart failure in elderly patients: an underrecognized public health problem. *Arch Intern Med* 2000;160:777-84.
39. Schneider JK, Mion LC, Frengley JD. Adverse drug reactions in an elderly outpatient population. *Am J Hosp Pharm* 1992;49:90-6.
40. Shorr RI, Ray WA, Daugherty JR, Griffin MR. Concurrent use of nonsteroidal anti-inflammatory drugs and oral anti-coagulants places elderly persons at high risk for hemorrhagic peptic ulcer disease. *Arch Intern Med* 1993;153:1665-70.
41. Juurlink DN, Mamdani M, Kopp A, Laupacis A, Redelmeier DA. Drug-drug interactions among elderly patients hospitalized for drug toxicity. *JAMA* 2003;289:1652-8.
42. Juurlink DN, Mamdani MM, Kopp A, Rochon PA, Shulman KI, Redelmeier DA. Drug-induced lithium toxicity in the elderly: a population-based study. *J Am Geriatr Soc* 2004;52:794-8.
43. Cumming RG. Epidemiology of medication-related falls and fractures in the elderly. *Drugs Aging* 1998;12:43-53.

## Förteckning över exkluderade artiklar

- Hawkey CJ, Laine L, Simon T, Quan H, Shingo S, Evans J. Incidence of gastroduodenal ulcers in patients with rheumatoid arthritis after 12 weeks of rofecoxib, naproxen, or placebo: a multicentre, randomised, double blind study. *Gut* 2003;52:820-6.
- Hohl CM, Dankoff J, Colacone A, Afilalo M. Polypharmacy, adverse drug-related events, and potential adverse drug interactions in elderly patients presenting to an emergency department. *Ann Emerg Med* 2001;38:666-71.
- Hunt RH, Harper S, Callegari P, Yu C, Quan H, Evans J, et al. Complementary studies of the gastrointestinal safety of the cyclo-oxygenase-2-selective inhibitor etoricoxib. *Aliment Pharmacol Ther* 2003;17:201-10.
- Laine L, Maller ES, Yu C, Quan H, Simon T. Ulcer formation with low-dose enteric-coated aspirin and the effect of COX-2 selective inhibition: a double-blind trial. *Gastroenterology* 2004;127:395-402.
- Osterziel KJ, Nagel F, Dietz R. [Therapy with ACE inhibitors in chronic heart failure and limited kidney function]. *Z Kardiol* 1994;83 Suppl 4:81-7.
- Schwab M, Roder F, Aleker T, Ammon S, Thon KP, Eichelbaum M, et al. Psychotropic drug use, falls and hip fracture in the elderly. *Aging (Milano)* 2000;12:234-9.
- Schwartz D, Kornowski R, Lehrman H, Averbuch M, Pines A, Greenland M, et al. Combined effect of captopril and aspirin in renal hemodynamics in elderly patients with congestive heart failure. *Cardiology* 1992;81:334-9.





## 3.2 Riskfaktorer associerade med biverkningar och ogynnsamma effekter

### Slutsatser

- Biverkningar är vanligt förekommande bland äldre i alla vårdformer (Evidensstyrka 3).
- En stor del (28–54 procent) av dessa biverkningar har bedömts som undvikbara (Evidensstyrka 3).
- Orsaker till brister i läkemedelsbehandlingen:
  - Felaktig ordination (Evidensstyrka 3)
  - Utebliven uppföljning eller ingen reaktion på uppföljningssignaler (Evidensstyrka 3)
  - Fel i dispensering är ovanliga i relation till andra typer av fel (Evidensstyrka 3)
  - Polyfarmaci som orsak till ökad förekomst av biverkningar (Evidensstyrka 3).

### Inledning

Biverkningar av läkemedel är när behandlingen ger upphov till oönskade och ogynnsamma effekter på hälsa eller välbefinnande. Äldre personer har en ökad risk för biverkningar som en följd av åldersrelaterade fysiologiska förändringar och genom en ökad förekomst av behandlingskrävande sjukdomar. Alla läkemedel kan ge biverkningar antingen som en följd av förutsebara effekter av felaktig användning eller som överkänslighetsreaktioner och andra oförutsebara biologiska effekter. Läkemedel, som när de används var för sig har en liten biverkningsrisk, kan tillsammans vid samtidig behandling kraftigt öka risken för biverkningar. Olika personer med olika sjukdomstillstånd har en varierande känslighet för biverkningar. Symtomen på biverkningar varierar också mellan individer och mellan läkemedel, och kan ofta vara svåra att skilja från symtomen av sjukdomar. Många olika faktorer avgör alltså om en läkemedelsbehandling ger biverkningar. Det här avsnittet undersöker kunskaperna kring dessa faktorer.

# Systematisk litteraturgenomgång

## Frågeställning

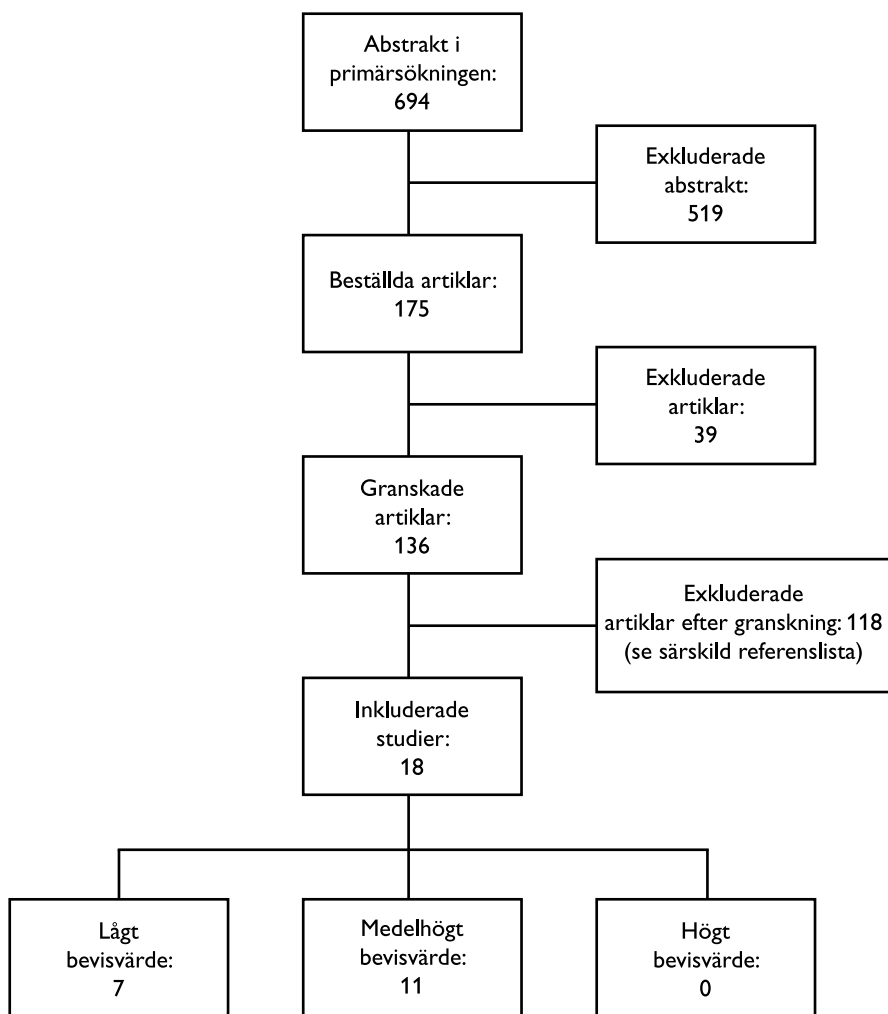
Vilka riskfaktorer hos äldre läkemedelsbehandlade personer sätts i samband med uppkomst av ogynnsamma effekter och biverkningar, och vilken är evidensen för sambanden?

## Inklusionskriterier

Sökning gjordes efter såväl experimentella studier som analytiska epidemiologiska studier där risken för biverkningar eller ogynnsamma effekter av läkemedel jämförs mellan behandlingsgrupper med olika förekomst av potentiella riskfaktorer. Studierna omfattade uteslutande personer över 65 år som läkemedelsbehandlats både i öppen och i slutenvård. Förteckning över de system för kriterier för biverkningar eller ogynnsamma effekter som förekommer i studierna med hänvisning till referens redovisas i Faktaruta 3.2.1 sist i detta avsnitt.

## Resultat av litteratursökningen och urval av studier

Sökning gjordes i PubMed från 1966 till februari 2007. Detaljerad sökstrategi redovisas i Bilaga 1. Sökningen gav 694 artiklar. Utifrån inklusionskriterierna valde två oberoende granskare via titel och/eller abstrakt ut 175 studier för vidare selektion efter genomläsning i fulltext. Bland de beställda artiklarna exkluderades ytterligare 39 eftersom de inte var relevanta för frågeställningen. Med de vida inklusionskriterierna gav urvalsprocessen 136 studier för vidare granskning med särskilda, i förväg fastställda kriterier avseende studiekvalitet. Etthundraarton studier exkluderades och av de 18 studier som inkluderades i den systematiska översikten tilldelades 11 stycken ett medelhögt bevisvärde medan 7 studier bedömdes ha ett lågt bevisvärde (se Tabell 3.2.1). Ingen studie i översikten har ett högt bevisvärde. Frågeställningen låter sig inte studeras med experimentella metoder och samtliga granskade studier är genomförda med observationell studiemetodik.



**Figur 3.2.1** Flödesschema.

Data från inkluderade studier presenteras i Tabell 3.2.1.

## Beskrivning av studier och resultat

Sambandet mellan olämplig läkemedelsanvändning och sannolikheten för ogynnsamma hälsoeffekter har undersökts i en nordamerikansk kohortstudie med 117 patienter. Vid 15 vårdinrättningar för långtidsvård, där i medeltal nio eller fler läkemedel ordinerades per patient under en

fördefinierad tidsperiod, valdes 1 527 patienter med en förmodad hög risk för polyfarmaci [1]. Information om medicinering och utfall inhämtades genom journalgenomgångar. Olämplig behandling definierades enligt Beers kriterier [2] och ogynnsamma hälsoeffekter som inläggning på akutsjukhus, besök på akutmottagning eller död. En sjukvårdsadministrativ databas (Medicaid-databasen) gav information om utfall. Nära hälften av patienterna hade minst en olämplig läkemedelsbehandling (46,5 procent). Olämplig behandling med antihistaminer, analgetika, järntillskott eller hjärt-kärlläkemedel var vanligast. Risken för olämplig behandling ökade med antalet ordinerade läkemedel (OR 1,14; 95% KI 1,10–1,17) medan ålder, kön och vårdtid inte påverkade risken. Patienter med demenssjukdom hade en lägre risk för olämplig behandling (OR 0,75; 95% KI 0,56–0,99). För övriga diagnoser sågs inget samband med risken för olämplig behandling. Tretton procent (n = 143) hade någon ogynnsam hälsoeffekt av läkemedelsbehandlingen. Olämplig behandling mer än fördubblade risken för en ogynnsam hälsoeffekt (OR 2,34; 95% KI 1,61–3,40). Risken minskade med ökande ålder. Patienter med den vanligast förekommande olämpliga läkemedelsbehandlingen (dextropropoxifen, 14,4%, n = 161) hade störst risk att drabbas av en ogynnsam hälsoeffekt (OR 2,39; 95% KI 1,54–3,71). Studien bedömdes ha ett medelhögt bevisvärde.

Förekomsten av och riskfaktorer för förebyggbar läkemedelsrelaterad sjuklighet (PDRM – ”preventable drug-related morbidity”) har undersökts i en amerikansk kohortstudie baserad på data från Medicare-databasen [3]. Förekomst av PDRM identifierades via 52 egenutvecklade indikatorer och sambandet mellan PDRM och 18 hypotetiska riskfaktorer undersöktes. Information om riskfaktorerna hämtades från ett hälsoformulär som besvarats av cirka 50 procent av hälsovårdsplanens medlemmar. I studien inkluderades 3 365 äldre personer. Den kumulativa incidensen för PDRM var 28,8 per 1 000 patienter. Fem av indikatorerna påvisade i nära hälften av alla fall av förebyggbar läkemedelsrelaterad sjuklighet (46,8 procent). De faktorer som befanns öka risken var: fyra eller fler läkemedelsförskrivare (OR 1,31; 95% KI 1,16–1,47), fyra eller fler registrerade diagnoser (OR 2,93; 95% KI 1,80–4,76), ordination av antihypertensiva (OR 2,02; 95% KI 1,16–3,52) och sex eller fler läke-

medelsförskrivningar (OR 1,92; 95% KI 1,08–3,42). Kvinnor hade en lägre risk för PDRM (OR 0,52; 95% KI 0,32–0,82). Studiens bevisvärde är medelhögt.

I en amerikansk jämförande retrospektiv studie undersöktes förekomsten av biverkningar och riskfaktorer hos 131 öppenvårdspatienter vid en geriatrisk klinik och 332 patienter vid en allmänmedicinsk klinik på ett universitetssjukhus [4]. Information om registrerade läkemedelsbiverkningar och läkemedelsinteraktioner liksom potentiella interaktioner hämtades ur journaluppgifter. Läkemedelsinteraktioner hade noterats i enbart 6 journaler (1,3 procent) medan potentiella interaktioner hittades i 143 journaler (31 procent). Det totala antalet biverkningar var 107 hos 97 patienter (21 procent). Majoriteten av de påvisade förstagångsbiverkningarna var även nedtecknade i patientjournalen (86 av 97, 87 procent). Biverkningarna orsakades av läkemedel ur 27 olika kategorier men fyra grupper stod för hälften av alla biverkningar; ACE-hämmare (17 procent), diuretika (14 procent), antidepressiva (10 procent) och NSAID-preparat (10 procent). Faktorer av betydelse för biverkningar var antalet ordinationsförändringar, vårdtid, antalet potentiella läkemedelsinteraktioner, antalet mottagningsbesök, tidigare dokumenterad ”non-compliance” och antalet diagnoser. Patientens ålder, antalet läkemedel och antalet dostillfällen visade inget samband med utveckling av biverkningar. Risken för biverkningar var högre vid den geriatriska kliniken jämfört med den allmänmedicinska (OR 3,02; 95% KI 2,14–3,90). Förekomst av en potentiell läkemedelsinteraktion fördubblade risken (RR 2,17; 95% KI 1,44–2,90). Studien har ett medelhögt bevisvärde.

I en studie med 145 äldre patienter som ingick i en amerikansk klinisk studie av en teambehandling för att bevara den fysiska funktionen hos äldre sjukhusvårdade undersöktes även förekomst av ogynnsamma effekter av läkemedelsbehandling under sjukhusvistelsen [5]. Vid inläggning testades kognitiv och fysisk förmåga. Information om ogynnsamma effekter av läkemedelsbehandlingen inhämtades från journaluppgifter och genom intervjuer med vårdpersonalen. Vid utskrivning testades åter ADL. För att bedöma möjligheterna att förebygga de ogynnsamma

effekterna användes Schumocks kriterier [6] vid retrospektiv granskning av journaldata. Tjugotre patienter (16 procent) hade sammanlagt 28 händelser av ogynnsamma effekter. Tjugofyra av händelserna bedömdes och 13 (46 procent av 28) var möjliga att förebygga. Tio av de 13 förebyggbara händelserna berodde på doseringsfel (olämpligt höga doser). Samtliga ogynnsamma effekter av psykotropa läkemedel och även samtliga fall av förvirring var förebyggbara. Det förelåg ingen skillnad i ålder, kön, fysisk funktion, antal diagnoser eller antal läkemedel mellan patienter med eller utan ogynnsamma effekter. Patienter med en ogynnsam effekt hade dock en lägre kognitiv förmåga vid inskrivning och ordinerades fler nya läkemedel under vårdtiden. Bevisvärdet hos denna studie är lågt.

För att karaktärisera biverkningar, beskriva deras förekomst och konsekvenser i sjukvården, samt identifiera riskfaktorer under månaden närmast efter en sjukhusvistelse bland äldre med hemsjukvård i USA genomfördes en kohortstudie [7]. Av 1 245 personer över 64 år kunde 763 inkluderas i studien (61 procent) och 256 i analyserna (21 procent). Studiepersonerna intervjuades och testades med avseende på kognitiv och fysisk förmåga inom fem dagar efter utskrivning. Medicinlistan från utskrivningen registrerades. En månad efter utskrivningen genomfördes ytterligare en intervju för att få information om eventuella biverkningar. Relevanta symtom som angavs vid intervjun värderades enligt Naranjo och medarbetare [8]. När det gäller läkemedelsbiverkningar var tiden just efter utskrivning riskabel för äldre och sköra patienter. Sextiofyra läkemedelsbiverkningar rapporterades hos 52 patienter (20 procent). Risken för biverkningar ökade med ökande antal nya läkemedel vid utskrivning. Detta sågs främst hos patienter med nedsatt kognitiv förmåga och framför allt när nya läkemedel introducerades. Vid normal kognitiv funktion förelåg inte ökad risk. Kvinnor hade mer än dubbel risk för läkemedelsbiverkningar (OR 2,26; 95% KI 1,06–4,77). Antalet läkemedel vid utskrivning visade inget samband med risk för biverkningar ( $p=0,36$ ). Bevisvärdet av studien bedömdes som medelhögt.

Förekomst av förändringar i medicineringen och ogynnsamma effekter av dessa i samband med inläggning respektive utskrivning från ett akutsjukhus har studerats i en amerikansk undersökning

med 87 sjukhemspatienter [9]. Information om läkemedelsbehandlingen och möjliga ogynnsamma läkemedelseffekter hämtades från journaluppgifter. Naranjos skala [8] användes för att värdera de ogynnsamma effekterna och en femgradig Likert-skala enligt Brennan [10] och medarbetare användes för att värdera sambandet mellan förändringen i läkemedelsbehandlingen och den ogynnsamma effekten. Patienterna lades in på akutsjukhus vid 122 tillfällen. Efter 111 av dessa vårdtillfällen remitterades patienten tillbaka till sjukhemmet (tvåvägsförflyttning). Studien visade att ordinationsförändringar är vanliga vid flytt mellan vårdformer men ett mindre antal ordinationer ändrades vid flytt från sjukhus till sjukhem än vid flytt i motsatt riktning. En femtedel (21 procent) av ändringarna vid återkomst till sjukhem var återgång till läkemedel och doser ordinerade före intag på sjukhus. Av 111 observerade tvåvägsförflyttningar analyserades 71 ytterligare. Vid 14 (20 procent) av dessa sågs ogynnsamma effekter av läkemedel som bedömdes orsakade av förändrad behandling. Hälften av de ogynnsamma effekterna ( $n = 7$ ) orsakades av utsättning av mediciner, den andra hälften var olika dosändringar. Tolv av de 14 ogynnsamma effekterna inträffade under vård på sjukhem. Studien är liten och bevisvärdet är lågt.

I en holländsk primärvårdsstudie med 2 185 personer inhämtades information om läkemedelsbehandling och utfall från datajournaler under två år i syfte att kartlägga eventuellt samband mellan polyfarmaci och biverkan [11]. Polyfarmaci definierades som långtidsanvändning av minst två läkemedel. Nittio procent ( $n = 2 090$ ) av patienterna använde minst ett läkemedel under studietiden och 51 procent hade *regelbunden* medicinering med minst ett läkemedel. Sammanlagt 247 biverkningshändelser registrerades hos 195 (9 procent) patienter (5,7 per 100 patienter). Sextio procent av patienterna med biverkningar uppfyllde inte definitionen för polyfarmaci. Det förelåg inget samband mellan antal läkemedel och risk för biverkningar (OR 1,0; 95% KI 0,9–1,1). Patienter med urinvägsinfektioner och med sömnbesvär hade en signifikant ökad risk för biverkningar (OR 2,5; 95% KI 1,8–3,5 respektive OR 2,4; 95% KI 1,7–3,6). Bland patienter med kroniska sjukdomar hade de med kranskärslsjukdom (OR 1,8; 95% KI 1,2–2,5) och astma/kroniskt obstruktiv lungsjukdom störst biverkningsrisk (OR 1,8; 95% KI 1,1–2,7). Studiens bevisvärde är medelhögt.



För att undersöka möjligheter att förebygga ogynnsamma effekter av läkemedelsbehandling bland sjukhemsboende följdes medicineringen hos 2 916 patienter i nordöstra USA under ett år (total observationstid = 28 839 patientmånader) [12]. Av 546 händelser identifierade som ogynnsamma effekter av läkemedelsbehandling (1,9 per 100 patientmånader) bedömdes 51 procent (n = 276) som möjliga att förebygga (1,0 per 100 patientmånader). Sextiotvå procent (n = 171) av dessa händelser var allvarliga och var förebyggbara med större sannolikhet än icke allvarliga händelser (RR 2,1; 95% KI 1,8–2,5). Vårdpersonal spontant rapporterade en mindre del av händelserna (17 procent, n = 93). Ytterligare 188 händelser, definierade som möjligen läkemedelsorsakade, bedömdes alla vara förebyggbara. De sammanlagt 464 förebyggbara händelserna orsakades av felordinationer (68 procent, n = 315) och bristande uppföljning (70 procent, n = 325). Det vanligaste ordinationsfelet var fel-dosering (63 procent, n = 200) medan 22 procent (n = 68) var läkemedelsinteraktioner och 9 procent (n = 28) felaktigt läkemedelsval. Vanligast uppföljningsfel var underlåtenhet att agera på testresultat eller kliniska fynd (41 procent, n = 133) och otillräcklig eller utebliven terapikontroll (26 procent, n = 83). Överföringsfel i samband med ordination i vårddokument var ovanliga (0,7 procent) liksom vid dispensering (0,5 procent) eller utdelning av läkemedel (3 procent). I förhållande till användningen inträffade ett större antal ogynnsamma effekter av antipsykotika och antibiotika, en mindre andel var emellertid förebyggbara bland händelserna relaterade till antibiotika användning. Studiens bevisvärde bedömdes som medelhögt.

Samma kohort som i studien ovan [12] användes i en fall-kontrollstudie för att studera riskfaktorer för ogynnsamma händelser [13]. Information om möjliga riskfaktorer hämtades ur journaluppgifter. Fallpatienter var de som hade någon händelse med en ogynnsam effekt av läkemedelsbehandling. Kontroller valdes slumpvis från övriga patienter från samma vårdinrättning vid tillfället då händelsen inträffade. Alla patienter som ännu inte hade haft någon händelse var valbara. Sammanlagt 410 patienter hade någon biverkan varav 226 hade minst en händelse med en förebyggbar ogynnsam läkemedelseffekt. Att vara nyintagen på sjukhem (1–2 månader) innebar nära tre gånger ökad risk för en biverkan (OR

2,8; 95% KI 1,5–5,2). Jämfört med dem som behandlades med färre än fem läkemedel innebar ett ökande antal läkemedel en ökad risk för en biverkan, 5–6 läkemedel (OR 2,0; 95% KI 1,2–3,2), 7–8 läkemedel (OR 2,8; 95% KI 1,7–4,7), 9 läkemedel eller fler (OR 3,3; 95% KI 1,9–5,6). Att behandlas med antibiotika (OR 4,0; 95% KI 2,5–6,2), antipsykotika (OR 3,2; 95% KI 2,1–4,9) och antidepressiva (OR 1,5; 95% KI 1,1–2,3) var associerat med en ökad risk för biverkningar generellt. Intag av kosttillskott eller vitaminer medförde en minskad biverkningsrisk (OR 0,42; 95% KI 0,27–0,63). Ett högt komorbiditetsindex (värde 5 eller högre) var associerat med en ökad risk för *förebyggbara* biverkningar (OR 2,6; 95% KI 1,1–6,0). Även uttalad polyfarmaci föll ut som en riskfaktor för sådana ogynnsamma händelser som kan förebyggas, 7–8 läkemedel (OR 3,2; 95% KI 1,4–6,9), 9 läkemedel eller fler (OR 2,9; 95% KI 1,3–6,8). Förutom antibiotika, antipsykotika och antidepressiva var även behandling med antiepileptika en riskfaktor. Behandling med opioider verkade vara en stark riskfaktor för förebyggbara biverkningar (OR 6,6; 95% KI 2,3–19,3). Studiens bevisvärde bedömdes som medelhögt.

Läkemedelsrelaterade händelser bland äldre öppenvårdspatienter har undersökts i en kohortstudie med 30 000 medlemmar i en amerikansk "Health Maintenance Organization – HMO" varav 90 procent är anslutna till Medicare [14]. Händelser identifierades genom rapportering från vårdgivare, journalgenomgångar samt sökning i administrativa incidentrapporter. Händelser som inträffade i samband med sjukhusvård exkluderades. Sammanlagt identifierades 1 523 händelser med ogynnsamma effekter av läkemedel varav 421 (28 procent) bedömdes möjliga att förebygga. Det totala antalet händelser motsvarar en incidens på 50 ogynnsamma effekter per 1 000 personår. Motsvarande incidenstal för de förebyggbara händelserna är 14 per 1 000 patientår. Allvarliga händelser var mer sannolikt förebyggbara (RR 2,25; 95% KI 1,91–2,65). Ogynnsamma effekter var vanligast för läkemedel mot kardiovaskulära sjukdomar men dessa var också de mest förskrivna. Författarna har inte relaterat förekomsten av ogynnsamma effekter till användningen av läkemedel ur olika terapiklasser. Bland de 421 förebyggbara händelserna identifierades 246 (58 procent) fel vid ordinationen och 256 (61 procent) fel vid uppföljningen. Brister i patienters följsamhet (n = 89, 21 procent), felaktigheter vid läkemedelsval (27 procent), dosering (24 procent) och

patientinstruktion (18 procent) samt läkemedelsinteraktion (13 procent) var de vanligaste förebyggbara felen vid ordination. Underlåtenhet att agera på tillgängliga kliniska fynd eller laboratoriedata (37 procent) och inadekvat terapikontroll (36 procent) var de vanligaste felen vid uppföljning av läkemedelsbehandling. Fel vid dispensering av läkemedel var ovanliga (<2 procent). Studiens bevisvärde bedömdes som medelhögt.

Förekomsten av läkemedelsbiverkningar hos 1 247 patienter vid två sjukhem i USA och Kanada har undersökts i en kohortstudie [15]. Riskfaktorer för biverkan bland dessa patienter undersöktes i en ”nested” fall-kontrollstudie. Möjliga läkemedelsrelaterade händelser identifierades i medicinska journaler och incidentrapporter. Händelserna granskades av två läkare vid varje vårdinrättning för att avgöra biverkningsstatus, svårighetsgrad och möjligheten att biverkningen hade kunnat förebyggas. Studiens sammanlagda observationstid var 8 336 patientmånader och 815 biverkningar identifierades (9,8 per 100 patientmånader) varav 4,1 läkemedelsbiverkningar per 100 patientmånader bedömdes som möjliga att förebygga (42 procent). Allvarliga biverkningar (allvarlig, livshotande eller dödlig) var i större utsträckning möjliga att förebygga än icke allvarliga (RR 1,8; 95% KI 1,5–2,1). Ålder, kön och sjuklighet visade inget samband med biverkningar totalt eller med de förebyggbara. Ett ökande antal läkemedel visade dosberoende samband med uppkomst av biverkningar. Motsvarande samband sågs inte för biverkningar som bedömdes kunna förebyggas. Patienter med antipsykotika, antikoagulantia, diuretika eller antiepileptika hade högre risk för biverkningar än patienter utan dessa läkemedel. Antipsykotika, antikoagulantia och antiepileptika liksom antibiotika ökade risken för biverkningar som bedöms kunna förebyggas. I 172 fall av de 338 förebyggbara biverkningarna bedömdes att fel gjorts i två eller fler definierade behandlingssteg (51 procent). De flesta felen inträffade vid ordinationstillfället (n = 198) och vid uppföljningen (n = 271). De vanligaste ordinationsfelen var felaktig dos (48 procent), felaktigt läkemedel (38 procent) och känd läkemedelsinteraktion (12 procent). Otillräcklig terapikontroll var ett vanligt uppföljningsfel (73 procent) liksom underlåtenhet att agera på avvikande kontrollresultat (66 procent). Fel vid dispensering eller utdelning var ovanliga. Denna studie befanns ha ett medelhögt bevisvärde.

Ogynnsamma läkemedelseffekter, allvarlighetsgrad och riskfaktorer i samband med avslutad läkemedelsbehandling undersöktes i en studie omfattande 124 äldre öppenvårdspatienter vid en allmänmedicinsk primärvårdsklinik i USA [16]. Patienterna hade i en interventionsstudie med läkemedelsgenomgångar rekommenderats avsluta sin läkemedelsbehandling [17]. Patientintervju, medicinska journaler och interventionsstudiens protokoll användes som informationskällor. En och samma geriatriker bedömde om händelser var förväntade utsättningssymtom eller ogynnsamma effekter. Uppföljningstiden var 4 månader. Sammanlagt avslutades 238 läkemedelsbehandlingar. Vid 62 tillfällen (26 procent) registrerades 72 händelser med ogynnsamma effekter hos 38 patienter (31 procent). Tjugosex (36 procent) händelser bedömdes som allvarliga. Kardiovaskulära effekter med återkommen kärlkramp, hypertoni eller hjärtsvikt var vanligast förekommande. Sextiotre händelser (88 procent) var exacerbationer av underliggande sjukdom. Antalet avbrutna läkemedelsbehandlingar var associerat med uppkomst av ogynnsamma effekter (OR 1,89; 95% KI 1,33–2,67), medan ålder, komorbiditet (antal diagnoser) och antalet läkemedel före avbrytande av en behandling inte visade något samband med sådana händelser. Studien har ett lågt bevisvärde.

Som uppföljning av en interventionsstudie med läkemedelsgenomgångar hos 208 patienter med fem eller flera läkemedel genomfördes intervjuer med 172 patienter ett år efter inklusion [17]. Av dessa besvarade 167 patienter (80 procent av 208) frågor rörande ogynnsamma läkemedelseffekter. Exponerings- och utfallsinformation hämtades även ur medicinska journaler. Insamlade data granskades av en klinisk farmaceut för att finna ogynnsamma effekter. Händelserna kategoriserades som typ A- eller typ B-reaktioner. Femtioåtta patienter (35 procent) hade tillsammans 80 händelser av ogynnsamma effekter vid totalt 72 läkemedelsbehandlingar. De ogynnsamma effekterna ledde till sjukhusvård för tolv (21 procent) patienter. Nittiofem procent ( $n = 76$ ) av händelserna klassades som förutsebara typ A-reaktioner. Vid jämförelser mellan de högriskpatienter med och utan en ogynnsam effekt fanns ingen skillnad i ålder, etnicitet, utbildning, antalet läkemedel, antalet förskrivare och självupplevd hälsa. Författarna menar att resultaten antyder en skillnad i antalet diagnoser och i tidigare händelser av ogynnsamma läkemedelseffekter, men studien är för liten för att nå säkra resultat. Studiens bevisvärde är lågt.

I en studie med regelbundna läkemedelsgenomgångar under en fyraårsperiod bland 332 sjukhemspatienter registrerades någon form av biverkan hos 217 patienter (67 procent) [18]. Av totalt 444 biverkningsreaktioner ledde 64 (14 procent) hos 52 (24 procent) patienter till inläggning på akutsjukhus. Biverkningsreaktionerna värderades inte för möjlighet att förebyggas. NSAID-preparat och psykotropa läkemedel var de som orsakade flest biverkningar men antalet biverkningar relaterades inte till förskrivningsstorleken. Medianantalet förskrivna läkemedel i patientgruppen som hade biverkningar som ledde till sjukhusinläggning skilde sig från medianantalet bland de 115 patienter som inte hade någon biverkan (7,9 mot 3,3;  $p < 0,001$ ). Bevisvärdet hos denna studie är lågt.

I en holländsk tvärsnittsstudie undersöktes biverkningars allvarlighetsgrad som en faktor av betydelse för inläggning på akutsjukhus [19]. Bland de 128 patienter som var 70 år och äldre och som lades in på sjukhus under de fyra månader som studien pågick inkluderades 106 (94 procent) av de 113 som uppföljde inklusionskriterierna för studien. Patienterna intervjuades vid inläggning. Data hämtades även från de medicinska journalerna. För att bedöma biverkningarna användes Kramers algoritm [20] tillsammans med Hutchinsons frågeformulär [21]. Fyrtiofyra patienter (42 procent) hade någon biverkan och 25 patienter (24 procent) hade en allvarlig biverkan. Riskfaktorer för allvarlig biverkan var fallskada före inläggning (OR = 51,3), mag-tarmblödning eller hematuri (OR = 19,8) och användning av tre eller fler läkemedel (OR = 9,8). Enligt Kramers algoritm [20] hade 12 procent (95% KI 6,1–18,6) av alla inlagda äldre en sannolik biverkan som orsak till inläggningen. Den här förhållandevis lilla studien kan ge ett visst stöd att antalet läkemedel framför antalet diagnoser är en viktig faktor för uppkomst av allvarliga biverkningar. Studien har lågt bevisvärde.

I en svensk kohortstudie undersöktes sambandet mellan olämplig läkemedelsanvändning och inläggning på sjukhus eller död [22]. Av 1 168 personer över 74 år inkluderades 785 (67 procent) personer. Patienterna genomgick medicinsk undersökning inklusive psykosocial anamnes och tester för kognitiv och fysisk förmåga. Information om läkemedelsanvändning hämtades vid en personlig intervju. Uppgifter om sjukvård hämtades från administrativa register och dödsuppgifter från

kommunen. Olämplig läkemedelsanvändning definierades enligt Beers [2], kanadensiska kriterier [23] och ett antal kliniska indikatorer sammanställda av Robertson och medarbetare [24]. Åttiosex procent (n = 675) av studiepersonerna använde läkemedel regelbundet, 30 procent använde fem eller fler (polyfarmaci). Olämplig läkemedelsanvändning konstaterades hos 146 (20 procent) av patienterna och var vanligare hos de allra äldsta, de som vårdades på sjukhem, hade fler samtidiga sjukdomar och använde flest antal läkemedel. I hela studiegruppen (inklusive de 66 personer (8 procent) som inte använde läkemedel) hade 53 procent (n = 416) minst en inläggning på sjukhus. I denna grupp utföll olämplig läkemedelsbehandling som en faktor som dubblar risken att läggas in på sjukhus (OR 2,0; 95% KI 1,3–3,0) med justering för kön, ålder, boendeform, utbildning, komorbiditet, fysisk funktionsnivå och aktuell rökingsstatus. Motsvarande riskskattning för äldre i eget boende var OR 2,7; 95% KI 1,6–4,5). Tjugosju procent (n = 209) i hela studiegruppen avled inom 3 år. Inget samband mellan förekomst av olämplig läkemedelsbehandling och död kunde ses. Bevisvärdet av denna studie är medelhögt.

En liknande studie genomfördes bland äldre på långtidssjukhem i USA [25]. Journaldata och administrativa databaser användes för att med Beers kriterier [2] identifiera olämpliga läkemedelsordinationer bland 3 372 sjukhemspatienter (ett urval från en studiebas om 1,6 miljoner sjukhemspatienter). Hälften av patienterna (50,3 procent) hade minst en olämplig läkemedelsordination under året då kartläggningen gjordes. Förekomst av en olämplig ordination var associerat med 27 procent riskökning för akut sjukhusvård under samma månad (OR 1,27; 95% KI 1,09–1,47). Sambandet mellan olämplig ordination och död samma månad var i samma storleksordning (OR 1,28; 95% KI 1,05–1,55). Med ett exponeringsfönster på två månader ökade den observerade risken för akut sjukhusvård endast om olämplig ordination förekom under månad två (OR 1,80; 95% KI 1,34–2,41). Sammantaget har studien stora problem i exponeringskattningen. Studiens bevisvärde bedömdes som lågt.

Sambandet mellan antalet läkemedel och viktförlust eller balansproblem som uttryck för ogynnsamma effekter har undersökts i en kohortstudie [26]. I en stadsbefolkning i nordöstra USA valdes slumpvis 885 personer

72 år eller äldre och med eget boende. Studiepersonerna intervjuades om läkemedelsbehandling och sjukdomar. Hörsel, syn samt kognitiv förmåga mättes vid intervjutillfället. Förekomst av depression skattades också. Information om sjukhistoria och vårdkonsumtion hämtades från sjukvårdsadministrativa databaser. Ett år efter den initiala intervjun tillfrågades studiepersonerna om viktnedgång (definierad som mer än 4,5 kg). I medeltal använde studiepersonerna 2,2 läkemedel (SD ±1,9, range 0–15). Analyserna gjordes med noggrann justering för kroniska sjukdomar och resultaten visade att ett ökande antal läkemedel var associerat med en ökande risk för ogynnsamma hälsoeffekter uttryckt i vikt förlust eller balansproblem. Behandling med fem eller fler läkemedel gav en oddskvot på 2,78 (95% KI 1,38–5,60) för vikt förlust och 1,80 (95% KI 1,02–3,19) för balansproblem. Studiens bevisvärde bedömdes som medelhögt.

## Diskussion

Den här litteraturgranskningen ger stöd för att biverkningar eller ogynnsamma effekter av läkemedelsbehandling är vanligt förekommande bland äldre som söker sjukvård och som vårdas på sjukhus eller särskilt boende för äldre. Tidigare beskrivande svenska studier har visat liknande resultat [27]. Vi har möjligheter att bestämma den totala läkemedelsanvändningen och kan visa att en stor andel i den äldre befolkningen har regelbunden läkemedelsbehandling. Men vi har begränsad kunskap om antalet biverkningar i hela gruppen läkemedelsbehandlade äldre. Vi kan genom prevalensstudier anta att problemet är stort, men det är alltså svårt att säga hur stort problemet verkligen är. Variationen i studiepopulationer är stor mellan studier som undersöker biverkningsförekomst och en strukturerad reguljär uppföljning av allmänna biverkningar saknas. Faktorer knutna till patienters allmäntillstånd kan vara av stor betydelse för uppkomst av biverkningar. Bland äldre öppenvårdspatienter hade de bräckliga och de med flera samtidiga sjukdomar en större risk för läkemedelsbiverkningar än friskare jämnåriga, även efter anpassning och förenkling av läkemedelsbehandlingen. Byte av vårdgivare eller vårdformer kan innebära en ökad risk för läkemedelsbiverkningar och läkemedelsförskrivare bör beakta den ökade risken vid utskrivning från sjukhusvård, särskilt bland patienter med flera nya läkemedel och med nedsatt kognitiv förmåga.

En betydande andel av biverkningarna som registreras i studierna i denna granskning har bedömts vara undvikbara, alltså möjliga att förebygga. Förutsättningen för att en biverkan ska vara undvikbar är att den kan förutses. En välgrundad läkemedelsbehandling bör inbegripa en för patienten individuell riskvärdering för sådana förutsebara biverkningar. Risken för biverkningar måste också relateras till risken med den sjukdom som läkemedelsbehandlingen riktar sig mot. Det är inte helt klart om studierna som inkluderats i den här översikten tar hänsyn till en kalkylerad risk för förutsebara biverkningar. Det verkar dock finns visst stöd för att en större andel av undvikbara biverkningarna orsakas av felaktigt utförd läkemedelsbehandling, eller av utebliven eller felaktig uppföljning av ordinerad behandling.

Det finns stöd för att samtidig medicinering med fem läkemedel eller fler (polyfarmaci) medför en ökad risk för biverkningar eller ogynnsamma effekter av läkemedel. Det anges att ogynnsamma effekter av läkemedel är vanliga bland äldre patienter som behandlas med flera olika läkemedel. Polyfarmaci anges som en viktig orsaksfaktor till inläggning på akutsjukhus av läkemedelsbiverkningar och att särskild vaksamhet krävs vid behandling med NSAID-preparat och psykotropa läkemedel.

Förbättrade uppföljnings- och rapporteringssystem för biverkningar och ökad utbildning i läkemedelsbehandling kan vara de åtgärder som krävs för att skapa förutsättningar till en optimal läkemedelsbehandling av äldre. Införandet av lämpliga stödsystem för läkemedelsbehandling är också en möjlig väg.

Endast ett fåtal möjliga riskfaktorer för biverkningar hos läkemedelsbehandlade äldre är undersökta i jämförande studier. Vi har i Sverige goda förutsättningar att göra metodologiskt starka epidemiologiska studier men endast en svensk studie kunde inkluderas i denna översikt. För att i möjligaste mån kunna förebygga biverkningar behövs mer kunskap om vilka faktorer vid läkemedelsbehandling som är av betydelse för uppkomst av ogynnsamma effekter, förutsebara såväl som ovanligare icke förutsebara.



**Tabell 3.2.1** Observationsstudier som undersöker faktorer associerade med biverkningar och ogynnsamma händelser vid läkemedelsbehandling.

Första författare År, referens Land	Studietyp, studiebas	Studiepopulation	Datakällor	Exponering	Utfall	Resultat	Bevisvärde
Perri M et al 2005 [1] USA	Kohortstudie 15 vårdinrättningar för långtidsvård i Georgia, USA, 1 mars till 31 maj 2002 samt registersökning från 1 februari till 30 juni 2002	1 527 patienter med hög risk för polyfarmaci Medelålder 84,6 år (65–105), 81,6% kvinnor	Medicaid adminis- trativa databas samt retrospektiva journal- genomgångar	Olämplig läke- medelsanvändning (Beers kriterier)	Olämplig läke- medelsanvändning (Beers kriterier) Ogynnsam hälso- effekt: Inläggning på akutsjukhus, besök på akut- mottagning, död 1 februari–30 juni, 2002	Risken för olämplig behandling ökade med antal läkemedel, OR= 1,14 (95% KI 1,10–1,17) per läkemedel. Olämplig behandling mer än för- dubblade risken för en ogynnsam hälso- effekt, OR=2,34 (95% KI 1,61–3,40)	Medelhögt
MacKinnon NJ et al 2003 [3] USA	Kohortstudie Sjukhusbaserad hälsovårdsplan i Florida, USA Medicare-databasen	3 365 äldre som besvarat hälsovårds- planens formulär "Personal Wellness Profile" Medelålder 72,7 år, 55,0% kvinnor	Hälsovårdsplanens databas	Läkemedels- behandling	Förebyggbar läke- medelsrelaterad sjuklighet "PDRM – preven- table drug-related morbidity" (via 52 egenutveck- lade indikatorer)	Kumulativ PDRM- incidens 28,8 per 1 000 patienter. Riskfaktorer för PDRM: 4 eller fler förskrivare OR=1,31 (95% KI 1,16–1,47); 4 eller fler diagnoser OR=2,93 (95% KI 1,80–4,76); Kvinnor OR=0,52 (95% KI 0,32–0,82); Antihypertensiva OR=2,02 (95% KI 1,16–3,52); 6 eller fler läkemedel OR=1,92 (95% KI 1,08–3,42)	Medelhögt
Schneider JK et al 1992 [4] USA	Kohortstudie Öppenvårdspatienter. Geriatrisk allmän- medicin Universitets- sjukhus, Ohio, USA	131 patienter på geriatrisk klinik, 332 patienter på allmänmedi- cinsk klinik Medelålder 77,2 år (±5,6 år), 56% kvinnor	Retrospektiv genomgång av medicinska journaler	Läkemedels- behandling, patient- karaktäristika, sjukdomsfaktorer, följsamhet	Läkemedels- biverkningar (Naranjos skala), Läkemedelsinter- aktioner (Tatros index)	Riskfaktorer: Geratrisk klinik vs allmänmedicinsklinik RR=3,02 (95% KI 2,14–3,90) Interaktion RR=2,17 (95% KI 1,44–2,90) Läkemedel som kräver terapikontroll RR=1,69 (95% KI 0,98–2,41)	Medelhögt

Tabellen fortsätter på nästa sida

**Tabell 3.2.1** fortsättning

Första författare År, referens Land	Studietyp, studiebas	Studiepopulation	Datakällor	Exponering	Utfall	Resultat	Bevisvärde
Gray SL et al 1998 [5] USA	Kohortstudie Äldre medicinska akutpatienter in- lagda på ett akut- sjukhus i Wisconsin, USA	145 patienter Medelålder 78,2 år (SD ±6,2), 64% kvinnor	Intervju, test av kognitiv och fysisk förmåga, prospektiv journalgenomgång och intervju av vård- personal, test av fysisk förmåga vid utskrivning	Läkemedels- behandling	Biverkningsföre- komst. Möjlighet att förebygga biverkningarna (Schumocks kriterier)	16% av patienterna hade biverkningar, 46% av händelserna var förebyggbara. 10 av 13 var doserings- fel. Lägre kognitiv för- måga (p=0,039) och fler nya läkemedel (p=0,01) bland dem med biverkningar	Lågt
Gray SL et al 1999 [7] USA	Kohortstudie Äldre med hem- sjukvård och nyligen utskrivna från akut- sjukhus (1 månad) i Wisconsin, USA	256 patienter (av de 763 som kunde inkluderas i studien) Medelålder 80,0 år (SD ±7,3), 63,7% kvinnor	Personlig intervju och test av kognitiv och fysisk förmåga vid utskrivning, Ytterligare en inter- vju 1 månad efter utskrivning	Läkemedels- behandling. Fysisk och kognitiv för- måga	Biverkningsföre- komst (Naranjos skala)	20% (n=52) hade någon biverkan. Ökad risk med ökat antal nya läkemedel beroende av kognitiv förmåga. Kvinnor mer än dubbel risk OR=2,26 (95% KI 1,06–4,77). Ingen relation mellan antal läkemedel och biverkningsrisk	Medelhögt
Boockvar K et al 2004 [9] USA	Kohortstudie Boende på 4 olika sjukhem i New York City som lagts in på två olika universitetssjukhus	87 patienter Medelålder 78,4 år (SD ±12,6), 57% kvinnor	Information ur medicinska journaler	Förändringar i läkemedels- behandling	Biverkningsföre- komst (Naranjos skala). Samband (Brennans skala)	Läkemedelsförändringar var vanliga vid vårdför- flyttning. Vid 20% av förflyttningarna sågs biverkningar av för- ändrad behandling. Risken för biverkan per förändring var 4,4% (95% KI 2,5%–7,4%)	Lågt

Tabellen fortsätter på nästa sida

**Tabell 3.2.1** fortsättning

Första författare År, referens Land	Studietyp, studiebas	Studiepopulation	Datakällor	Exponering	Utfall	Resultat	Bevisvärde
Veehof LJ et al 1999 [11] Nederländerna	Kohortstudie Äldre besökare vid tre allmän- medicinska öppen- vårdsmottagningar i Groningen, Neder- länderna	2 185 patienter Medelålder 75 år, 60% kvinnor	Information ur datoriserade journaler	Polyfarmaci: mindre (2–3 läkemedel), måttlig (4–5 läkemedel), betydande (>5 läkemedel)	Förekomst av biverkningar	90% av patienterna hade biverkningar, 60% av dessa hade sporadisk medicinering eller bara ett regel- bundet läkemedel. Inget samband mellan antal läkemedel och risk för biverkningar, OR 1,0 (95% KI 0,9–1,1)	Medelhögt
Gurwitz JH et al 2000 [12] USA	Kohortstudie Samtliga boende på 18 sjukhem under 1 år i Massachusetts, USA	2 916 patienter Observationstid 28 839 patient- månader. Medelålder 84 år (SD ±9), 77% kvinnor	Prospektiva jour- nalgenomgångar var sjätte vecka, gransk- ning av administrativa incidentrapporter. Intervjuer av vård- personal	Läkemedels- behandling. Händelser av ogynnsamma läkemedels- effekter	Förebyggbara händelser av ogynnsamma läkemedels- effekter	1,9 biverkningar per 100 patientmånader, 51% förebyggbara. Allvarliga förebyggbara RR=2,1 (95% KI 1,8–2,5). 70% bristande terapi- kontroll, 68% felordina- tioner	Medelhögt
Field TS et al 2001 [13] USA	Fall-kontrollstudie Samma kohort som ovan, dvs samtliga boende på 18 sjuk- hem under ett år (2 916 patienter)	Fall: 410 patienter med biverkan. Medelålder 83,8 år (SD ±8,3), 74,9% kvinnor 410 matchade kontroller. Medelålder 84,3 år (SD ±9,0), 76,1% kvinnor	Prospektiva jour- nalgenomgångar var sjätte vecka, gransk- ning av administrativa incidentrapporter. Intervjuer av vård- personal	Vårdfaktorer, läkemedelstyp, diagnoser, komorbiditet, polyfarmaci	Biverkan av läkemedels- behandling	Risikfaktorer biverkan: Nyintagen OR=2,8 (95% KI 1,5–5,2). Ökande risk med ökande antal läkemedel. Förebyggbar biverkan: Hög komorbiditet OR= 2,6 (95% KI 1,1–6,0). Behandling med opio- ider OR=6,6 (95% KI 2,3–19,3)	Medelhögt
Gurwitz JH et al 2003 [14] USA	Kohortstudie Äldre öppenvårds- patienter, med- lemmar i en HMO – "Health Maintenance Organization", New England, USA 1 juli 1999–30 juni 2000	27 617 patienter, 30 397 patientårs observationstid. Medelålder 74,7 år (SD ±6,7), 58,7% kvinnor	Prospektiva dator- journalgenomgångar, dataminingsverktyg, rapporter från vård- givare, sökning i administrativa data- baser	Läkemedels- behandling, läkarbesök, följsamhet, diagnoser	Biverkningsföre- komst. Möjlighet att förebygga händelser. Fel vid behandlingar	50 biverkningshändel- ser per 1 000 patientår, 28% förebyggbara. Mer allvarliga mer sannolikt förebyggbara RR=2,25 (95% KI 1,91–2,65), 61% fel vid uppföljning, 58% ordinationsfel	Medelhögt

Tabellen fortsätter på nästa sida

**Tabell 3.2.1** fortsättning

Första författare År, referens Land	Studietyp, studiebas	Studiepopulation	Datakällor	Exponering	Utfall	Resultat	Bevisvärde
Gurwitz JH et al 2005 [15] USA	Kohortstudie samt en "nested" fall-kontrollstudie. Patienter från 2 stora sjukhem i Connecticut, USA och Ontario, Kanada	1 247 patienter, observationstid 8 336 patient-månader. Medelålder 86 år (SD ±8), 72% kvinnor	Månadsvis genomgång av medicinjournaler	Läkemedelsbehandling	Biverkningsförekomst, biverkningarnas förebyggbarhet, fel vid läkemedelsbehandling	9,8 biverkningar per 100 patientmånader (9,2–10,4), 42% förebyggbara. Samband mellan allvarlighetsgrad och förebyggbarhet RR=1,8 (95% KI 1,5–2,1). Ökande antal regelbundna läkemedel gav ökad risk för biverkningar. Framför allt i samband med ordination eller vid uppföljning	Medelhögt
Graves T et al 1997 [16] USA	Kohortstudie Äldre öppenvårdspatienter vid en allmänmedicinsk klinik, North Carolina, USA	124 patienter som vid en läkemedelsgenomgång rekommenderats att avsluta sin läkemedelsbehandling. Medianålder 69 år (range 65–84), 99% män	Intervju, prospektiv uppföljning enligt protokoll	Avslutad läkemedelsbehandling	Ogynnsamma hälsoeffekter	74% av behandlingarna avslutades utan problem, 26% ogynnsamma effekter (31% av patienterna). Riskfaktor: Antalet avslutade behandlingar OR=1,89 (95% KI 1,33–2,67). Ålder, komorbiditet, och antalet läkemedel före avslut var inga riskfaktorer	Lågt
Hanlon JT et al 1997 [17] USA	Kohortstudie Äldre öppenvårdspatienter vid en allmänmedicinsk klinik, North Carolina, USA. Uppföljning av interventionsstudie på 208 patienter med fem eller fler läkemedel	167 patienter med fem läkemedel eller fler. Medianålder 69 år (range 65–84), 99% män	Intervju, prospektiv uppföljning enligt protokoll. Uppföljande intervju ett år efter inklusionen	Polyfarmaci	Ogynnsamma hälsoeffekter	35% av polyfarmaci-patienterna hade biverkningar, 21% sjukhusvårdades, 95% typ A-reaktioner (förutsebara). Ingen skillnad i ålder, etnicitet, utbildning, antal läkemedel, antal förskrivare och självupplevd hälsa	Lågt

Tabellen fortsätter på nästa sida

**Tabell 3.2.1** fortsättning

Första författare År, referens Land	Studietyp, studiebas	Studiepopulation	Datakällor	Exponering	Utfall	Resultat	Bevisvärde
Cooper JW 1999 [18] USA	Kohortstudie Patienter vårdade mer än 30 dagar på två sjukhem i Georgia, USA, fyra års uppföljning	332 patienter Medelålder 80 år, 82% kvinnor	Prospektiva läke- medelsgenom- gångar varje månad	Läkemedels- behandling, biverknings- förekomst	Sjukhusinläggning till följd av läke- medelsbiverkningar	14% av alla biverknings- reaktioner hos 24% av patienterna ledde till sjukhusinläggning. Medianantalet medi- ciner hos de sjukhus- vårdade med biverkan var 7,9 mot 3,3 hos dem utan biverkan ( $p < 0,001$ )	Lågt
Mannesse CK et al 2000 [19] Nederländerna	Tvärsnittsstudie Alla äldre som blev inlagda på någon av 5 medicinska avdel- ningar vid universi- tetssjukhus i Rotter- dam, Nederländerna	106 patienter Medelålder 78 år (range 70–91), 57% kvinnor	Intervju och journal- data	Biverkan	Inläggning på akut- sjukhus	12% (95% KI 6,1–18,6) av alla äldre hade biverkan som orsak till inläggning på sjukhus, 24% hade en allvarlig biverkan. Falltrauma (OR=51,3, $p=0,006$ ), mag–tarm- blödning (OR=19,8, $p < 0,001$ ) och använd- ning av tre eller fler läkemedel (OR=9,8, $p=0,04$ ) var riskfaktorer för allvarlig biverkan	Lågt
Klarin I et al 2005 [22] Sverige	Kohortstudie Personer över 74 år i Nordanstigs kommun, Gävle- borgs län	785 personer Medelålder 82,2 år, 58% kvinnor	Personlig intervju, administrativa sjuk- vårdsdatabaser i Gävleborg. Kommun- register i Nordanstig	Olämplig läke- medelsanvändning (Beers kriterier, Kanadensiska kri- terier och kriterier sammanställda av Robertson et al)	Biverkan, inläggning på sjukhus, död	Olämplig läkemedels- användning hos 20%. Dubblad risk för inläggning på sjukhus i gruppen med olämplig läkemedelsbehandling OR=2,0 (95% KI 1,3–3,0)	Medelhögt

Tabellen fortsätter på nästa sida

**Tabell 3.2.1** fortsättning

Första författare År, referens Land	Studietyp, studiebas	Studiepopulation	Datakällor	Exponering	Utfall	Resultat	Bevisvärde
Lau DT et al 2005 [25] USA	Kohortstudie 1,6 miljoner sjuk- hemspatienter i USA (ett urval via en kartläggning av medicinkost- nader)	3 372 patienter Ålder: 65–74 år (14,6%) 75–84 år (35,8%) Äldre än 85 år (49,6%) 73,8% kvinnor	Data från 1996 "Medical expenditure panel survey nursing home component" (MEPS NHC), jour- naldata, administra- tiva databaser	Olämplig läke- medelsordination (Beers kriterier)	Inläggning på sjukhus eller död	Olämplig läkemedels- ordination var associ- erat med 27–28% risk- ökning för sjukhus- inläggning OR=1,27 (95% KI 1,09–1,47) p=0,002 och död OR=1,28 (95% KI 1,05–1,55) p<0,01. Återkommande olämp- liga ordinationer nära fördubblade risken för död OR=1,89, p<0,001	Lågt
Agostini JV et al 2004 [26] USA	Kohortstudie Slumpvis utvalda, 72 år eller äldre, eget boende. Stadsbefolkning, nordöstra USA	885 personer Medelålder 81 år (SD ±5,2), 72% kvinnor	Personlig intervju. Kognitiv test Depressions- skattning, hörsel- och syntest. Sjuk- vårdskonsumtion från administrativa databaser. Uppfölj- ningsintervju efter 1 år	Läkemedels- behandling, antal, typ	Balanssvårigheter Viktnedgång efter 1 år	Ökande antal läkeme- del var associerat med ökande risk för balanssvå- righeter och viktförlust. Mer än 5 läkemedel: Viktförlust justerat OR= 2,78 (95% KI 1,38–5,60) Balanssvårigheter justerat OR=1,80 (95% KI 1,02–3,19)	Medelhögt

KI = Konfidensintervall; OR = Oddsquot; RR = Relativ risk; SD = Standardavvikelse

**Faktaruta 3.2.1** Referenser till artiklar som beskriver de olika kriterier som använts i studier som belyser biverkningsproblematik.

<b>Kriterier</b>	<b>Referens</b>
Beers kriterier	Beers MH. Explicit criteria for determining potentially inappropriate medication use by the elderly. An update. Arch Intern Med 1997;157:1531-6.
MacKinnon	MacKinnon NJ, Helper CD. Indicators of preventable drug-related morbidity in older adults 2. Use within a managed care organization. J Manag Care Pharm 2003;9:134-41.
Schumocks kriterier	Schumock GT, Thornton JP. Focusing on the preventability of adverse drug reactions. Hosp Pharm 1992;27:538.
Naranjos skala	Naranjo CA, Busto U, Sellers EM, Sandor P, Ruiz I, Roberts EA, et al. A method for estimating the probability of adverse drug reactions. Clin Pharmacol Ther 1981;30:239-45.
Brennans skala	Brennan TA, Localio AR, Leape LL, Laird NM, Peterson L, Hiatt HH, Barnes BA. Identification of adverse events occurring during hospitalization. A cross-sectional study of litigation, quality assurance, and medical records at two teaching hospitals. Ann Intern Med 1990;112:221-6.
Robertsons indikatorer	Robertson HA, MacKinnon NJ. Development of a list of consensus-approved clinical indicators of preventable drug-related morbidity in older adults. Clin Ther 2002;24:1595-613.
Kramers algoritm	Kramer MS, Leventhal JM, Hutchinson TA, Feinstein AR. An algorithm for the operational assessment of adverse drug reactions. I. Background, description, and instructions for use. JAMA 1979;242:623-32.
Hutchinsons frågeformulär	Hutchinson TA, Leventhal JM, Kramer MS, Karch FE, Lipman AG, Feinstein AR. An algorithm for the operational assessment of adverse drug reactions. II. Demonstration of reproducibility and validity. JAMA 1979;242:633-8.

## Referenser

1. Perri M, 3rd, Menon AM, Deshpande AD, Shinde SB, Jiang R, Cooper JW, et al. Adverse outcomes associated with inappropriate drug use in nursing homes. *Ann Pharmacother* 2005;39:405-11.
2. Beers MH. Explicit criteria for determining potentially inappropriate medication use by the elderly. An update. *Arch Intern Med* 1997;157:1531-6.
3. MacKinnon NJ, Helper CD. Indicators of preventable drug-related morbidity in older adults 2. Use within a managed care organization. *J Manag Care Pharm* 2003;9:134-41.
4. Schneider JK, Mion LC, Frengley JD. Adverse drug reactions in an elderly outpatient population. *Am J Hosp Pharm* 1992;49:90-6.
5. Gray SL, Sager M, Lestico MR, Jalaluddin M. Adverse drug events in hospitalized elderly. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci* 1998;53:M59-63.
6. Schumock GT, Thornton JP. Focusing on the preventability of adverse drug reactions. *Hosp Pharm* 1992;27:538.
7. Gray SL, Mahoney JE, Blough DK. Adverse drug events in elderly patients receiving home health services following hospital discharge. *Ann Pharmacother* 1999;33:1147-53.
8. Naranjo CA, Busto U, Sellers EM, Sandor P, Ruiz I, Roberts EA, et al. A method for estimating the probability of adverse drug reactions. *Clin Pharmacol Ther* 1981;30:239-45.
9. Boockvar K, Fishman E, Kyriacou CK, Monias A, Gavi S, Cortes T. Adverse events due to discontinuations in drug use and dose changes in patients transferred between acute and long-term care facilities. *Arch Intern Med* 2004;164:545-50.
10. Brennan TA, Localio AR, Leape LL, Laird NM, Peterson L, Hiatt HH, Barnes BA. Identification of adverse events occurring during hospitalization. A cross-sectional study of litigation, quality assurance, and medical records at two teaching hospitals. *Ann Intern Med* 1990;112:221-6.
11. Veehof LJ, Stewart RE, Meyboom-de Jong B, Haaijer-Ruskamp FM. Adverse drug reactions and polypharmacy in the elderly in general practice. *Eur J Clin Pharmacol* 1999;55:533-6.
12. Gurwitz JH, Field TS, Avorn J, McCormick D, Jain S, Eckler M, et al. Incidence and preventability of adverse drug events in nursing homes. *Am J Med* 2000;109:87-94.
13. Field TS, Gurwitz JH, Avorn J, McCormick D, Jain S, Eckler M, et al. Risk factors for adverse drug events among nursing home residents. *Arch Intern Med* 2001;161:1629-34.
14. Gurwitz JH, Field TS, Harrold LR, Rothschild J, Debellis K, Seger AC, et al. Incidence and preventability of adverse drug events among older persons in the ambulatory setting. *JAMA* 2003;289:1107-16.
15. Gurwitz JH, Field TS, Judge J, Rochon P, Harrold LR, Cadoret C, et al. The inci-



dence of adverse drug events in two large academic long-term care facilities. *Am J Med* 2005;118:251-8.

16. Graves T, Hanlon JT, Schmader KE, Landsman PB, Samsa GP, Pieper CF, Weinberger M. Adverse events after discontinuing medications in elderly outpatients. *Arch Intern Med* 1997;157:2205-10.

17. Hanlon JT, Schmader KE, Koronkowski MJ, Weinberger M, Landsman PB, Samsa GP, Lewis IK. Adverse drug events in high risk older outpatients. *J Am Geriatr Soc* 1997;45:945-8.

18. Cooper JW. Adverse drug reaction-related hospitalizations of nursing facility patients: a 4-year study. *South Med J* 1999;92:485-90.

19. Manesse CK, Derkx FH, de Ridder MA, Man in 't Veld AJ, van der Cammen TJ. Contribution of adverse drug reactions to hospital admission of older patients. *Age Ageing* 2000;29:35-9.

20. Kramer MS, Leventhal JM, Hutchinson TA, Feinstein AR. An algorithm for the operational assessment of adverse drug reactions. I. Background, description, and instructions for use. *JAMA* 1979;242:623-32.

21. Hutchinson TA, Leventhal JM, Kramer MS, Karch FE, Lipman AG, Feinstein AR. An algorithm for the operational assessment of adverse drug reactions.

II. Demonstration of reproducibility and validity. *JAMA* 1979;242:633-8.

22. Klarin I, Wimo A, Fastbom J. The association of inappropriate drug use with hospitalisation and mortality: a population-based study of the very old. *Drugs Aging* 2005;22:69-82.

23. McLeod PJ, Huang AR, Tamblyn RM, Gayton DC. Defining inappropriate practices in prescribing for elderly people: a national consensus panel. *CMAJ* 1997;156:385-91.

24. Robertson HA, MacKinnon NJ. Development of a list of consensus-approved clinical indicators of preventable drug-related morbidity in older adults. *Clin Ther* 2002;24:1595-613.

25. Lau DT, Kasper JD, Potter DE, Lyles A, Bennett RG. Hospitalization and death associated with potentially inappropriate medication prescriptions among elderly nursing home residents. *Arch Intern Med* 2005;165:68-74.

26. Agostini JV, Han L, Tinetti ME. The relationship between number of medications and weight loss or impaired balance in older adults. *J Am Geriatr Soc* 2004;52:1719-23.

27. Mjorndal T, Boman MD, Hagg S, Backstrom M, Wiholm BE, Wahlin A, Dahlqvist R. Adverse drug reactions as a cause for admissions to a department of internal medicine. *Pharmacoepidemiol Drug Saf* 2002;11:65-72.

## Förteckning över exkluderade artiklar

- Adams KR, Al-Hamouz S, Edmund E, Tallis RC, Vellodi C, Lye M. Inappropriate prescribing in the elderly. *J R Coll Physicians Lond* 1987;21:39-41.
- Adams WL. Potential for adverse drug-alcohol interactions among retirement community residents. *J Am Geriatr Soc* 1995;43:1021-5.
- Akwagyriam I, Goodyer LI, Harding L, Khakoo S, Millington H. Drug history taking and the identification of drug related problems in an accident and emergency department. *J Accid Emerg Med* 1996;13:166-8.
- Antonelli Incalzi R, Gemma A, Capparella O, Bernabei R, Sanguinetti C, Carbonin PU. Continuous geriatric care in orthopedic wards: a valuable alternative to orthogeriatric units. *Aging (Milano)* 1993;5:207-16.
- Barenholtz Levy H. Self-administered medication-risk questionnaire in an elderly population. *Ann Pharmacother* 2003;37:982-7.
- Beard K. Adverse reactions as a cause of hospital admission in the aged. *Drugs Aging* 1992;2:356-67.
- Beers MH. Explicit criteria for determining potentially inappropriate medication use by the elderly. An update. *Arch Intern Med* 1997;157:1531-6.
- Bero LA, Lipton HL, Bird JA. Characterization of geriatric drug-related hospital readmissions. *Med Care* 1991;29:989-1003.
- Bjorkman IK, Fastbom J, Schmidt IK, Bernsten CB. Drug-drug interactions in the elderly. *Ann Pharmacother* 2002;36:1675-81.
- Blakey SA, Hixson-Wallace JA. Clinical and economic effects of pharmacy services in geriatric ambulatory clinic. *Pharmacotherapy* 2000;20:1198-203.
- Borchelt M, Horgas AL. Screening an elderly population for verifiable adverse drug reactions. Methodological approach and initial data of the Berlin Aging Study (BASE). *Ann N Y Acad Sci* 1994;717:270-81.
- Borda I, Jick H, Slone D, Dinan B, Gilman B, Chalmers TC. Studies of drug usage in five Boston hospitals. *JAMA* 1967;202:506-10.
- Brawn LA, Castleden CM. Adverse drug reactions. An overview of special considerations in the management of the elderly patient. *Drug Saf* 1990;5:421-35.
- Bressler R. Herb-drug interactions: interactions between Ginkgo biloba and prescription medications. *Geriatrics* 2005;60:30-3.
- Bretherton A, Day L, Lewis G. Polypharmacy and older people. *Nurs Times* 2003;99:54-5.
- Budden F. Adverse drug reactions in long-term care facility residents. *J Am Geriatr Soc* 1985;33:449-50.
- Cameron KA. Preventing medication-related problems among older Americans.

- Manag Care Interface 1998;11:74-76, 78, 83-75.
- Campbell AJ. Drug treatment as a cause of falls in old age. A review of the offending agents. *Drugs Aging* 1991;1:289-302.
- Campbell AJ, McCosh L, Reinken J. Drugs taken by a population based sample of subjects 65 years and over in New Zealand. *N Z Med J* 1983;96:378-80.
- Caradoc-Davies TH. Medical profiles of patients admitted to a geriatric assessment and rehabilitation unit. *N Z Med J* 1987;100:557-9.
- Carlson JE. Perils of polypharmacy: 10 steps to prudent prescribing. *Geriatrics* 1996;51:26-30, 35.
- Carr M. Dangerous brew. *Can Nurse* 1994;90:34-6.
- Carr-Lopez SM, Phillips SL. The role of medications in geriatric failure to thrive. *Drugs Aging* 1996;9:221-5.
- Chan M, Nicklason F, Vial JH. Adverse drug events as a cause of hospital admission in the elderly. *Intern Med J* 2001;31:199-205.
- Cherin P, Colvez A, Deville de Periere G, Sereni D. Risk of syncope in the elderly and consumption of drugs: a case-control study. *J Clin Epidemiol* 1997;50:313-20.
- Chrischilles EA, Segar ET, Wallace RB. Self-reported adverse drug reactions and related resource use. A study of community-dwelling persons 65 years of age and older. *Ann Intern Med* 1992;117:634-40.
- Chutka DS, Takahashi PY, Hoel RW. Inappropriate medications for elderly patients. *Mayo Clin Proc* 2004;79:122-39.
- Col N, Fanale JE, Kronholm P. The role of medication noncompliance and adverse drug reactions in hospitalizations of the elderly. *Arch Intern Med* 1990;150:841-5.
- Colley CA, Lucas LM. Polypharmacy: the cure becomes the disease. *J Gen Intern Med* 1993;8:278-83.
- Conn VS. Self-management of over-the-counter medications by older adults. *Public Health Nurs* 1992;9:29-36.
- Cooper JW. Probable adverse drug reactions in a rural geriatric nursing home population: a four-year study. *J Am Geriatr Soc* 1996;44:194-7.
- Corsonello A, Pedone C, Corica F, Mussi C, Carbonin P, Antonelli Incalzi R. Concealed renal insufficiency and adverse drug reactions in elderly hospitalized patients. *Arch Intern Med* 2005;165:790-5.
- Cumming RG. Epidemiology of medication-related falls and fractures in the elderly. *Drugs Aging* 1998;12:43-53.
- Cumming RG, Miller JP, Kelsey JL, Davis P, Arfken CL, Birge SJ, et al. Medications and multiple falls in elderly people: the St Louis OASIS study. *Age Ageing* 1991;20:455-61.
- Cunningham G, Dodd TR, Grant DJ, McMurdo ME, Richards RM. Drug-related problems in elderly patients admitted to Tayside hospitals, methods for prevention and subsequent reassessment. *Age Ageing* 1997;26:375-82.

- Curtis LH, Ostbye T, Sendersky V, Hutchison S, Dans PE, Wright A, et al. Inappropriate prescribing for elderly Americans in a large outpatient population. *Arch Intern Med* 2004;164:1621-5.
- Cutroneo P, Greco S, Cucinotta G, Arcoraci V, Caputi AP. Spontaneous reporting of adverse drug reactions in elderly patients in Sicily (Italy). *Pharmacol Res* 1999;40:41-6.
- Delafuente JC, Meuleman JR, Conlin M, Hoffman NB, Lowenthal DT. Drug use among functionally active, aged, ambulatory people. *Ann Pharmacother* 1992;26:179-83.
- Dergal JM, Gold JL, Laxer DA, Lee MS, Binns MA, Lanctot KL, et al. Potential interactions between herbal medicines and conventional drug therapies used by older adults attending a memory clinic. *Drugs Aging* 2002;19:879-86.
- Dhondt T, Derksen P, Hooijer C, Van Heycop Ten Ham B, Van Gent PP, Heeren T. Depressogenic medication as an aetiological factor in major depression: an analysis in a clinical population of depressed elderly people. *Int J Geriatr Psychiatry* 1999;14:875-81.
- Dyer CA, Watkins CL, Gould C, Rowe J. Risk-factor assessment for falls: from a written checklist to the penless clinic. *Age Ageing* 1998;27:569-72.
- Fastbom J, Claesson CB, Cornelius C, Thorslund M, Winblad B. The use of medicines with anticholinergic effects in older people: a population study in an urban area of Sweden. *J Am Geriatr Soc* 1995;43:1135-40.
- Fick DM, Cooper JW, Wade WE, Waller JL, Maclean JR, Beers MH. Updating the Beers criteria for potentially inappropriate medication use in older adults: results of a US consensus panel of experts. *Arch Intern Med* 2003;163:2716-24.
- Field TS, Gurwitz JH, Harrold LR, Rothschild JM, Debellis K, Seger AC, et al. Strategies for detecting adverse drug events among older persons in the ambulatory setting. *J Am Med Inform Assoc* 2004;11:492-8.
- Fillenbaum GG, Hanlon JT, Landerman LR, Artz MB, O'Connor H, Dowd B, et al. Impact of inappropriate drug use on health services utilization among representative older community-dwelling residents. *Am J Geriatr Pharmacother* 2004;2:92-101.
- Fincke BG, Miller DR, Spiro A, 3rd. The interaction of patient perception of over-medication with drug compliance and side effects. *J Gen Intern Med* 1998;13:182-5.
- Fletcher AP. Approaching a century and after: morbidity and potentially drug induced disease. *Adverse Drug React Toxicol Rev* 1995;14:45-64.
- Forster AJ, Halil RB, Tierney MG. Pharmacist surveillance of adverse drug events. *Am J Health Syst Pharm* 2004;61:1466-72.
- Forster LE, Pollow R, Stoller EP. Alcohol use and potential risk for alcohol-related adverse drug reactions among community-based elderly. *J Community Health* 1993;18:225-39.
- French DG. Avoiding adverse drug reactions in the elderly patient: issues and strategies. *Nurse Pract* 1996;21:90, 96-97, 101-105; quiz 106-107.
- Friedman GD. Screening criteria for drug monitoring. *The Kaiser-Permanente drug*

- reaction monitoring system. *J Chronic Dis* 1972;25:11-20.
- Frisk PA, Cooper JW, Jr., Campbell NA. Community-hospital pharmacist detection of drug-related problems upon patient admission to small hospitals. *Am J Hosp Pharm* 1977; 34:738-42.
- Fu AZ, Liu GG, Christensen DB. Inappropriate medication use and health outcomes in the elderly. *J Am Geriatr Soc* 2004;52: 1934-9.
- Futterman R, Fillit H, Roglieri JL. Use of ineffective or unsafe medications among members of a Medicare HMO compared to individuals in a Medicare fee-for-service program. *Am J Manag Care* 1997;3:569-75.
- Gibian T. Rational drug therapy in the elderly or how not to poison your elderly patients. *Aust Fam Physician* 1992;21: 1755-60.
- Goldberg PB, Roberts J. Pharmacologic basis for developing rational drug regimens for elderly patients. *Med Clin North Am* 1983;67:315-31.
- Gosney M, Tallis R. Prescription of contraindicated and interacting drugs in elderly patients admitted to hospital. *Lancet* 1984;2:564-7.
- Gray SL, Mahoney JE, Blough DK. Adverse drug events in elderly patients receiving home health services following hospital discharge. *Ann Pharmacother* 1999;33: 1147-53.
- Gurwitz JH, Avorn J. The ambiguous relation between aging and adverse drug reactions. *Ann Intern Med* 1991;114:956-66.
- Gurwitz JH, Rochon P. Considerations in designing an ideal medication-use system: lessons from caring for the elderly. *Am J Health Syst Pharm* 2000;57:548-51.
- Hajjar ER, Hanlon JT, Artz MB, Lindblad CI, Pieper CF, Sloane RJ, et al. Adverse drug reaction risk factors in older outpatients. *Am J Geriatr Pharmacother* 2003; 1:82-9.
- Hallas J, Worm J, Beck-Nielsen J, Gram LF, Grodum E, Damsbo N, et al. Drug related events and drug utilization in patients admitted to a geriatric hospital department. *Dan Med Bull* 1991;38:417-20.
- Hanlon JT, Artz MB, Pieper CF, Lindblad CI, Sloane RJ, Ruby CM, et al. Inappropriate medication use among frail elderly inpatients. *Ann Pharmacother* 2004;38:9-14.
- Hanlon JT, Lindblad CI, Gray SL. Can clinical pharmacy services have a positive impact on drug-related problems and health outcomes in community-based older adults? *Am J Geriatr Pharmacother* 2004;2:3-13.
- Hanlon JT, Lindblad CI, Hajjar ER, McCarthy TC. Update on drug-related problems in the elderly. *Am J Geriatr Pharmacother* 2003;1:38-43.
- Hare GT, Reinhard SC, Brick JH, Tepper C, Zanna MT. Polypharmacy. Reducing adverse events among the elderly in NJ. Part 1. *N J Med* 1999;96:35-8.
- Haumschild MJ, Karfonta TL, Haumschild MS, Phillips SE. Clinical and economic outcomes of a fall-focused pharmaceutical intervention program. *Am J Health Syst Pharm* 2003;60:1029-32.

- Hemstreet BA. Use of sucralfate in renal failure. *Ann Pharmacother* 2001;35:360-4.
- Huang B, Bachmann KA, He X, Chen R, McAllister JS, Wang T. Inappropriate prescriptions for the aging population of the United States: an analysis of the National Ambulatory Medical Care Survey, 1997. *Pharmacoepidemiol Drug Saf* 2002;11:127-34.
- Jensen E, Dehlin O, Hagberg B, Samuelsson G, Svensson T. Medical, psychological, and sociological aspects of drug treatment in 80-year-olds. *Z Gerontol* 1994;27:140-4.
- Jensen J, Lundin-Olsson L, Nyberg L, Gustafson Y. Fall and injury prevention in older people living in residential care facilities. A cluster randomized trial. *Ann Intern Med* 2002;136:733-41.
- Kallin K, Jensen J, Olsson LL, Nyberg L, Gustafson Y. Why the elderly fall in residential care facilities, and suggested remedies. *J Fam Pract* 2004;53:41-52.
- Kallin K, Lundin-Olsson L, Jensen J, Nyberg L, Gustafson Y. Predisposing and precipitating factors for falls among older people in residential care. *Public Health* 2002;116:263-71.
- Kennedy GJ, Onuogu E, Lowinger R. Psychiatric emergencies: rapid response and life-saving therapies. *Geriatrics* 1999;54:38-42, 45-36.
- Knapp DA, Wiser TH, Michocki RJ, Nuessle SJ, Knapp WK. Drug prescribing for ambulatory patients 85 years of age and older. *J Am Geriatr Soc* 1984;32:138-43.
- Leach S, Roy SS. Adverse drug reactions: an investigation on an acute geriatric ward. *Age Ageing* 1986;15:241-6.
- Levings B, Szep S, Helps SC. Towards the safer use of dosettes. *J Qual Clin Pract* 1999;19:69-72.
- Lindley CM, Tully MP, Paramsothy V, Tallis RC. Inappropriate medication is a major cause of adverse drug reactions in elderly patients. *Age Ageing* 1992;21:294-300.
- Lyle WM, Hayhoe DA. Adverse effects of the drugs most frequently administered to the elderly--Part II. *J Am Optom Assoc* 1976;47:1132-40.
- Lyle WM, Hayhoe DA. A literature survey of the potentially adverse effects of the drugs commonly prescribed for the elderly. *J Am Optom Assoc* 1976;47:768-78.
- Malhotra S, Karan RS, Pandhi P, Jain S. Drug related medical emergencies in the elderly: role of adverse drug reactions and non-compliance. *Postgrad Med J* 2001;77:703-7.
- Mannesse CK, Derkx FH, de Ridder MA, Man in 't Veld AJ, van der Cammen TJ. Adverse drug reactions in elderly patients as contributing factor for hospital admission: cross sectional study. *BMJ* 1997;315:1057-8.
- Mannesse CK, Derkx FH, de Ridder MA, Man in 't Veld AJ, van der Cammen TJ. Do older hospital patients recognize adverse drug reactions? *Age Ageing* 2000;29:79-81.
- McGwin G, Jr, Sims RV, Pulley L, Roseman JM. Relations among chronic

- medical conditions, medications, and automobile crashes in the elderly: a population-based case-control study. *Am J Epidemiol* 2000;152:424-31.
- Mohseni IE, Wong DH. Medication errors analysis is an opportunity to improve practice. *Am J Surg* 1998;175:4-9.
- Montamat SC, Cusack B. Overcoming problems with polypharmacy and drug misuse in the elderly. *Clin Geriatr Med* 1992;8:143-58.
- Mustard CA, Mayer T. Case-control study of exposure to medication and the risk of injurious falls requiring hospitalization among nursing home residents. *Am J Epidemiol* 1997;145:738-45.
- Neafsey PJ, Strickler Z, Shellman J, Chartier V. An interactive technology approach to educate older adults about drug interactions arising from over-the-counter self-medication practices. *Public Health Nurs* 2002;19:255-62.
- Nebeker JR, Barach P, Samore MH. Clarifying adverse drug events: a clinician's guide to terminology, documentation, and reporting. *Ann Intern Med* 2004;140:795-801.
- Nenner RP, Imperato PJ, Silver AL, Will TO. Quality of care problems among Medicare and Medicaid patients. *J Community Health* 1994;19:307-18.
- Neutel CI, Perry S, Maxwell C. Medication use and risk of falls. *Pharmacoepidemiol Drug Saf* 2002;11:97-104.
- Noah BA, Brushwood DB. Adverse drug reactions in elderly patients: alternative approaches to postmarket surveillance. *J Health Law* 2000;33:383-454.
- Nygaard HA, Naik M, Ruths S, Kruger K. Clinically important renal impairment in various groups of old persons. *Scand J Prim Health Care* 2004;22:152-6.
- Nygaard HA, Naik M, Ruths S, Straand J. Nursing-home residents and their drug use: a comparison between mentally intact and mentally impaired residents. The Bergen district nursing home (BEDNURS) study. *Eur J Clin Pharmacol* 2003;59:463-9.
- Onder G, Gambassi G, Scales CJ, Cesari M, Vedova CD, Landi F, et al. Adverse drug reactions and cognitive function among hospitalized older adults. *Eur J Clin Pharmacol* 2002;58:371-7.
- Onder G, Pedone C, Landi F, Cesari M, Della Vedova C, Bernabei R, et al. Adverse drug reactions as cause of hospital admissions: results from the Italian Group of Pharmacoepidemiology in the Elderly (GIFA). *J Am Geriatr Soc* 2002;50:1962-8.
- Onder G, Penninx BW, Landi F, Atkinson H, Cesari M, Bernabei R, et al. Depression and adverse drug reactions among hospitalized older adults. *Arch Intern Med* 2003;163:301-5.
- Osterberg T, Landahl S, Hedegard B. Salivary flow, saliva, pH and buffering capacity in 70-year-old men and women. Correlation to dental health, dryness in the mouth, disease and drug treatment. *J Oral Rehabil* 1984;11:157-70.
- Owens NJ, Sherburne NJ, Silliman RA, Fretwell MD. The Senior Care Study. The optimal use of medications in acutely ill older patients. *J Am Geriatr Soc* 1990;38:1082-7.
- Passare G, Fastbom J, Torring O, Viitanen M. Drug use and increased HbA1c levels

- in non-diabetic very elderly persons: the Kungsholmen project. *Eur J Clin Pharmacol* 2004;60:121-6.
- Patterson C. Iatrogenic disease in late life. *Clin Geriatr Med* 1986;2:121-36.
- Paunovich ED, Sadowsky JM, Carter P. The most frequently prescribed medications in the elderly and their impact on dental treatment. *Dent Clin North Am* 1997;41:699-726.
- Peate I. Medicines and the older person: principles of good practice. *Br J Nurs* 2003;12:530-5.
- Penning-van Beest F, de Groot L, van Staveren W. Medicine use and vitamin status in elderly Europeans. *J Nutr Health Aging* 1998;2:153-8.
- Pepper GA. Errors in drug administration by nurses. *Am J Health Syst Pharm* 1995;52:390-5.
- Pollow RL, Stoller EP, Forster LE, Duniho TS. Drug combinations and potential for risk of adverse drug reaction among community-dwelling elderly. *Nurs Res* 1994;43:44-9.
- Raehl CL, Bond CA, Woods T, Patry RA, Sleeper RB. Individualized drug use assessment in the elderly. *Pharmacotherapy* 2002;22:1239-48.
- Rask KJ, Wells KJ, Teitel GS, Hawley JN, Richards C, Gazmararian JA. Can an algorithm for appropriate prescribing predict adverse drug events? *Am J Manag Care* 2005;11:145-51.
- Roumie CL, Griffin MR. Over-the-counter analgesics in older adults: a call for improved labelling and consumer education. *Drugs Aging* 2004;21:485-98.
- Routledge PA, O'Mahony MS, Woodhouse KW. Adverse drug reactions in elderly patients. *Br J Clin Pharmacol* 2004;57:121-6.
- Ruths S, Straand J, Nygaard HA. Multi-disciplinary medication review in nursing home residents: what are the most significant drug-related problems? The Bergen District Nursing Home (BEDNURS) study. *Qual Saf Health Care* 2003;12:176-80.
- Schmader KE, Hanlon JT, Pieper CF, Sloane R, Ruby CM, Twersky J, et al. Effects of geriatric evaluation and management on adverse drug reactions and suboptimal prescribing in the frail elderly. *Am J Med* 2004;116:394-401.
- Seevak E, Kent DJ, Wagner E. A pharmacist-based screening program of octogenarians starting new medications. *J Manag Care Pharm* 2003;9:13-8.
- Seymour RM, Routledge PA. Important drug-drug interactions in the elderly. *Drugs Aging* 1998;12:485-94.
- Sidel VW, Beizer JL, Lisi-Fazio D, Kleinmann K, Wenston J, Thomas C, et al. Controlled study of the impact of educational home visits by pharmacists to high-risk older patients. *J Community Health* 1990;15:163-74.
- Smith JD, Coleman EA, Min SJ. A new tool for identifying discrepancies in posta-



- cute medications for community-dwelling older adults. *Am J Geriatr Pharmacother* 2004;2:141-7.
- Sobel KG, McCart GM. Drug use and accidental falls in an intermediate care facility. *Drug Intell Clin Pharm* 1983; 17:539-42.
- Somers A, Petrovic M, Robays H, Bogaert M. Reporting adverse drug reactions on a geriatric ward: a pilot project. *Eur J Clin Pharmacol* 2003;58:707-14.
- Soon JA. Developing an adverse drug reaction program in nursing homes. *Can J Hosp Pharm* 1980;33:158-161, 164.
- Soon JA. Assessment of an adverse drug reaction monitoring program in nursing homes. *Can J Hosp Pharm* 1985;38:120-5.
- Spiker EC, Emptage RE, Giannamore MR, Pedersen CA. Potential adverse drug events in an indigent and homeless geriatric population. *Ann Pharmacother* 2001;35:1166-72.
- Stewart RB, Cooper JW. Polypharmacy in the aged. Practical solutions. *Drugs Aging* 1994;4:449-61.
- Stuart B, Briesacher B. Medication decisions – right and wrong. *Med Care Res Rev* 2002;59:123-45.
- Stuart B, Kamal-Bahl S, Briesacher B, Lee E, Doshi J, Zuckerman IH, et al. Trends in the prescription of inappropriate drugs for the elderly between 1995 and 1999. *Am J Geriatr Pharmacother* 2003;1:61-74.
- Sturgess IK, McElnay JC, Hughes CM, Crealey G. Community pharmacy based provision of pharmaceutical care to older patients. *Pharm World Sci* 2003;25: 218-26.
- Taggart HM. Do drugs affect the risk of hip fracture in elderly women? *J Am Geriatr Soc* 1988;36:1006-10.
- Trewin VF. The design of an algorithm for pharmacists to evaluate ADRs in the elderly. *J Clin Pharm Ther* 1991;16:45-53.
- Ulfarsson J, Robinson BE. Preventing falls and fractures. *J Fla Med Assoc* 1994;81: 763-7.
- Wade B, Bowling A. Appropriate use of drugs by elderly people. *J Adv Nurs* 1986; 11:47-55.
- Walker MK, Foreman MD. Medication safety: a protocol for nursing action. NICHE Faculty. *Geriatr Nurs* 1999;20: 34-9.
- van Kraaij DJ, Haagsma CJ, Go IH, Gribnau FW. Drug use and adverse drug reactions in 105 elderly patients admitted to a general medical ward. *Neth J Med* 1994;44:166-73.
- Vander Stichele RH, Mestdagh J, Van Haecht CH, De Potter B, Bogaert MG. Medication utilization and patient information in homes for the aged. *Eur J Clin Pharmacol* 1992;43:319-21.
- Wiholm BE, Westerholm B. Drug utilization and morbidity statistics for the evaluation of drug safety in Sweden. *Acta Med Scand Suppl* 1984;683:107-17.
- Williamson J, Chopin JM. Adverse reactions to prescribed drugs in the elderly:

a multicentre investigation. *Age Ageing* 1980;9:73-80.

Wong I, Campion P, Coulton S, Cross B, Edmondson H, Farrin A, et al. Pharmaceutical care for elderly patients shared between community pharmacists and general practitioners: a randomised evaluation. RESPECT (Randomised Evaluation of Shared Prescribing for Elderly

people in the Community over Time) [ISRCTN16932128]. *BMC Health Serv Res* 2004;4:11.

Zhan C, Sangl J, Bierman AS, Miller MR, Friedman B, Wickizer SW, et al. Potentially inappropriate medication use in the community-dwelling elderly: findings from the 1996 Medical Expenditure Panel Survey. *JAMA* 2001;286:2823-9.



## 3.3 Metoder som syftar till att förbättra följsamhet till ordinerad läkemedelsbehandling

### Slutsatser

- Det saknas studier som ger stöd för att någon enskild interventionsmetod på ett avgörande sätt påverkar följsamheten vid läkemedelsbehandling.
- Flera olika åtgärder såsom patientutbildning i kombination med upprepad information, förenklade läkemedelslistor och uppföljning av patientens möjlighet att kontrollera sin läkemedelsbehandling ökar följsamhet till ordinerad behandling (Evidensstyrka 3).
- Det saknas studier som belyser om metoder som syftar till att förbättra följsamhet påverkar mortalitet, morbiditet eller livskvalitet.
- Det saknas studier som belyser långtidseffekter av interventioner som syftar till att förbättra följsamhet. Observationstiderna i studierna uppgår till 6 månader.

### Inledning

De metoder som granskats i denna litteraturgenomgång har samtliga varit inriktade mot att direkt påverka den enskilda patienten för att få en ökad och mer tillfredsställande följsamhet. Följsamhet brukar i litteraturen definieras som den andel (procent) av patienterna som använder sina läkemedel enligt ordination. Den litteraturgranskning som redovisas i denna rapport baseras på interventionsstudier i vilka man med information och olika utbildningsinsatser försökt öka kunskapen och påverka inställningen till läkemedel och därigenom benägenheten och/eller förutsättningarna att ta medicin enligt ordination. Den äldre patienten kan i högre grad än yngre även ha problem med att själva förpackningen är så beskaffad att den är svår att öppna eller att läkemedlet är berett på så sätt att tablettorna är för stora för att sväljas. Denna hanteringsproblematik är nog så allvarlig men behandlas inte i denna litteraturgranskning.

De vanligaste utfallsmåtten i studierna har varit egenrapporterad följsamhet och/eller antal läkemedel eller antal tabletter.

## Systematisk litteraturgenomgång

### Frågeställningar

- Kan man förbättra äldre patienters följsamhet genom insatser inriktade mot kunskap och attityd till ordinerade läkemedel?
- Vilka faktorer har identifierats som centrala för god eller bristande följsamhet?
- Finns det metoder som påverkar dessa faktorer och som därmed kan ge förbättrad följsamhet?

### Inklusionskriterier samt avgränsningar

Inklusionskriterier vid initial litteratursökning:

**Population:** Personer 65 år och äldre, både män och kvinnor som använder minst två läkemedel eller som har minst två diagnoser.

**Typ av intervention:** Interventionsstudier med syfte att förbättra följsamhet till läkemedelsbehandling. Åtgärder explicit riktade mot kunskap/kognition, attitydvariabler, dokumentationssystem för att underlätta behandling samt kommunikation.

**Typ av kontroll:** Kontrollgrupp eller uppföljning av interventionsgrupp.

**Typ av studie:** I första hand har RCT eftersökts och i andra hand kontrollerade prövningar.

**Resultatmått – ”outcome”:** Förbättrad följsamhet – behandlingsresultat, hälsa, egen rapporterad följsamhet och/eller läkemedelsräkningar.

Exklusionskriterier:

Studier i miljöer/grupper icke relevanta för svenska förhållanden.

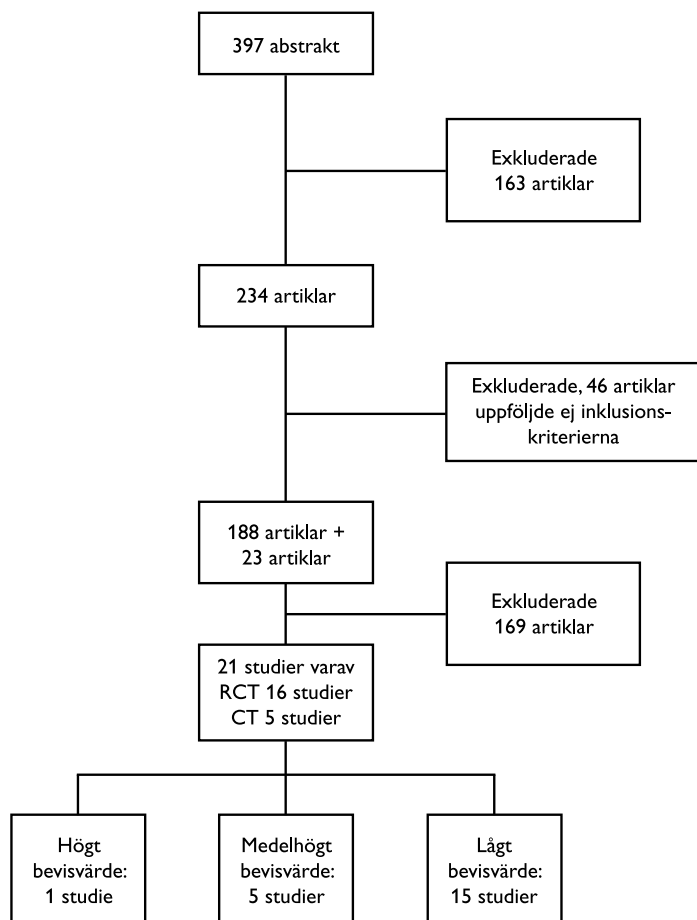
Studier med mindre än 20 personer.

Behandlingsspecifika studier.

Studier publicerade på andra språk än skandinaviska eller engelska.

## **Resultat av litteratursökningen och urval av studier**

Sökstrategi redovisas i Bilaga 1. Primärsökningen resulterade i cirka 800 träffar där 397 abstrakt identifierades som möjlig relevanta. Efter granskning av två oberoende bedömare och selektion enligt inklusionskriterierna identifierades 234 artiklar som bedömdes vara relevanta för frågeställningen. Samtliga dessa artiklar beställdes i fulltext. Vidare fann granskarna ytterligare 23 artiklar genom referenslistorna i de granskade artiklarna. Efter genomläsning och kvalitetsgranskning kunde slutligen 21 randomiserade eller icke randomiserade kontrollerade kliniska studier ingå i rapporten. Resultat från dessa studier har tabellerats. Orsak till exklusion var att studierna ej uppfyllde inklusionskriterierna. Detta innebar t ex att studien endast behandlade en diagnos eller ett läkemedel, inkluderade alla åldersgrupper utan möjlighet att avgränsa effekter för åldersgruppen >65 år. Vidare om studien endast omfattade män eller kvinnor, eller baserades på annan metod än kontrollerad studie. I slutet på detta kapitel redovisas en separat förteckning över de artiklar som exkluderats.



**Figur 3.3.1** Flödesschema.

## Beskrivning av studier och resultat

Av de 21 studier som uppfyllde inklusionskriterierna bedömdes efter granskning en ha hög metodologisk kvalitet och relevans och fem medelhög medan övriga femton studier uppvisade metodologiska problem. Resultaten presenteras översiktligt i Tabell 3.3.1.

Resultat från studier med låga bevisvärden kan inte ligga som grund för slutsatser. Evidensgradering bygger på resultat från studier med medelhögt eller högt bevisvärde. När sådana studier saknas bedöms det vetenskapliga underlaget som otillräckligt. Om det finns studier med högt eller medelhögt bevisvärde brukar man inte behöva inkludera de med låga bevisvärden. I det här fallet har vi dock valt att även presentera studier som bedöms ha låga bevisvärden. Främst för att visa vad det är för typ av studier och metoder man försökt tillämpa inom forskningsfältet.

En kontrollerad studie omfattande patienter som skulle skrivas ut från klinik till eget boende [1]. Totalt inkluderades 89 patienter, 83 patienter fullföljde. Interventionsgruppen fick muntlig och skriftlig information av farmaceut, kontrollgruppen fick rutinvård vilket var muntlig information från sjuksköterska och läkare. Alla patienter kontaktades inom en vecka efter hemgång från klinik och besöktes efter cirka två veckor av farmaceut. Följsamhet räknades ut genom att kontrollera hur många doser som fanns kvar i relation till förskrivningen och antal uthämtade recept. Studien visar att strukturerad information med påminnelse förbättrar patienters följsamhet till läkemedelsbehandling. Lågt bevisvärde.

I en likartad studie utvärderades effekten av utbildningsinterventioner [2]. Patienterna randomiserades till fyra olika grupper; grupp 1, fick sedvanlig information som bestod i ett allmänt faktablad om läkemedel, grupp 2, fick samma faktablad samt cirka 30 minuters muntlig information, grupp 3, fick specifik skriftlig information om sina läkemedel, ett informationsblad om biverkningar samt ett schema över doseringen. Grupp 4, fick specifik skriftlig information samt cirka 30 minuters muntlig information. Kunskap och följsamhet mättes med frågeformulär och tableträkning. Uppföljning gjordes efter 2 veckor, 1 månad samt 2 månader efter utskrivning från klinik. Inga signifikanta skillnader med avseende på följsamhet konstaterades mellan grupperna. Lågt bevisvärde.

I en randomiserad kontrollerad studie omfattande 50 patienter med hjärtsjukdom utvärderades om dagliga påminnelser påverkade följsamheten [3]. Patienterna randomiserades till dagliga telefonsamtal av sjuksköterska (15 patienter), dagliga videotelefonsamtal av sjuksköterska



(17 patienter) eller kontrollgrupp (18 patienter). Interventionen med dagliga påminnelseamtal pågick under sex veckor, uppföljningen två veckor efter avslutad intervention. Följsamheten mättes via tableträkning. Inga skillnader kunde ses mellan grupperna beträffande hälsorelaterad livskvalitet eller rapporterade läkemedelsproblem. Samtliga tre grupper förbättrade sina resultat mellan mättillfälle 1 och 2. Lågt bevisvärde.

Insatser av farmaceut för att öka följsamhet har undersökts i en studie omfattande 100 hjärtsjuka patienter som randomiserades [4]. Interventionsgruppen (50 patienter) fick vid varje träff genomgång av sina läkemedel och information. Uppföljning skedde efter tre månader. Kunskap om läkemedelsbehandling samlades in via frågeformulär, följsamhet mättes via tableträkning. Följsamheten ökade i interventionsgruppen ( $p < 0,001$ ) jämfört med kontrollgruppen. Även kunskaperna om läkemedel förbättrades i interventionsgruppen. Konditionstestet, resultaten gällande andfåddhet samt omfattningen av lungödem förbättrades i interventionsgruppen. Dessa förbättringar kunde inte ställas i relation till ökad följsamhet inom gruppen. Övriga parametrar visade inga skillnader. Lågt bevisvärde.

Effekten av hur informationen framförs studerades på två grupper av patienter över 65 år, med minst en kronisk åkomma och låg socioekonomisk status [5]. Hälften fick endast muntlig information om sina läkemedel och andra hälften både muntlig information samt påminnelsekort med färgkod för tid på dygnet när läkemedlet skulle tas. Följsamhet skattades enligt självrapportering, kunskap mättes genom ett frågeformulär. Uppföljning gjordes efter tre veckor. Totalt visade hela populationen på förbättrad kunskap ( $p < 0,007$ ) och följsamhet ( $p < 0,001$ ). Inga skillnader mellan grupperna kunde påvisas. Lågt bevisvärde.

Betydelsen av hur informationen framförs har också belysts i en randomiserad kontrollerad interventionsstudie där man utvärderade om långsamt presenterad muntlig information om läkemedelsbehandling gav bättre förståelse hos äldre patienter [6]. Patienterna delades in i tre grupper där en grupp fick information om sina läkemedel i normal samtals hastighet, en annan i en hastighet som var halverad mot normal och en tredje grupp fick bestämma hastigheten själva. Effekten mättes

via frågor som lästes upp för patienterna och hur snabbt frågorna besvarades. Utvärdering skedde efter ett dygn. Den grupp som fick muntlig information i halverad takt hade bättre resultat på frågorna efter interventionen än de två andra grupperna. Lågt bevisvärde.

Effekter av identifiering av läkemedelsrelaterade problem bl a följsamhet utifrån läkemedelslistan och information om dessa till patient och läkare, har beskrivits i en randomiserad studie omfattande 332 patienter. I interventionsgruppen gick en farmaceut igenom läkemedelslistan i syfte att finna läkemedelsrelaterade problem vilka dokumenterades för patienten med kopia till behandlande läkare [7]. I kontrollgruppen, dokumenterades också läkemedelsrelaterade problem, men patienten eller behandlande läkare fick ej del av dessa. Kostnader, utnyttjande av hälso- och sjukvård, följsamhet, hälsorelaterad livskvalitet och läkemedelshandtering mättes vid start och utvärderades efter tre månader. Ett positivt samband framkom mellan antal läkemedel och läkemedelsrelaterade problem, mest problem fann man vid behandling med kardiovaskulära läkemedel. Vid uppföljningen efter tre månader konstaterades förbättrad följsamhet i interventionsgruppen ( $p < 0,0001$ ). Skillnaden i lösta problem gällande följsamhet mellan grupperna var signifikant efter 3 månader ( $p < 0,0001$ ). I interventionsgruppen var fler problem lösta. Man fann inga skillnader mellan grupperna gällande kostnad, vårdkonsumtion eller hälsorelaterad livskvalitet. Medelhögt bevisvärde.

I en randomiserad kontrollerad studie utvärderades effekten på följsamhet av regelbundna besök av farmaceut [8]. Tvåhundra patienter över 65 år, 24 procent kvinnor, med minst fyra läkemedel inkluderades i första fasen (2 månaders inkludering, 6 månaders besök) som bestod av information om läkemedel, utdelning av dosett och besök av farmaceut varannan månad. Efter 6 månader startade fas två och då kvarstod 159 patienter som randomiserades till fortsatt intervention eller återgång till vanlig vård (kontroll). Fas två pågick i sex månader, följsamhet mättes via tableträkning, S-kolesterol och blodtrycks kontroll. Under fas ett steg följsamheten för samtliga patienter från en nivå på 61 procent till 95 procent, efter randomiseringen sjönk kontrollgruppens följsamhet till 69 procent, interventionsgruppen kvarstod. Blodtryck och S-kolesterol förbättrades för samtliga initialt, i fas två låg blodtrycket signifikant lägre än i interventionsgruppen. Högt bevisvärde.

I en liknande studie fick patienterna en läkemedelsdagbok för att fylla i uppgifter om sina läkemedel och eventuella problem och frågor [9]. Interventionsgruppen som bestod av 350 patienter fick sin läkemedelsbehandling granskad av farmaceut. Efter granskningen gjordes en muntlig genomgång med patienten. Behandlande läkare informerades. Vid varje uppföljning informerades patienterna om sin läkemedelsbehandling; frågor och problem togs upp. Kontrollgruppen bestod av 356 patienter. Uppföljning skedde efter 1 vecka, 2–4 veckor, 2 månader samt 3 månader efter utskrivning. Vårdutnyttjande, självs kattad följsamhet, kunskap och antal läkemedel mättes. Interventionsgruppen visade förbättrade resultat gällande kunskap om läkemedel och ett minskat antal läkemedel. Fördjupad analys av följsamhet gjordes av 206 patienter från ursprungsmaterialet. De som ingick i interventionsgruppen hade bättre följsamhet ( $p < 0,001$ ) efter tre månader. Inga skillnader syntes mellan grupperna beträffande vårdutnyttjande. Medelhögt bevisvärde.

Effekten av skriftliga informationskort på kunskap och följsamhet till läkemedelsanvändning undersöktes i en kontrollerad studie omfattande 100 patienter med en genomsnittlig medelålder på 71 år [10]. Alla patienter intervjuades om sin kunskap om läkemedel. Femtio patienter lottades till grupp A som fick muntlig information om sina läkemedel av en farmaceut, 50 patienter hamnade i grupp B som fick muntlig information samt ett skriftligt informations- och påminnelsekort av farmaceut. Efter 3–4 veckor besökte farmaceuten patienterna i deras hem och bedömde då kunskapsnivån samt följsamheten genom att räkna tabletter och doser. Bägge grupperna ökade sin kunskap om sina läkemedel. Inga skillnader kunde ses mellan grupperna gällande kunskap eller följsamhet, och mellan ökad kunskap och grad av följsamhet. Lågt bevisvärde.

I en randomiserad kontrollerad studie, tillfrågades 181 hemmaboende öppenvårdspatienter över 65 år som tog minst tre läkemedel om medverkan, 161 accepterade [11]. Till interventionsgruppen lottades 77 patienter, 84 patienter lottades till kontrollgruppen. En apotekare besökte samtliga patienter i hemmet. Vid detta tillfälle intervjuades alla efter ett strukturerat formulär där frågor om deras läkemedelsbehandling ställdes. Interventionsgruppen fick efter dessa frågor även en genomgång av apotekaren där det kontrollerades om patienten kunde öppna sina burkar,

läsa på förpackningen samt behov av hjälpmedel såsom dosett. Vidare så tog apotekaren kontakt med förskrivande läkare till de patienter som ingick i interventionsgruppen, och föreslog färre doseringstillfällen samt utsättning av eventuellt onödiga läkemedel. Efter en månad besöktes både kontroll- och interventionsgruppen, vid besök två hade apotekaren med sig en månads förbrukning av läkemedel till samtliga. Hos interventionsgruppen gick apotekaren igenom ordinationer samt tog bort gamla, utgångna läkemedel. Efter ytterligare tre veckor besöktes samtliga patienter igen, samma sak som vid besök två upprepades. Följsamhet mättes genom att jämföra ordinationerna med vad patienterna hade kvar hemma, tableträkning samt självrapporterad följsamhet. Nio patienter föll ur studien varav fem i kontrollgruppen och fyra i interventionsgruppen. Interventionsgruppen hade högre grad av följsamhet än kontrollgruppen ( $p < 0,0001$ ) och bättre kunskap om sina läkemedel efter tredje besöket ( $p = 0,0001$ ). I studien framkom att patienterna hade olika skäl till varför de inte kunde följa sina ordinationer. Medelhögt bevisvärde.

I samband med utskrivning från geriatrisk klinik gjordes en konsekutiv indelning av 165 äldre patienter i tre olika grupper [12]. Alla patienter skrevs ut till eget boende. Grupp 1, fick en cirka 15 minuter lång information av apotekare om sina läkemedel. Patienterna fick upprepa informationen för att säkerställa att de förstått. Grupp 2, fick förutom samma muntliga information, även en dosett med en veckas läkemedel laddat, en kalender där bladen revs av dagligen och där det framgick vad som skulle tas samt ett läkemedelskort med beskrivning av patientens läkemedel. Grupp 3, fick sedvanlig vård vilket innebar att de fick en veckas läkemedel med sig hem och kortfattad förklaring av vilka läkemedel de fick. Patienterna följdes upp efter en vecka samt efter 12 veckor. Vid uppföljningen räknades tabletter samt patienten tillfrågades om vad de tog. De två grupper som fått utökad information följde sina ordinationer bättre än den gruppen som fått sedvanlig information ( $p < 0,01$ ). Lågt bevisvärde.

Effekten av olika hjälpstrategier för att öka följsamheten studerades hos 101 patienter med en medelålder på 75 år [13]. Patienterna randomiserades till en av fyra grupper; Intervention 1: skriftlig och muntlig information om sina läkemedel, intervention 2: färgkoder på sina läke-

medelsförpackningar som visade vilken tid på dygnet som läkemedlet skulle tas, intervention 3: färgkoder som intervention 2 och dessutom en dosett att ladda själv och använda under studieperioden samt en kontrollgrupp som fick ta sina läkemedel som vanligt. Före randomiseringen intervjuades alla patienter i hemmet om kunskap om sina läkemedel samt självskattad följsamhet. Interventionsgrupp 3 som fick färgkoder samt dosett visade på högre grad av följsamhet än övriga grupper ( $p < 0,001$ ). Lågt bevisvärde.

I en randomiserad kontrollerad interventionsstudie med syfte att utvärdera patientinformation av farmaceuter i samband med utskrivning från klinik ingick totalt 362 patienter som lottades till interventions- eller kontrollgrupp [14]. Interventionsgruppen fick skriftlig och muntlig information om sina läkemedel av en farmaceut i samband med utskrivningen samt även hjälp med att besvara frågor. En skriftlig kopia på informationen gavs till patienten samt skickades till patientens apotek, ansvarig läkare samt anhöriga vid behov. Efter 7–14 dagar besöktes interventionsgruppen i hemmet, där man kontrollerade om läkemedlen som fanns stämde överens med förskrivna läkemedel. Eventuella problem togs upp och diskuterades. Farmaceuten kontrollerade även patientens kunskap om sina läkemedel samt självskattad följsamhet. Kontrollgruppen fick sedvanlig vård vilket innebar en kopia till ansvarig läkare på vad som skett under vårdtiden. Utfallsparametrar var i första hand återinläggning på klinik, i andra hand dödsfall, vårdkonsumtion samt välbefinnande, kunskap om läkemedel och självskattad följsamhet. Uppföljning gjordes efter 3 samt 6 månader. Patienterna i interventionsgruppen visade på större kunskap om sina läkemedel efter både 3 och 6 månader. I övrigt syntes inga skillnader mellan grupperna. Medelhögt bevisvärde.

Effekten av ett utbildningsprogram för självmedicinering undersöktes i en randomiserad studie omfattande äldre patienter på en geriatrisk klinik [15]. Patienterna instruerades enligt ett ”tre-steps-program” som syftade till att patienterna skulle ta allt större ansvar för den egna läkemedelsbehandlingen. Femtioen patienter lottades till interventionsgruppen som fick självmedicinera på sjukhuset; 56 patienter lottades till kontrollgruppen. Alla patienter intervjuades och kunskapstestades först. Efter cirka en månad efter utskrivning från klinik besöktes patienterna

i sina hem och intervjuades. Utfallsvariabler var kunskap, följsamhet och välbefinnande. Följsamhet mättes via tableträkning. Trettiosju patienter i varje grupp fullföljde studien. Interventionsgruppen gjorde färre läkemedelsfel efter en månad jämfört med kontrollgruppen ( $p < 0,001$ ). Lågt bevisvärde.

Effekten av besök i hemmet av farmaceut som gick igenom alla läkemedel och besvarade frågor minst två gånger under en period på 6–11 månader studerades bland 284 patienter där man bedömt att det förelåg hög risk för låg följsamhet [16]. Utvärdering gjordes med hjälp av frågeformulär före och efter. Samma frågeformulär distribuerades till 143 äldre som utgjorde en kontrollgrupp. Inga skillnader kunde ses mellan grupperna gällande attityd till läkemedel, problem, upplevelse av biverkningar eller självskattad följsamhet. Man fann dock att interventionsgruppen hade färre besök hos läkare i öppenvård under studieperioden. Lågt bevisvärde.

I en randomiserad kontrollerad studie utvärderades effekten av ett strukturerat utbildningsprogram [17]. Äldre patienter över 65 år med minst fyra läkemedel inkluderades. Tio farmaceuter engagerades, varav fem utbildade patienterna enligt det strukturerade programmet medan övriga informerade patienterna enligt gängse rutin. Utfallsvariabler var läkemedelsrelaterade problem, självskattad följsamhet, hälsorelaterad livskvalitet och besök hos vårdgivare. Uppföljning skedde efter 6, 12 och 18 månader. Patienterna i interventionsgruppen uppvisade högre följsamhet efter 18 månader ( $p < 0,05$ ). Interventionsgruppen hade fler vårdbesök under studieperioden ( $p < 0,05$ ). Lågt bevisvärde.

Möjligheten att underlätta följsamhet genom att dosförpacka läkemedel (dosett) både på klinik och efter hemgång har studerats bland 84 patienter från två geriatriska kliniker [18]. Fyrtiofem fick dosförpackning (intervention) och 39 traditionell förpackning av burkar/flaskor (kontroll). Bortfallet under studien var 31 procent i interventionsgruppen respektive 38 procent i kontrollgruppen. Patienterna fick sköta sin egen läkemedelsbehandling redan under vårdtiden för att sedan gå hem med samma system. Följsamhet kontrollerades genom självrapportering och att räkna doser. Patienterna besöktes i sina hem efter 10 dagar, 1 månad

och 3 månader. Interventionsgruppen visade högre följsamhet vid samtliga mätningar. I båda grupperna sjönk dock följsamheten över tid. Medelhögt bevisvärde.

I en kontrollerad randomiserad interventionsstudie där syftet var att utvärdera hjälpstrategier för ökad följsamhet ingick 61 patienter som var mellan 70–100 år [19]. Sexton patienter (grupp 1) fick dosett som fylldes på 1 gång per vecka, grupp 2 bestod av 24 patienter som fick en dosett kopplad till en röststyrd bandspelare som påminde om läkemedel och dos. Grupp 3 bestod av 21 kontrollpatienter. Utvärdering skedde efter 1, 3 och 6 månader. Följsamhet mättes genom antal vårdbesök mätt via journaler och tableträkning. Grupp 2 som använde en röststyrd dosett visade på bättre följsamhet ( $p < 0,01$ ) än övriga grupper. Lågt bevisvärde.

Effekten av riktad muntlig och skriftlig information av sjuksköterska till äldre patienter före hemgång från klinik har undersökts hos 50 patienter [20]. Kunskapen om den egna läkemedelsbehandlingen samt följsamhet mättes efter 3 till 6 veckor. Interventionsgruppen, (25 patienter), fick muntlig och skriftlig information om sina läkemedel före hemgång. Kontrollgruppen fick ingen specifik information. Bägge grupperna testades med frågeformulär gällande sin kunskap om egna läkemedel före hemgång. Följsamhet mättes via självrapportering. Både interventionsgruppen och kontrollgruppen visade på bättre resultat gällande kunskap om sina läkemedel vid besök två. Inga skillnader kunde konstateras mellan grupperna beträffande följsamhet. Lågt bevisvärde.

Patienter som var ineliggande på en av fyra medicinska vårdavdelningar inkluderades i en kontrollerad studie för utvärdering av ett självmedicineringsprogram [21]. Två avdelningar utgjorde kontrollavdelningar. I interventionsprogrammet inkluderades 18 patienter medan 15 patienter ingick i kontrollgruppen, Medelåldern var 85 år. Interventionen gick ut på att patienterna fick sköta sina egna läkemedel på sjukhuset, först genom att be om dem på rätt tid och sedan genom att själva ha alla läkemedel vid sin säng. Kontrollgruppen fick sina läkemedel av sjuksköterska under vårdtiden. Följsamhet mättes via tableträkning. Vid utskrivningen fick alla patienter med sig läkemedel för tre veckor, efter det fick patienterna sina läkemedel som vanligt. Uppföljning skedde efter

2 veckor samt 3 månader i hemmet. Vid bägge uppföljningstillfällena var följsamheten bättre i interventionsgruppen ( $p < 0,05$ ). Lågt bevisvärde.

## Diskussion

Bedömningen av granskade studier enligt SBU:s principer, inklusive bedömningar av studiernas relevans för svenska förhållanden resulterade i 21 kontrollerade studier som redovisats.

Litteraturgranskningen visar att interventioner för att öka följsamheten till läkemedelsbehandling har måttliga effekter på mätta indikatorer, dock kan interventionerna vara effektiva i praktiska termer. Det saknas vidare entydiga bevis för att någon enskild interventionsmetod på ett avgörande sätt kan minska problem med bristande följsamhet. De studier som har granskats har inte kunnat påvisa att enbart utbildning eller enbart hjälpmedel såsom dosett, med statistisk signifikans, kan öka följsamheten med ett förbättrat hälsoutfall som effekt. De granskade studierna kan inte heller visa att genomförda interventioner har några påtagligt hälsoförbättrande effekter. De interventioner som visar på bäst resultat handlar om förenkling av läkemedelslistan, minskat antal läkemedel och upprepad utbildning och information. Inga interventioner visar på kvarstående effekter efter mer än sex månader. Inte heller visar någon studie på förbättrat hälsoutfall gällande livskvalitet eller överlevnad. Resultatet i vår genomgång överensstämmer med tidigare rapporter som visat att studier som rör mer generella utbildningsinsatser har ringa effekt medan ”skräddarsydda” insatser kan öka följsamheten. Detta gäller också för sådana interventioner som har ett mer sammanfattat programinnehåll och där flera aspekter av läkemedelsanvändningen uppmärksammas.

Flera av de publicerade översikterna konkluderade att det inte finns någon enskild faktor som avgör graden av följsamhet till läkemedelsbehandling. Åtgärder för att öka följsamheten måste således vara inriktade mot flera faktorer och deras samverkan, samtidigt som man utgår ifrån de unika förutsättningar som ges i det enskilda fallet. Ett första steg måste vara att i möjligaste mån undvika olämpliga behandlingar och ”polyfarmaci” i bemärkelsen ”för många läkemedel”.



**Tabell 3.3.1** Randomiserade och/eller kontrollerade studier med syfte att förbättra äldres (äldre än 65 år) följsamhet till ordinerad läkemedelsbehandling.

Första författare År, referens Land	Studie- design	Patientpopulation	Intervention (I) Kontroll (K)	Resultatmått	Resultat	Bortfall	Bevisvärde Kommentarer
Al-Rashed SA et al 2002 [1] Storbritannien	RCT Randomi- sering av avdelning, ej på patient- nivå	89 patienter över 65 år, med 4 eller fler läkemedel, 50% kvinnor I: n=43 K: n=40	I: Muntlig information om läkemedel av apotekare och skriftlig information före utskrivning från sjukhus. K: Utskrivningssamtal med sjuksköterska och läkare (normal rutin)	Andel procent rätta svar på frågor gällande läke- medel vid uppföljning 20 dagar och 3 månader efter utskrivning från sjukhus. Andel oplanerade vårdbesök	I: Bättre följsamhet än (K) $p < 0,001$ . K: Fler oplanerade vårdbesök I=19 K=27 $p = 0,05$	I: 4% K: 9%	Lågt  Interventionen är utskrivningssam- tal, men vid första hembesöket får alla del av inter- ventionen. Ingen powerberäkning
Esposito L 1995 [2] USA	RCT	Personer över 65 år som vårdades på sjukhus. 52 randomiserade. 43 personer på- började studien. I1: n=11, 45% kvinnor I2: n=8, 37% kvinnor I3: n=10, 10% kvinnor I4: n=14, 71% kvinnor	Inneliggande patienter lottades till 4 olika inter- ventioner av sjuksköterska I1: Läkemedelslista och utskrivningsmeddelande. I2: Läkemedelslista och muntlig information. I3: Läkemedelslista med schema för doseringar och information om biverkningar. I4: Läkemedelslista med schema för doseringar och information om biverkningar och muntlig information. Uppföljning efter 2 månader	Tabletträkning och själv- rapporterad följsamhet	Inga statistiska skillnader	–	Lågt  Lågt deltagande för slutsatser
Fulmer TT et al 1999 [3] USA	RCT	Hemmaboende personer över 65 år med hjärtsjukdom  I1: Dagliga telefon- samtal n=15 I2: Dagliga video- telefonsamtal n=17 K: Kontroll n=18	Dagliga påminnelse-samtal för att höja följsamheten, antingen telefon eller video- telefon. Uppföljning under 6 veckor	Följsamhet via automatisk dosräkning. Livskvalitet	Följsamheten var stabil under hela studieperioden för de två interventions- grupperna men föll i kontrollgruppen från 81 till 57% ( $p < 0,04$ )	–	Lågt  För låg power

Tabellen fortsätter på nästa sida

**Tabell 3.3.1** fortsättning

Första författare År, referens Land	Studiedesign	Patientpopulation	Intervention (I) Kontroll (K)	Resultatmått	Resultat	Bortfall	Bevisvärde Kommentarer
Goodyer LI et al 1995 [4] Storbritannien	RCT	100 patienter (73% kvinnor) över 70 år med stabil kronisk hjärtsvikt randomiserades till I: n=50 (42 på- började studien) K: n=50 (38 på- började studien)	I: Innebar skriftlig och muntlig undervisning om läkemedel, läkemedelslistor och informationsblad	Följsamhet via tablett- räkning. Livskvalitet. Fysiska symtom på hjärtsjukdom	I: Förbättrade sin följsamhet ( $p<0,001$ ) och sin kunskap ( $p<0,001$ ) jämfört med K. Fysiska symtom förbättrades ( $p<0,001$ ) men livs- kvaliteten föränd- rades ej	I: 16% K: 20%	Lågt  Ingen power. Beskrivning av randomiseringen saknas
Hussey LC 1994 [5] USA	CT	80 äldre över 65 år med minst en diagnos, 70% kvinnor	80 patienter instruerades antingen endast muntligt (n=40) eller muntligt och med text och bild om sina läkemedel. Uppföljning efter 2–3 veckor	Kunskap om sina läke- medel, självskattad följsamhet	Ingen signifikant skill- nad mellan grupperna gällande kunskap eller följsamhet	–	Lågt  Ingen power- beräkning, oklar randomisering
Kim KK et al 1981 [6] USA	RCT	48 patienter över 65 år ineliggande på medicinklinik randomiserades till 3 grupper, 45 patienter på- började studien (15/grupp)	I1: Kontroll I2: Information om läkemedel i normal samtalshastighet. I3: Information om läkemedel i långsam samtalshastighet. Uppföljning efter 24 timmar	Kunskapstest före och efter informationen	Gruppen som fick långsam information ökade sin kunskap jämfört med de två andra grupperna ( $p<0,01$ ) och hade färre fel ( $p<0,05$ )	–	Lågt  Ingen power- beräkning. Dålig beskrivning av urvalet
Kraska J et al 2001 [7] Storbritannien	RCT	381 patienter över 65 år med minst 4 läkemedel rando- miserades och minst två diagnoser. 332 påbörjade studien I: n=168 K: n=164	Apotekare gjorde hembesök hos alla patienter och doku- menterade deras läkemedel. I: Apotekaren gick igenom listan och letade efter läke- medelsrelaterade problem och informerade patienter och läkaren om dessa. K: Samma insatser från apotekare men ingen infor- mation till patient och läkare. Uppföljning efter 3 månader	Självrapporterad följsam- het. Skattning av läke- medelsrelaterade problem, självskattad hälsorelaterad livskvalitet, läkemedels- kostnader	I: Problem med följ- samhet var mindre. Efter 3 månader färre läkemedels- relaterade proble- m ( $p<0,0001$ ) (se Avsnitt 3.4). Inga skillnader i kostnader, livs- kvalitet, vård- konsumtion	13%	Medelhögt  Ingen power- beräkning. Låg intern validitet

Tabellen fortsätter på nästa sida

**Tabell 3.3.1** fortsättning

Första författare År, referens Land	Studiedesign	Patientpopulation	Intervention (I) Kontroll (K)	Resultatmått	Resultat	Bortfall	Bevisvärde Kommentarer
Lee JK et al 2006 [8] USA	RCT	Hemmaboende patienter över 65 år med minst 4 läkemedel. 200 patienter ingick i fas 1 som var en allmän utbildningsfas som pågick i 6 månader. 179 patienter fullföljde fas 1. 159 patienter övergick i fas 2; där patienterna randomiserades till fortsatt intervention (83 patienter) eller sedvanlig vård, kontroll (76 patienter)	Efter fas 1 randomisering till I=Apotekarundervisning regelbundet samt dosetter K=Vanlig vård, dvs ingen utbildning eller hjälpmedel. Uppföljning efter ytterligare 6 månader	Följsamhet: Tabletträkning Blodtryckskontroll LDL-kolesterol	I=Bättre följsamhet genom hela programmet. Följsamheten ökade ( $p<0,001$ ). En absolut förbättring i följsamhet på 35,5% (KI 95% 31,2–38,5). Interventionen visar god effekt så länge den pågår	Efter randomisering = 159 patienter Inget bortfall	Högt
Lipton HL et al 1994 [9] USA	RCT	706 sjukhusvårdade patienter över 65 år med minst 3 läkemedel. Delstudie av följsamhet på I: 124 K: 109	Apotekare informerade alla I och K: Inneliggande patienter om deras läkemedel I: Fick också läkemedelsgenomgång samt tre uppföljningssamtal via telefon. Information och samtal även till förskrivande läkare. Uppföljning 3 månader	Vårdkonsumtion, självskattad följsamhet, kunskap om läkemedel, antal läkemedel	I: Högre följsamhet ( $p<0,001$ ) Mindre antal läkemedel ( $p<0,001$ ) Bättre kunskap ( $p<0,001$ )	I: 13% K: 11%	Medelhögt  Ingen bortfallsanalys i totalgruppen
Lourens H et al 1993 [10] Australien	RCT	100 (97) patienter från öppenvården 23% kvinnor, genomsnittlig ålder 71 år. 97 påbörjade studien. I: 48 K: 49	Apotekare gav information till öppenvårdspatienter. I och K samt informationskort I: Uppföljning efter 3–4 veckor	Följsamhet skattad som total dosföljsamhet tabletträkning	I: Ökad kunskap. Inga signifikanta skillnader på följsamhet. Inget signifikant samband mellan följsamhet och ökad kunskap	I: 38% K: 41%	Lågt  Randomisering före förfrågan, ingen powerberäkning

Tabellen fortsätter på nästa sida

**Tabell 3.3.1** fortsättning

Första författare År, referens Land	Studiedesign	Patientpopulation	Intervention (I) Kontroll (K)	Resultatmått	Resultat	Bortfall	Bevisvärde Kommentarer
Lowe CJ et al 2000 [11] Storbritannien	RCT	Öppenvårdspatienter över 65 år som konsumerade minst 3 läkemedel. 181 randomiserades och 161 påbörjade studien. I: 77 K: 84	Apotekare som gick hem med läkemedel till patienterna i bägge grupperna. I I-gruppen skedde läkemedelsgenomgång och patientutbildning i samband med hembesöken. Uppföljning efter 1 månad	Kunskap om egna läkemedel självrapporterad följsamhet och tableträkning	I: Följsamheten ökade i interventionsgruppen $p < 0,0001$ . Genomsnittlig följsamhet: I: 91,3% (95% KI 88,7–93,9) K: 79,5% (95% KI 74,7–84,3)	I: 6% K: 6%	Medelhögt
MacDonald ET et al 1977 [12] Storbritannien	CT	165 patienter som varit inneliggande på geriatrisk klinik delades konsekutivt in i 3 grupper	I1 (n=60): Muntliga instruktioner om sina läkemedel, patienterna fick även upprepa instruktionerna tills det var rätt. I2 (n=45): Muntliga instruktioner samt en dosett, de fick även en veckokalender som beskrev för varje dag vad som skulle tas, kalenderns blad revs av varje dag. I3 (n=60): Sedvanlig information vid utskrivning. Uppföljning efter 1 vecka och efter 12 veckor	Följsamhet till behandling uppdelat på fyra delar. Underbehandling, överbehandling. Intag av gamla läkemedel ej längre förskrivna samt intag av andras läkemedel (make/maka/grannar)	Följsamheten var högre i grupperna som fått instruktioner samt instruktioner och dosett ( $p < 0,01$ )	Inget bortfall	Lågt  Svag beskrivning av populationen. Ingen power, ingen randomisering
Martin DC et al 1982 [13] USA	RCT	109 patienter över 65 år randomiserades till 4 olika grupper 101 påbörjade studien	I1 (n=26): Information om vikten att ta läkemedel vid rätt tid. I2 (n=26): Färgkodade etiketter på läkemedelsburkarna samt minneskort. I3 (n=24): Som i grupp I2 samt dosett. Uppföljning efter 1 månad K (n=25): Kontroll	Kunskapskontroll, tableträkning	I3 hade minst avvikelser från tableträkningen, i snitt 1,7 mot 17,1 $p < 0,001$	8%	Lågt  Svag beskrivning av populationen. Ingen powerberäkning

Tabellen fortsätter på nästa sida

**Tabell 3.3.1** fortsättning

Första författare År, referens Land	Studiedesign	Patientpopulation	Intervention (I) Kontroll (K)	Resultatmått	Resultat	Bortfall	Bevisvärde Kommentarer
Nazareth I et al 2001 [14] Storbritannien	RCT	362 patienter med minst 4 läkemedel och äldre än 75 år som varit ineliggande, 65% kvinnor I: n=181 K: n=181	Apotekare gav personlig information (I) i patienternas hem 7–14 dagar efter utskrivning. Skillnader mellan förskrivet läkemedel och patientens konsumtion av läkemedel. Kunskap och självskattad följsamhet. Uppföljning 6 månader	Återinläggning på sjukhus. Dödsfall, besök på vårdinrättning. Självskattat välbefinnande, följsamhet och kunskap om läkemedel (se även Avsnitt 3.4)	Inga statistiskt signifikanta skillnader	I: 28% K: 26%	Medelhögt
Pereles L et al 1996 [15] Kanada	RCT	107 patienter, 80% kvinnor (medelåldern 80 år), ineliggande på sjukhus som skulle skrivas ut till hemmet lottades till I: n=51 K: n=56	I: Patienterna fick ansvar för sin egen läkemedelsbehandling i ett trestegsprogram. Uppföljning efter 40 dagar K: Sedvanlig behandling	Kunskapskontroll följsamhet via dosräkning och självkänsla	Färre dosfel i interventionsgruppen (p<0,001). Inga skillnader i kunskap	I: 34% K: 27%	Lågt Power ej uppfyllt
Sidel VW et al 1990 [16] USA	RCT	3 340 personer över 65 år boende i New York ingick i en större studie, av dessa kontaktades 594. Bland dessa bedömdes 466 som hög- eller lågriskpatienter. Högriskpatienterna (n=284) randomiserades. I: 141 K:143	I: Utvärdering av hemundervisning av apotekare. Uppföljande intervjuer var sjätte månad under 1 år	Frågeformulär till patienterna	Inga statistiska skillnader	800 flyttade eller avled, 704 avböjde medverkan. I: 19% K: 27%	Lågt Låg intern validitet
Sturgess IK et al 2003 [17] Storbritannien	RCT	191 hemmaboende personer över 65 år med minst 4 läkemedel randomiserades. 110 påbörjade studien, 62% var kvinnor I: n=110 eller K: n=81	Apotekare gick igenom patienternas läkemedel ordentligt och gjorde en individuell plan för följsamhet, undervisning m m. Uppföljning efter 6, 12 och 18 månader	Frågeformulär om hälsa, livskvalitet, läkemedelsrelaterade problem, följsamhet, kunskap om läkemedel, vårdkonsumtion, kostanalys	I: Bättre följsamhet p<0,05 Inga statistiska skillnader mellan grupperna över tid eller för livskvalitet och kunskap	I: 32% K: 57%	Lågt Ingen powerberäkning. Låg intern validitet. Randomisering på apoteksnivå

Tabellen fortsätter på nästa sida

**Tabell 3.3.1** fortsättning

Första författare År, referens Land	Studiedesign	Patientpopulation	Intervention (I) Kontroll (K)	Resultatmått	Resultat	Bortfall	Bevisvärde Kommentarer
Ware GJ et al 1991 [18] Australien	CT	Bland 96 personer över 65 från två geriatriska kliniker påbörjade 84 studien, 70% kvinnor I: 45 K: 39	I: Undervisning, skriftlig information samt dosett. K: Undervisning skriftlig information. Uppföljning efter 3 månader	Självrapporterad följsamhet och tablett-räkning	Följsamheten ökade i interventionsgruppen, $p < 0,05$ . Utskrivningsdagen I: 86,7% K: 66,7% Efter 10 dagar I: 68,8% K: 41,0% Efter 1 månad I: 64,4% K: 38,5% Efter 3 månader I: 48,9% K: 23,1%	I: 31% K: 38%	Medelhögt  Oklar intern validitet
Winland-Brown JE et al 2000 [19] USA	RCT	61 personer, varav 57% kvinnor, boende på servicehus ålder 70–100 år med känt problem av icke följsamhet randomiserades I: n=40 K: n=21 Personerna behandlades med 3–15 läkemedel	Utvärdera effekten på följsamhet av tre olika hanteringshjälpmedel. I1 (n=16): Dosett. I2 (n=24): Doseringsapparat med inspelad information om tid och dos. I3 (n=21): Kontroll. Uppföljning efter 1, 3 och 6 månader	Följsamhet via tablett-räkning, vårdbesök och behov	Gruppen med doseringsapparat med inspelad påminnelse ökade sin följsamhet ( $p < 0,001$ ) Inga skillnader i vårdbesök	Ingen uppgift	Lågt  Låg intern och extern validitet
Wolfe SC et al 1992 [20] USA	CT	50 personer över 65 år vårdade på sjukhus, i huvudsak personer med hjärtsjukdom, 55% kvinnor I: n=25 K: n=25	Sjuksköterskor undervisade om läkemedel och gav skriftliga instruktioner I: 3–6 veckors uppföljning	Patienterna fick besvara frågor gällande egna läkemedel	Inga signifikanta skillnader	I: 28% K: 20%	Lågt  Ingen powerberäkning. Randomisering ej beskriven

Tabellen fortsätter på nästa sida

**Tabell 3.3.1** fortsättning

Första författare År, referens Land	Studiedesign	Patientpopulation	Intervention (I) Kontroll (K)	Resultatmått	Resultat	Bortfall	Bevisvärde Kommentarer
Wood S et al 1992 [21] Storbritannien	CT	Patienter från 4 vårdavdelningar I: n=18 K: n=15 Medelålder: I: 85,4 år K: 84,8 år Antal läkemedeldoser/ dag (medelvärde): I: 8,1 K: 6,2	I: Läkemedelsschema, under vårdtiden fick patienterna allt större ansvar för sina egna läke- medel med skriftliga in- struktioner och för- klaringar om vilken nytta läkemedlen gjorde. K: Läkemedel av sjuk- sköterska	Tabletträkning i hemmet 2 veckor respektive 3 månader	I: hade signifikant färre fel efter 2 veckor respektive 3 månader p<0,05	I: 18/11 K: 15/11	Lågt  Ingen power- beskrivning, ingen beskrivning av population eller randomise- ring

CT = Kontrollerad studie; I = Intervention; K = Kontroll; RCT = Randomiserad kontrollerad studie

## Referenser

1. Al-Rashed SA, Wright DJ, Roebuck N, Sunter W, Chrystyn H. The value of in-patient pharmaceutical counselling to elderly patients prior to discharge. *Br J Clin Pharmacol* 2002;54:657-64.
2. Esposito L. The effects of medication education on adherence to medication regimens in an elderly population. *J Adv Nurs* 1995;21:935-43.
3. Fulmer TT, Feldman PH, Kim TS, Carty B, Beers M, Molina M, Putnam M. An intervention study to enhance medication compliance in community-dwelling elderly individuals. *J Gerontol Nurs* 1999;25:6-14.
4. Goodyer LI, Miskelly F, Milligan P. Does encouraging good compliance improve patients' clinical condition in heart failure? *Br J Clin Pract* 1995;49:173-6.
5. Hussey LC. Minimizing effects of low literacy on medication knowledge and compliance among the elderly. *Clin Nurs Res* 1994;3:132-45.
6. Kim KK, Grier MR. Pacing effects of medication instruction for the elderly. *J Gerontol Nurs* 1981;7:464-8.
7. Krska J, Cromarty JA, Arris F, Jamieson D, Hansford D, Duffus PR, et al. Pharmacist-led medication review in patients over 65: a randomized, controlled trial in primary care. *Age Ageing* 2001;30:205-11.
8. Lee JK, Grace KA, Taylor AJ. Effect of a pharmacy care program on medication adherence and persistence, blood pressure, and low-density lipoprotein cholesterol: a randomized controlled trial. *JAMA* 2006;296:2563-71.
9. Lipton HL, Bird JA. The impact of clinical pharmacists' consultations on geriatric patients' compliance and medical care use: a randomized controlled trial. *Gerontologist* 1994;34:307-15.
10. Lourens H, Woodward M. Impact of a medicine Card on Compliance in older people. *Aust J Ageing* 1993;13:2.
11. Lowe CJ, Raynor DK, Purvis J, Farrin A, Hudson J. Effects of a medicine review and education programme for older people in general practice. *Br J Clin Pharmacol* 2000;50:172-5.
12. MacDonald ET, MacDonald JB, Phoenix M. Improving drug compliance after hospital discharge. *Br Med J* 1977;2:618-21.
13. Martin DC, Mead K. Reducing medication errors in a geriatric population. *J Am Geriatr Soc* 1982;30:258-60.
14. Nazareth I, Burton A, Shulman S, Smith P, Haines A, Timberal H. A pharmacy discharge plan for hospitalized elderly patients – a randomized controlled trial. *Age Ageing* 2001;30:33-40.
15. Pereles L, Romonko L, Murzyn T, Hogan D, Silvius J, Stokes E, et al. Evaluation of a self-medication program. *J Am Geriatr Soc* 1996;44:161-5.
16. Sidel VW, Beizer JL, Lisi-Fazio D, Kleinmann K, Wenston J, Thomas C,



- Kelman HR. Controlled study of the impact of educational home visits by pharmacists to high-risk older patients. *J Community Health* 1990;15:163-74.
17. Sturgess IK, McElnay JC, Hughes CM, Crealey G. Community pharmacy based provision of pharmaceutical care to older patients. *Pharm World Sci* 2003; 25:218-26.
18. Ware GJ, Holford NH, Davison JG, Harris RG. Unit dose calendar packaging and elderly patient compliance. *N Z Med J* 1991;104:495-7.
19. Winland-Brown JE, Valiante J. Effectiveness of different medication management approaches on elders' medication adherence. *Outcomes Manag Nurs Pract* 2000;4:172-6.
20. Wolfe SC, Schirm V. Medication counseling for the elderly: effects on knowledge and compliance after hospital discharge. *Geriatr Nurs* 1992;13:134-8.
21. Wood S, Calvert R, Acomb C, Kay E. A self medication scheme for elderly patients improves compliance with their medication regimens. *Pharmacy Practice* 1992;240-1.

## Förteckning över exkluderade artiklar

- Medication for the elderly. *Drug Ther Bull* 1984;22:49-52.
- Akerblad AC, Bengtsson F, Ekselius L, von Knorring L. Effects of an educational compliance enhancement programme and therapeutic drug monitoring on treatment adherence in depressed patients managed by general practitioners. *Int Clin Psychopharmacol* 2003;18:347-54.
- Alibhai SM, Han RK, Naglie G. Medication education of acutely hospitalized older patients. *J Gen Intern Med* 1999;14:610-6.
- Ascione FJ, Shimp LA. The effectiveness of four education strategies in the elderly. *Drug Intell Clin Pharm* 1984;18:926-31.
- Aspinall MB, Whittle J, Aspinall SL, Maher RL, Jr, Good CB. Improving adverse-drug-reaction reporting in ambulatory care clinics at a Veterans Affairs hospital. *Am J Health Syst Pharm* 2002;59:841-5.
- Atkin PA, Finnegan TP, Ogle SJ, Shenfield GM. Are medication record cards useful? *Med J Aust* 1995;162:300-1.
- Atkin PA, Stringer RS, Duffy JB, Elion C, Ferraris CS, Misrachi SR, Shenfield GM. The influence of information provided by patients on the accuracy of medication records. *Med J Aust* 1998;169:85-8.
- Balkrishnan R, Bhosle MJ, Camacho FT, Anderson RT. Predictors of medication adherence and associated health care costs in an older population with overactive bladder syndrome: a longitudinal cohort study. *J Urol* 2006;175:1067-71.
- Barat I, Andreasen F, Damsgaard EM. Drug therapy in the elderly: what doctors believe and patients actually do. *Br J Clin Pharmacol* 2001;51:615-22.
- Barcellona D, Contu P, Marongiu F. A "two-step" educational approach for patients taking oral anticoagulants does not improve therapy control. *J Thromb Thrombolysis* 2006;22:185-90.
- Beers MH, Munekata M, Storrie M. The accuracy of medication histories in the hospital medical records of elderly persons. *J Am Geriatr Soc* 1990;38:1183-7.
- Belcher VN, Fried TR, Agostini JV, Tinetti ME. Views of older adults on patient participation in medication-related decision making. *J Gen Intern Med* 2006;21:298-303.
- Bergman-Evans B. AIDES to improving medication adherence in older adults. *Geriatr Nurs* 2006;27:174-82; quiz 183.
- Bikowski RM, Ripsin CM, Lorraine VL. Physician-patient congruence regarding medication regimens. *J Am Geriatr Soc* 2001;49:1353-7.
- Blenkiron P. The elderly and their medication: understanding and compliance in a family practice. *Postgrad Med J* 1996;72:671-6.
- Brock A. Self-administration of drugs in the elderly: nursing responsibilities. *J Gerontol Nurs* 1980;6:393-404, 312.
- Bronson DL, Costanza MC, Tufo HM. Using medical records for older patient education in ambulatory practice. *Med Care* 1986;24:332-9.

- Burns E, Austin CA, Bax ND. Elderly patients' understanding of their drug therapy: the effect of cognitive function. *Age Ageing* 1990;19:236-40.
- Burns JM, Sneddon I, Lovell M, McLean A, Martin BJ. Elderly patients and their medication: a post-discharge follow-up study. *Age Ageing* 1992;21:178-81.
- Cargill JM. Medication compliance in elderly people: influencing variables and interventions. *J Adv Nurs* 1992;17:422-6.
- Cartwright A. The experience of patients and general practitioners. *J R Soc Med* 1994;87 Suppl 23:8-10.
- Carty MA, Everitt DE. Basic principles of prescribing for geriatric outpatients. *Geriatrics* 1989;44:85-8, 90-2, 97-8.
- Caskie GI, Willis SL. Congruence of self-reported medications with pharmacy prescription records in low-income older adults. *Gerontologist* 2004;44:176-85.
- Catellier DJ, Conlisk EA, Vitt CM, Levin KS, Menon MP, Upchurch GA. A community-based pharmaceutical care program for the elderly reduces emergency room and hospital use. *N C Med J* 2000;61:99-103.
- Cervantes E, Heid-Grubman J, Schuerman CK. The effect of medication on older adults. *Caring* 1996;15:58-63.
- Chen YF, Dewey ME, Avery AJ; Analysis Group of The MRCCFA Study. Research Council Cognitive Function and Ageing Study (MRC CFAS). The Medical Self-reported medication use for older people in England and Wales. *J Clin Pharm Ther* 2001;26:129-40.
- Chia LR, Schlenk EA, Dunbar-Jacob J. Effect of personal and cultural beliefs on medication adherence in the elderly. *Drugs Aging* 2006;23:191-202.
- Clifford S, Barber N, Elliott R, Hartley E, Horne R. Patient-centred advice is effective in improving adherence to medicines. *Pharm World Sci* 2006;28:165-70.
- Cline CM, Bjorck-Linne AK, Israelsson BY, Willenheimer RB, Erhardt LR. Non-compliance and knowledge of prescribed medication in elderly patients with heart failure. *Eur J Heart Fail* 1999;1:145-9.
- Connor J, Rafter N, Rodgers A. Do fixed-dose combination pills or unit-of-use packaging improve adherence? A systematic review. *Bull World Health Organ* 2004;82:935-9.
- Cotrell V, Wild K, Bader T. Medication management and adherence among cognitively impaired older adults. *J Gerontol Soc Work* 2006;47:31-46.
- Courtney DL. Medication reduction strategies. *Compr Ther* 1996;22:318-23.
- Culos-Reed SN, Rejeski WJ, McAuley E, Ockene JK, Roter DL. Predictors of adherence to behavior change interventions in the elderly. *Control Clin Trials* 2000;21:200S-5S.
- Cunningham G. Adverse drug reactions in the elderly and their prevention. *Scott Med J* 1997;42:136-7.
- Curtis LH, Ostbye T, Sendersky V, Hutchison S, Dans PE, Wright A, et al. Inappropriate prescribing for elderly Americans in a large outpatient population. *Arch Intern Med* 2004;164:1621-5.

- Delafuente JC, Meuleman JR, Conlin M, Hoffman NB, Lowenthal DT. Drug use among functionally active, aged, ambulatory people. *Ann Pharmacother* 1992;26:179-83.
- Dowse R, Ehlers M. Medicine labels incorporating pictograms: do they influence understanding and adherence? *Patient Educ Couns* 2005;58:63-70.
- Edworthy SM, Devins GM. Improving medication adherence through patient education distinguishing between appropriate and inappropriate utilization. Patient Education Study Group. *J Rheumatol* 1999;26:1793-801.
- Eisen SA, Miller DK, Woodward RS, Spitznagel E, Przybeck TR. The effect of prescribed daily dose frequency on patient medication compliance. *Arch Intern Med* 1990;150:1881-4.
- Eldor A, Schwartz J. Self-management of oral anticoagulants with a whole blood prothrombin-time monitor in elderly patients with atrial fibrillation. *Pathophysiol Haemost Thromb* 2002;32:99-106.
- Ellis S, Shumaker S, Sieber W, Rand C. Adherence to pharmacological interventions. Current trends and future directions. The Pharmacological Intervention Working Group. *Control Clin Trials* 2000;21:218S-25S.
- Entwistle B. Patient education: a problem of compliance. *Nurs Stand* 1989;3:32-4.
- Esposito L. Medication knowledge and compliance. Home care vs. senior housing clients. *Caring* 1992;11:42-5.
- Feely M, Singleton S, McGibney D. The inadequacies of information on current drug therapy in out-patients' records. *J R Coll Physicians Lond* 1984;18:222-4.
- Feldstein AC, Smith DH, Perrin N, Yang X, Rix M, Raebel MA, et al. Improved therapeutic monitoring with several interventions: a randomized trial. *Arch Intern Med* 2006;166:1848-54.
- Ferry ME, Lamy PP, Becker LA. Physicians' knowledge of prescribing for the elderly. A study of primary care physicians in Pennsylvania. *J Am Geriatr Soc* 1985;33:616-25.
- Fick DM, Maclean JR, Rodriguez NA, Short L, Heuvel RV, Waller JL, Rogers RL. A randomized study to decrease the use of potentially inappropriate medications among community-dwelling older adults in a southeastern managed care organization. *Am J Manag Care* 2004;10:761-8.
- Figar S, Waisman G, De Quiros FG, Galarza C, Marchetti M, Loria GR, et al. Narrowing the gap in hypertension: effectiveness of a complex antihypertensive program in the elderly. *Dis Manag* 2004;7:235-43.
- Fillit HM, Futterman R, Orland BI, Chim T, Susnow L, Picariello GP, et al. Polypharmacy management in Medicare managed care: changes in prescribing by primary care physicians resulting from a program promoting medication reviews. *Am J Manag Care* 1999;5:587-94.
- Fineman B, DeFelice C. A study of medication compliance. *Home Healthc Nurse* 1992;10:26-9.
- Fitten LJ, Coleman L, Siembieda DW, Yu M, Ganzell S. Assessment of capacity to comply with medication regimens in

- older patients. *J Am Geriatr Soc* 1995; 43:361-7.
- Flaherty JH, Perry HM 3rd, Lynchard GS, Morley JE. Polypharmacy and hospitalization among older home care patients. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci* 2000;55:M554-9.
- Fletcher SW, Fletcher RH, Thomas DC, Hamann C. Patients' understanding of prescribed drugs. *J Community Health* 1979;4:183-9.
- Foss S, Schmidt JR, Andersen T, Rasmussen JJ, Damsgaard J, Schaefer K, Munck LK. Congruence on medication between patients and physicians involved in patient course. *Eur J Clin Pharmacol* 2004;59:841-7.
- Frank C, Godwin M, Verma S, Kelly A, Birenbaum A, Seguin R, Anderson J. What drugs are our frail elderly patients taking? Do drugs they take or fail to take put them at increased risk of interactions and inappropriate medication use? *Can Fam Physician* 2001;47:1198-204.
- Friedman RH. Automated telephone conversations to assess health behavior and deliver behavioral interventions. *J Med Syst* 1998;22:95-102.
- Fuller D, Edmundson H. Drug regimes: assessing patient compliance. *Elder Care* 1996 Dec-1997 Jan;8:22-4.
- Gabriel M, Gagnon JP, Bryan CK. Improved patients compliance through use of a daily drug reminder chart. *Am J Public Health* 1977;67:968-9.
- Gibbs S, Waters WE, George CF. The benefits of prescription information leaflets (1). *Br J Clin Pharmacol* 1989;27:723-39.
- Goebel LJ. A peer review feedback method of promoting compliance with preventive care guidelines in a resident ambulatory care clinic. *Jt Comm J Qual Improv* 1997; 23:196-202.
- Grymonpre RE, Didur CD, Montgomery PR, Sitar DS. Pill count, self-report, and pharmacy claims data to measure medication adherence in the elderly. *Ann Pharmacother* 1998;32:749-54.
- Hahn K, Wieter G. Helpful tools for medication screenings. *Geriatr Nurs* 1992;13: 160-6.
- Hammarlund ER, Ostrom JR, Kethley AJ. The effects of drug counseling and other educational strategies on drug utilization of the elderly. *Med Care* 1985;23:165-70.
- Hanlon JT, Artz MB, Pieper CF, Lindblad CI, Sloane RJ, Ruby CM, Schmader KE. Inappropriate medication use among frail elderly inpatients. *Ann Pharmacother* 2004; 38:9-14.
- Harper DC. Application of Orem's theoretical constructs to self-care medication behaviors in the elderly. *ANS Adv Nurs Sci* 1984;6:29-46.
- Hasegawa GR. Ensuring patient compliance. *Nursing* 1993;23:17.
- Hatch AM, Tapley A. A self-administration system for elderly patients at Highbury Hospital. *Nurs Times* 1982;78:1773-4.
- Hawe P, Higgins G. Can medication education improve the drug compliance of the elderly? Evaluation of an in hospital program. *Patient Educ Couns* 1990;16:151-60.
- Haynes RB, McKibbon KA, Kanani R. Systematic review of randomised trials of

- interventions to assist patients to follow prescriptions for medications. *Lancet* 1996;348:383-6.
- Higgins N, Regan C. A systematic review of the effectiveness of interventions to help older people adhere to medication regimes. *Age Ageing* 2004;33:224-9.
- Holland R, Lenaghan E, Harvey I, Smith R, Shepstone L, Lipp A, et al. Does home based medication review keep older people out of hospital? The HOMER randomised controlled trial. *BMJ* 2005;330:293.
- Hsia Der E, Rubenstein LZ, Choy GS. The benefits of in-home pharmacy evaluation for older persons. *J Am Geriatr Soc* 1997;45:211-4.
- Joanna Briggs Institute. Strategies to reduce medication errors with reference to older adults. *Aust Nurs J* 2006;14:26-9.
- Johnson MJ, Williams M, Marshall ES. Adherent and nonadherent medication-taking in elderly hypertensive patients. *Clin Nurs Res* 1999;8:318-35.
- Johnston M, Clarke A, Mundy K, Cromarty E, Ridout K. Facilitating comprehension of discharge medication in elderly patients. *Age Ageing* 1986;15:304-6.
- Jue SG, Clark BG, Araki MA. Inservice teaching and adverse drug reactions in a nursing home. *Drug Intell Clin Pharm* 1985;19:483-7.
- Kaboli PJ, McClimon BJ, Hoth AB, Barnett MJ. Assessing the accuracy of computerized medication histories. *Am J Manag Care* 2004;10:872-7.
- Keeler EB, Robalino DA, Frank JC, Hirsch SH, Maly RC, Reuben DB. Cost-effectiveness of outpatient geriatric assessment with an intervention to increase adherence. *Med Care* 1999;37:1199-206.
- Kimberlin CL, Berardo DH, Pendergast JF, McKenzie LC. Effects of an education program for community pharmacists on detecting drug-related problems in elderly patients. *Med Care* 1993;31:451-68.
- Kroenke K, Pinholt EM. Reducing polypharmacy in the elderly. A controlled trial of physician feedback. *J Am Geriatr Soc* 1990;38:31-6.
- Krueger KP, Felkey BG, Berger BA. Improving adherence and persistence: a review and assessment of interventions and description of steps toward a national adherence initiative. *J Am Pharm Assoc (Wash DC)* 2003;43:668-78; quiz 678-9.
- Kruse W, Koch-Gwinner P, Nikolaus T, Oster P, Schlierf G, Weber E. Measurement of drug compliance by continuous electronic monitoring: a pilot study in elderly patients discharged from hospital. *J Am Geriatr Soc* 1992;40:1151-5.
- Lewis RE, Crossland MM. Organization of a medications group for older patients with mental illness. *Geriatr Nurs* 1992;13:187-91.
- Lipton HL. The graying of America: implications for the pharmacist. *Am J Hosp Pharm* 1982;39:131-5.
- Lowe CJ, Raynor DK, Courtney EA, Purvis J, Teale C. Effects of self medication programme on knowledge of drugs

- and compliance with treatment in elderly patients. *BMJ* 1995;310:1229-31.
- Lundin DV, Eros PA, Melloh J, Sands JE. Education of independent elderly in the responsible use of prescription medications. *Drug Intell Clin Pharm* 1980;14:335-42.
- Lundin DV. Medication taking behavior of the elderly: a pilot study. *Drug Intell Clin Pharm* 1978;12:518-22.
- Mackowiak ED, O'Connor TW, Jr, Thomason M, Nighswander R, Smith M, Vogenberg A, et al. Compliance devices preferred by elderly patients. *Am Pharm* 1994;NS34:47-52.
- Maddigan SL, Farris KB, Keating N, Wiens CA, Johnson JA. Predictors of older adults' capacity for medication management in a self-medication program: a retrospective chart review. *J Aging Health* 2003;15:332-52.
- Maidment R, Livingston G, Katona C. Just keep taking the tablets: adherence to antidepressant treatment in older people in primary care. *Int J Geriatr Psychiatry* 2002;17:752-7.
- Malone DC, Carter BL, Billups SJ, Valuck RJ, Barnette DJ, Sintek CD, et al. Can clinical pharmacists affect SF-36 scores in veterans at high risk for medication-related problems? *Med Care* 2001;39:113-22.
- Manias E, Beanland CJ, Riley RG, Hutchinson AM. Development and validation of the self-administration of medication tool. *Ann Pharmacother* 2006;40:1064-73.
- Masand PS. Tolerability and adherence issues in antidepressant therapy. *Clin Ther* 2003;25:2289-304.
- McDonald HP, Garg AX, Haynes RB. Interventions to enhance patient adherence to medication prescriptions: scientific review. *JAMA* 2002;288:2868-79.
- McGraw C. Multi-compartment medication devices and patient compliance. *Br J Community Nurs* 2004;9:285-90.
- McGraw C, Drennan V. The use of medication compliance devices by district nursing services. *Br J Community Nurs* 2000;5:326-31.
- McKinley BT, Mulhall BP, Jackson JL. Perceived versus actual medication regimens among internal medicine patients. *Mil Med* 2004;169:451-4.
- Meredith S, Feldman PH, Frey D, Hall K, Arnold K, Brown NJ, Ray WA. Possible medication errors in home healthcare patients. *J Am Geriatr Soc* 2001;49:719-24.
- Milch RA, Ziv L, Evans V, Hillebrand M. The effect of an alphanumeric paging system on patient compliance with medicinal regimens. *Am J Hosp Palliat Care* 1996;13:46-8.
- Mokgele E, du Rand PP. Maintaining compliance at home: helping the elderly with their medications. *Curatonia* 2000;23:72-5.
- Montgomery EB Jr, Lieberman A, Singh G, Fries JF. Patient education and health promotion can be effective in Parkinson's disease: a randomized controlled trial. PROPATH Advisory Board. *Am J Med* 1994;97:429-35.
- Morrow D, Leirer V, Sheikh J. Adherence and medication instructions. Review and recommendations. *J Am Geriatr Soc* 1988;36:1147-60.

- Morrow DG, Weiner M, Deer MM, Young JM, Dunn S, McGuire P, Murray MD. Patient-centered instructions for medications prescribed for the treatment of heart failure. *Am J Geriatr Pharmacother* 2004;2:44-52.
- Mott DA, Meek PD. Evaluating prescriptions for the elderly: drug/age criteria as a tool to help community pharmacists. *J Am Pharm Assoc (Wash)* 2000;40:417-24.
- Mottram P, Hamer C, Williams J, Wilson K. Elderly care. Long-term agreement. *Nurs Times* 1996;92:40-1.
- Murray MD, Birt JA, Manatunga AK, Darnell JC. Medication compliance in elderly outpatients using twice-daily dosing and unit-of-use packaging. *Ann Pharmacother* 1993;27:616-21.
- Murray MD, Darnell J, Weinberger M, Martz BL. Factors contributing to medication noncompliance in elderly public housing tenants. *Drug Intell Clin Pharm* 1986;20:146-52.
- Murray MD, Morrow DG, Weiner M, Clark DO, Tu W, Deer MM, Brater DC, Weinberger M. A conceptual framework to study medication adherence in older adults. *Am J Geriatr Pharmacother* 2004;2:36-43.
- Murray MD, Young JM, Morrow DG, Weiner M, Tu W, Hoke SC, et al. Methodology of an ongoing, randomized, controlled trial to improve drug use for elderly patients with chronic heart failure. *Am J Geriatr Pharmacother* 2004;2:53-65.
- Neafsey PJ, Strickler Z, Shellman J, Chartier V. An interactive technology approach to educate older adults about drug interactions arising from over-the-counter self-medication practices. *Public Health Nurs* 2002;19:255-62.
- Nikolaus T, Kruse W, Bach M, Specht-Leible N, Oster P, Schlierf G. Elderly patients' problems with medication. An in-hospital and follow-up study. *Eur J Clin Pharmacol* 1996;49:255-9.
- Norell SE. Improving medication compliance: a randomised clinical trial. *Br Med J* 1979;2:1031-3.
- Okuno J, Yanagi H, Tomura S, Oka M, Hara S, Hirano C, Tsuchiya S. Compliance and medication knowledge among elderly Japanese home-care recipients. *Eur J Clin Pharmacol* 1999;55:145-9.
- Onder G, Landi F, Cesari M, Gambassi G, Carbonin P, Bernabei R; the GIFA Study. Investigators of inappropriate medication use among hospitalized older adults in Italy: results from the Italian Group of Pharmacoepidemiology in the Elderly. *Eur J Clin Pharmacol* 2003;59:157-62.
- Park DC, Morrell RW, Frieske D, Kincaid D. Medication adherence behaviors in older adults: effects of external cognitive supports. *Psychol Aging* 1992;7:252-6.
- Peck CL, King NJ. Increasing patient compliance with prescriptions. *JAMA* 1982;248:2874-8.
- Pesznecker BL, Patsdaughter C, Moody KA, Albert M. Medication regimens and the home care client: a challenge for health care providers. *Home Health Care Serv Q* 1990;11:9-68.
- Peterson AM, Takiya L, Finley R. Meta-analysis of trials of interventions to improve medication adherence. *Am J Health Syst Pharm* 2003;60:657-65.



- Powell KM, Edgren B. Failure of educational videotapes to improve medication compliance in a health maintenance organization. *Am J Health Syst Pharm* 1995;52:2196-9.
- Radhamanohar M, Than M, Rizvi S. Assessment of patients' knowledge about their illness and treatment. *Br J Clin Pract* 1993;47:23-5.
- Raehl CL, Bond CA, Woods T, Patry RA, Sleeper RB. Individualized drug use assessment in the elderly. *Pharmacotherapy* 2002; 22:1239-48.
- Raynor DK, Booth TG, Blenkinsopp A. Effects of computer generated reminder charts on patients' compliance with drug regimens, *BMJ* 1993;306:1158-61.
- Reuben DB, Frank JC, Hirsch SH, McGuigan KA, Maly RC. A randomized clinical trial of outpatient comprehensive geriatric assessment coupled with an intervention to increase adherence to recommendations. *J Am Geriatr Soc* 1999;47: 269-76.
- Rich MW, Gray DB, Beckham V, Wittenberg C, Luther P. Effect of a multidisciplinary intervention on medication compliance in elderly patients with congestive heart failure. *Am J Med* 1996;101: 270-6.
- Robbins B, Rausch KJ, Garcia RI, Prestwood KM. Multicultural medication adherence: a comparative study. *J Gerontol Nurs* 2004;30:25-32.
- Roberts A. Systems of life No. 181. Senior systems – 46. Older patients and their medication. *Nurs Times* 1990;86:61-4.
- Rosenberg JM, Dolinsky D, Kirschenbaum HL, Wojcik LJ, Lomax JD. Elderly ambulatory care patients' knowledge about drugs. *Hosp Pharm* 1984;19:289, 293-7, 301.
- Ross FM. Doctor, nurse and patient knowledge of prescribed medication in primary care. *Public Health* 1989;103: 131-7.
- Roter DL, Hall JA, Merisca R, Nordstrom B, Cretin D, Svarstad B. Effectiveness of interventions to improve patient compliance: a meta-analysis. *Med Care* 1998;36:1138-61.
- Ryan AA. Medication compliance and older people: a review of the literature. *Int J Nurs Stud* 1999;36:153-62.
- Schlenk EA, Dunbar-Jacob J, Engberg S. Medication non-adherence among older adults: a review of strategies and interventions for improvement. *J Gerontol Nurs* 2004;30:33-43.
- Schmader K, Hanlon JT, Weinberger M, Landsman PB, Samsa GP, Lewis I, et al. Appropriateness of medication prescribing in ambulatory elderly patients. *J Am Geriatr Soc* 1994;42:1241-7.
- Schmader KE, Hanlon JT, Pieper CF, Sloane R, Ruby CM, Twersky J, et al. Effects of geriatric evaluation and management on adverse drug reactions and suboptimal prescribing in the frail elderly. *Am J Med* 2004;116:394-401.
- Schrader SL, Dressing B, Blue R, Jensen G, Miller D, Zawada ET. The Medication Reduction Project: combating polypharmacy in South Dakota elders through communi-

- ty-based interventions. *S D J Med* 1996; 49:441-8.
- Schwartz DW, Buschmann MT. Pharmacogeriatrics. *Crit Care Nurs Q* 1989;12: 26-37.
- Semla TP, Lemke JH, Helling DK, Wallace RB, Chrischilles EA. Perceived purpose of prescription drugs: the Iowa 65+ Rural Health Study. *DICP* 1991;25:410-3.
- Shen Q, Karr M, Ko A, Chan DK, Khan R, Duvall D. Evaluation of a medication education program for elderly hospital in-patients. *Geriatr Nurs* 2006;27:184-92.
- Shulman JI, Shulman S, Haines AP. The prevention of adverse drug reactions – a potential role for pharmacists in the primary care team? *J R Coll Gen Pract* 1981;31:429-34.
- Shuster J. Looking out for adverse drug reactions. *Nursing* 1997;27:34-9; quiz 40.
- Sikka R, Xia F, Aubert RE. Estimating medication persistency using administrative claims data. *Am J Manag Care* 2005;11:449-57.
- Sleath B, Rubin RH, Campbell W, Gwyther L, Clark T. Physician-patient communication about over-the-counter medications. *Soc Sci Med* 2001;53: 357-69.
- Smith P, Andrews J. Drug compliance not so bad, knowledge not so good – the elderly after hospital discharge. *Age Ageing* 1983;12:336-42.
- Solomon DK, Portner TS, Bass GE, Gourley DR, Gourley GA, Holt JM, et al. Clinical and economic outcomes in the hypertension and COPD arms of a multicenter outcomes study. *J Am Pharm Assoc (Wash)* 1998;38:574-85.
- Spector R, McGrath P, Uretsky N, Newman R, Cohen P. Does intervention by a nurse improve medication compliance? *Arch Intern Med* 1978;138:36-40.
- Stevenson FA, Cox K, Britten N, Dundar Y. A systematic review of the research on communication between patients and health care professionals about medicines: the consequences for concordance. *Health Expect* 2004;7:235-45.
- Stewart RB, Caranasos GJ. Medication compliance in the elderly. *Med Clin North Am* 1989;73:1551-63.
- Stoller EP, Forster LE. Patterns of illness behavior among rural elderly: preliminary results of a health diary study. *J Rural Health* 1992;8:13-26.
- Tamblyn R, Huang A, Perreault R, Jacques A, Roy D, Hanley J, et al. The medical office of the 21st century (MOXXI): effectiveness of computerized decision-making support in reducing inappropriate prescribing in primary care. *CMAJ* 2003;169: 549-56.
- Tamblyn RM, McLeod PJ, Abrahamowicz M, Laprise R. Do too many cooks spoil the broth? Multiple physician involvement in medical management of elderly patients and potentially inappropriate drug combinations. *CMAJ* 1996;154:1177-84.
- 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.
- Torrible SJ, Hogan DB. Medication use and rural seniors. Who really knows

- what they are taking? *Can Fam Physician* 1997;43:893-8.
- Tsuji-Hayashi Y, Fukuhara S, Green J, Kurokawa K. Use of prescribed drugs among older people in Japan: association with not having a regular physician. *J Am Geriatr Soc* 1999;47:1425-9.
- van Eijken M, Tsang S, Wensing M, de Smet PA, Grol RP. Interventions to improve medication compliance in older patients living in the community: a systematic review of the literature. *Drugs Aging* 2003;20:229-40.
- Varma S, McElnay JC, Hughes CM, Passmore AP, Varma M. Pharmaceutical care of patients with congestive heart failure: interventions and outcomes. *Pharmacotherapy* 1999;19:860-9.
- Vik SA, Maxwell CJ, Hogan DB. Measurement, correlates, and health outcomes of medication adherence among seniors. *Ann Pharmacother* 2004;38:303-12. Epub 2003 Dec 30.
- Vitolins MZ, Rand CS, Rapp SR, Ribisl PM, Sevick MA. Measuring adherence to behavioral and medical interventions. *Control Clin Trials* 2000;21:188S-94S.
- Wade B, Bowling A. Appropriate use of drugs by elderly people. *J Adv Nurs* 1986;11:47-55.
- Wallsten SM, Sullivan RJ Jr, Hanlon JT, Blazer DG, Tyrey MJ, Westlund R. Medication taking behaviors in the high- and low-functioning elderly: MacArthur field studies of successful aging. *Ann Pharmacother* 1995;29:359-64.
- Wandless I, Whitmore, J. The effect of counseling by a pharmacist on drug compliance in elderly patients. *J Clin Hosp Pharm* 1981;6:51-6.
- Webb C, Addison C, Holman H, Saklaki B, Wagner A. Self-medication for elderly patients. *Nurs Times* 1990; 86:46-9.
- Webb PA. Effectiveness of patient education and psychosocial counseling in promoting compliance and control among hypertensive patients. *J Fam Pract* 1980;10:1047-55.
- Wetherell JL, Unutzer J. Adherence to treatment for geriatric depression and anxiety. *CNS Spectr* 2003;8:48-59.
- Whatley S, Mamdani M, Upshur RE. A randomised comparison of the effect of three patient information leaflet models on older patients' treatment intentions. *Br J Gen Pract* 2002;52:483-4.
- Williford SL, Johnson DF. Impact of pharmacist counseling on medication knowledge and compliance. *Mil Med* 1995;160:561-4.
- Wu JY, Leung WY, Chang S, Lee B, Zee B, Tong PC, Chan JC. Effectiveness of telephone counselling by a pharmacist in reducing mortality in patients receiving polypharmacy: randomised controlled trial. *BMJ* 2006; 333:522.
- Yang JC, Tomlinson G, Naglie G. Medication lists for elderly patients: clinic-derived versus in-home inspection and interview. *J Gen Intern Med* 2001;16:112-5.



## 3.4 Metoder som syftar till att minska förekomsten av läkemedelsrelaterade problem

### Slutsatser

- Utbildning och information riktad till läkare och annan sjukvårdspersonal kan minska förskrivning och användning av läkemedel som bedöms öka risken för uppkomst av läkemedelsrelaterade problem hos äldre (Evidensstyrka 3).
- Uppföljning av läkemedelsbehandling genom särskilda insatser som omfattar olika personalkategorier och även inkluderar patienter kan minska förekomsten av läkemedelsrelaterade problem hos äldre (Evidensstyrka 3). Merparten av studierna har initierats av farmaceuter.
- Det saknas tillräckligt vetenskapligt underlag för att bedöma om insatser för att minska läkemedelsrelaterade problem kan påverka överlevnad, sjuklighet, livskvalitet eller sjukvårdskonsumtion.

### Inledning

Under de senaste decennierna har olika strategier som haft till syfte att förbättra kvaliteten och säkerheten i läkemedelsbehandlingen hos äldre utvecklats i Sverige och i andra länder. En strategi är förändringar i de lagar och föreskrifter som styr hälso- och sjukvårdens verksamhet. Ett exempel på detta utgör införande av en lag i USA som kallas OBRA ("omnibus budget reconciliation act") [1,2]. Syftet med denna var bl a att reglera användningen av psykofarmaka på sjukhem efter att ett stort antal studier visat på för hög och problematisk användning. Lagen innebär bl a krav på regelbundna översyner av läkemedelsanvändningen på sjukhem. Studier har visat att OBRA resulterade i en minskad användning av psykofarmaka, i synnerhet om uppföljningar av förskrivningen kombinerats med utbildning till berörd personal [1,2]. I England utfärdades år 2001 nationella rekommendationer om årlig uppföljning av läkemedelsbehandling hos äldre över 65 år med fler än fyra läkemedel. Liknande nationella rekommendationer finns i Australien.

I Sverige finns ingen motsvarande reglering utan regelbundna uppföljningar av insatta läkemedelsbehandlingar förutsätts ingå i den behöriga förskrivarens yrkesansvar precis som uppföljning av övriga insatta behandlingsåtgärder (Lag om (1998:531) yrkesverksamhet på hälso- och sjukvårdens område, LYHS). Av kvalitetssystemföreskriften (God Vård) framgår att det är verksamhetschefens ansvar att ta fram och fastställa ändamålsenliga kvalitetssystem för att kontinuerligt följa upp, utveckla och dokumentera kvaliteten i verksamheten för att nå de uppsatta kvalitetsmålen [3]. Verksamhetschefen ansvarar också för att personalen har den kompetens som krävs för att kunna utföra sina arbetsuppgifter.

En annan strategi har varit att genom forskning utvärdera olika typer av arbetssätt och/eller interventioner vad avser effekt när det gäller att förbättra kvaliteten i äldres läkemedelsbehandling.

Detta avsnitt omfattar en systematisk granskning av studier av olika typer av interventioner riktade till vårdpersonal och/eller patienter med syfte att förbättra kvaliteten i äldres läkemedelsbehandling.

## **Systematisk litteraturgenomgång**

### **Frågeställning**

Vilka interventioner riktade till hälso- och sjukvårdspersonal och/eller patienter påverkar kvaliteten i äldres läkemedelsbehandling?

### **Inklusionskriterier**

Följande tre huvudkriterier har generellt tillämpats för att en studie ska övervägas som vetenskapligt underlag för att besvara frågeställningen:

1. Syftet med studien ska vara att studera någon typ av intervention med syfte att påverka läkemedelsanvändningens kvalitet avseende process och resultat.
2. Studier har inkluderats i granskningen om de inriktat sig på äldres *komplexa* läkemedelsanvändning, och inte bara på några enskilda

läkemedel eller någon enskild diagnos. Undantag har dock gjorts för studier som syftat till att påverka användningen av psykofarmaka (t ex långverkande bensodiazepiner och antipsykotiska läkemedel). Orsaken till detta undantag är hög förekomst av läkemedelsrelaterade problem bland äldre i samband med behandling med dessa läkemedel (försämrat minne, nedsatt kognition, förvirring).

3. Det ska finnas en relevant jämförelsegrupp (kontrollgrupp) som behandlats med annan extra åtgärd eller ingen åtgärd ("usual care").

### **Specifika inklusionskriterier**

**Population:** Patienter 65 år eller äldre, inlagda på sjukhus, boende på sjukhem, demensboende, äldreboende eller hemmaboende som vårdas i primärvård.

**Typ av studier:** Randomiserade kontrollerade studier, kontrollerade studier, kontrollerade före–efterstudier och kohortstudier.

**Typ av interventioner:** Interventioner inom sjukvården med syfte att förbättra kvaliteten i äldres läkemedelsanvändning har inkluderats i granskningen.

- Utbildningsinterventioner riktade till vårdpersonal och/eller patienter. Exempel på interventioner är bl a distribution av skriftligt material till läkare och riktade utbildningsinsatser.
- Olika åtgärder i vårdarbetet med syfte att påverka uppföljning av läkemedelsbehandlingen såsom t ex intervention som omfattar utveckling av olika yrkesgruppers professionella arbete i förhållande till annan sjukvårdspersonal och/eller patienter.
- Olika typer av organisatoriska interventioner, såsom förändrat arbetsätt t ex introduktion av multidisciplinärt samarbete mellan personer som arbetar runt patienten, eller provar och utvecklar nya professionella roller. Det kan gälla apotekar- eller sjuksköterskeledda team som kommunicerar på något nytt sätt. Komplexa geriatriska inter-

ventioner eller geriatriska team för att påverka förekomsten av fall där läkemedelsanvändningen bara var en delfaktor, har exkluderats.

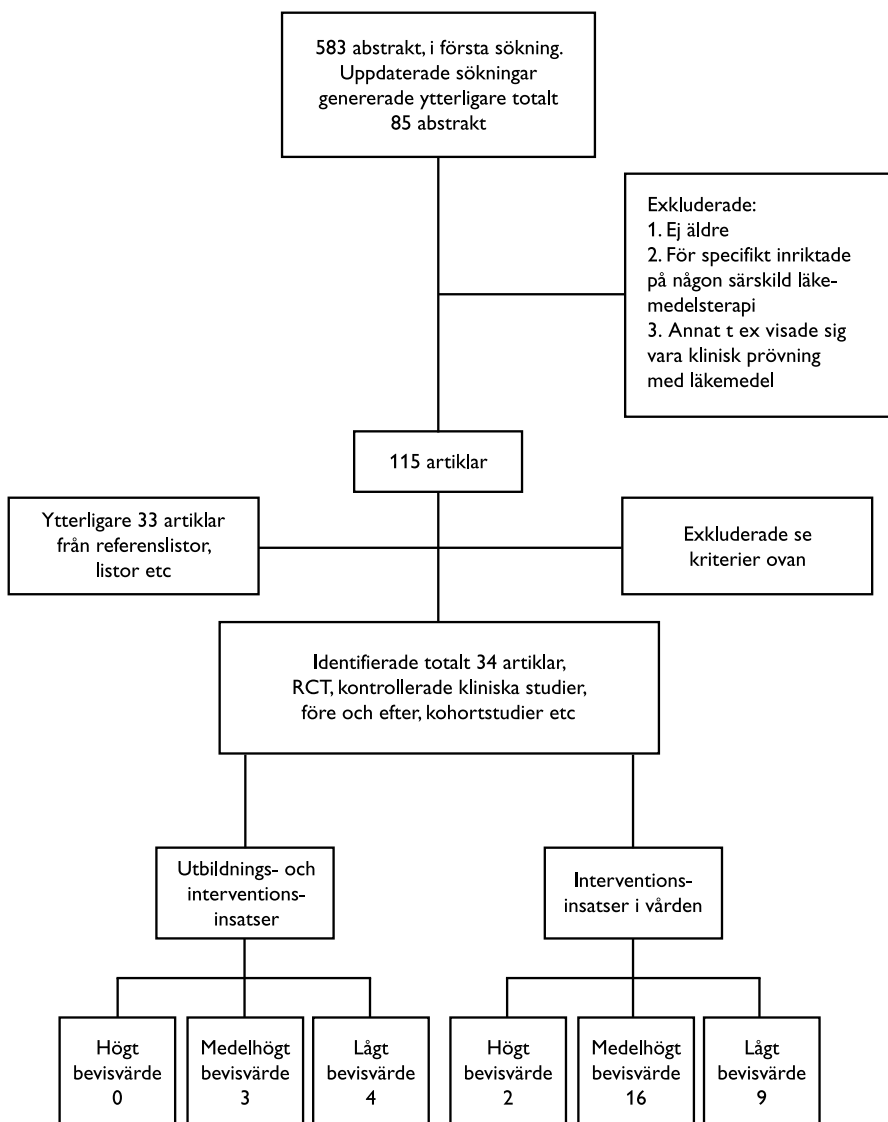
**Mått på effekt av interventionen:** Resultatmått har valts för att identifiera om interventionerna påverkar patientens välbefinnande.

- Primära utfallsmått:
  - Livskvalitet, sjuklighet och dödlighet
  - Vårdutnyttjande t ex inläggningar på sjukhus, återbesök hos primärvårdsläkare etc.
- Sekundära utfallsmått:
  - Kvaliteten på läkemedelsanvändningen, t ex förekomst av potentiellt olämpliga läkemedel, antal läkemedel etc.

## Resultat av litteratursökning och urval av studier

Sökstrategier redovisas i Bilaga 1. Två oberoende granskare bedömde alla abstrakt (583 i första sökningen och 85 vid senare) och valde ut de som ansågs relevanta för att kunna besvara frågeställningen. De abstrakt som visade att artikeln inte avsåg äldre eller endast omfattade ett enskilt läkemedel exkluderades. De studier som inte uppfyllde andra uppställda inklusionskriterier exkluderades. Alla artiklar som någon av bedömarna ansåg vara relevanta granskades därefter i fulltextformat av samma två personer, fortfarande oberoende av varandra. I dessa studier fann vi ytterligare artiklar i referenslistor. Dessa beställdes och utvärderades på samma sätt. Denna process resulterade i sammanlagt 148 artiklar i fulltext (se Figur 3.4.1). Därefter sammanställdes väsentliga data från inkluderade studier i tabeller. Varje studie granskades med hjälp av särskilda – i förväg fastställda – kriterier avseende studiekvalitet och relevans, och tilldelades högt, medelhögt eller lågt bevisvärde. När granskarna inte var överens, bedömdes artiklarna på nytt och ny bedömning gjordes utifrån diskussion mellan granskarna.





**Figur 3.4.1** Flödesschema.

## Beskrivning av studier och resultat

Nedan beskrivs kortfattat de granskade studierna. Studierna med höga och medelhöga bevisvärden redovisas också i Tabell 3.4.1.

### Utbildnings- och informationsinsatser

I litteratursökningen identifierades sju studier där interventionen utgjort någon typ av utbildning för ansvarig läkare och/eller personal. Fyra avsåg läkemedelsbehandlingen vid amerikanska sjukhem. Tre hade ett medelhögt bevisvärde när det gäller att påverka användningen av mindre lämpliga psykofarmaka till sjukhemspatienter [4,5,6].

#### *Studier med medelhögt bevisvärde*

Avorn och medarbetare utförde en studie vid 12 amerikanska sjukhem där man utbildade läkare, sjuksköterskor och undersköterskor med syfte att minska användningen av psykofarmaka [4]. Man skattade också förändringar i kliniska parametrar som sömn och beteendeproblem. Man fann en minskning i ordinationerna av bensodiazepiner och antipsykotiska läkemedel. Minnet tycktes försämrats efter utsättning av psykofarmaka. Man fann vidare ökad användning av antidepressiva läkemedel samt ökad depressionsförekomst. Studien är ambitiös men de kliniska effekterna är svårtydda. Medelhögt bevisvärde.

Ray och medarbetare utbildade omvårdnadspersonal och läkare i syfte att förbättra omvårdnaden av patienter och att minska antipsykotiska läkemedel [5]. Man bedömde beteendeproblem med hjälp av skala. Man såg en betydande minskning av förskrivningen av antipsykotiska läkemedel utan någon ökning av beteendeproblem. Medelhögt bevisvärde.

Effekterna av utbildning av allmänläkare på förskrivningen av bensodiazepiner och antipsykotiska läkemedel har studerats i en randomiserad studie vid vårdcentraler i Skåne [6]. Upp till ett år efter interventionen noteras signifikant minskning i förskrivningen av långverkande, och även hela gruppen, bensodiazepiner. Man noterade inte någon effekt på förskrivningen av antipsykotiska läkemedel [6]. Medelhögt bevisvärde.

#### *Studier med lågt bevisvärde (ej tabellerade)*

Baker och medarbetare gjorde en studie i England där man slumpmässigt valde ut patienter som erhållit bensodiazepiner i mer än fyra veckor [7].

En skriftlig påminnelse ("reminder cards") om kriterier för ändamålsenlig bensodiazepinbehandling gavs till ansvarig distriktsläkare på vårdcentral. Journalhandlingar granskades före och efter interventionen. Författarna anger att deras metod inte hade någon större effekt. Lågt bevisvärde.

Fick och medarbetare utförde en studie i USA där en expertpanel av läkare gav råd till primärvårdsläkare per post [8]. De senare hade dessförinnan fått utbildningsmaterial och en lista på alternativ till potentiellt olämpliga läkemedel. Man studerade medicinlistor och använde formulär som läkaren fyllde i. Andelen patienter med potentiellt olämpliga läkemedel enligt Beers kriterier [9] minskade marginellt. Metoden var relativt enkel att genomföra men hade marginell effekt. Studien bedöms ha lågt bevisvärde eftersom kontrollgruppen var ofullständigt beskriven.

Pimlott och medarbetare i Kanada randomiserade läkare i primärvården som skrev ut bensodiazepiner till en kontroll- och en interventionsgrupp [10]. Läkarna fick forskrivningsprofil och utbildningsmaterial varannan månad i sex månader. Man bedömde forskrivning av olämpliga psykofarmaka. Ingen signifikant skillnad sågs i forskrivning av bensodiazepiner på olämpligt sätt. Lågt bevisvärde.

Ray och medarbetare utförde en studie på sjukhemspatienter i USA där man analyserade forskrivning av olika psykofarmaka [11]. Interventionen bestod av ett kort besök av en erfaren läkare som gav utbildning om behandling med antipsykotiska läkemedel. Man noterade inte minskad forskrivning, men mötena bedömdes som värdefulla av mottagarna. Lågt bevisvärde.

## **Interventioner i vården**

Bland insatser som används i vården för att förbättra kvaliteten i läkemedelsbehandlingen kan man urskilja studier som belyser olika typer av åtgärder som påverkar sjukvårdens arbetsmetoder (t ex samarbete mellan sjuksköterskor, läkare, farmakologer och apotekare) eller insatser av apotekare.

### *Insatser av apotekare*

I framför allt amerikanska studier har man utvärderat effekterna av att apotekare ("clinical pharmacists") deltar i vårdprocessen med olika insatser för att påverka kvaliteten på läkemedelbehandlingen. I USA är det vanligt att apotekare är involverade i rådgivning om läkemedelsbehandling inom den slutna vården, men också när det gäller översyn av exempelvis läkemedelsanvändning på sjukhem eller andra äldreboende.

I litteratursökningen identifierades 16 studier där interventionen huvudsakligen bestod i någon typ av intervention av apotekare ("clinical pharmacist").

Två studier bedömdes ha högt bevisvärde och nio studier medelhögt. Flera studier visade dock motstridiga resultat. I en med högt bevisvärde påvisades ingen effekt av hembesök med uppföljning av läkemedelsbehandlingen på livskvalitet och mortalitet [12]. I en annan studie med högt bevisvärde visades att telefonkonsultationer med apotekare under två år bidrog till minskad mortalitet hos äldre med fler än fyra läkemedel förskrivna [13]. Studiepopulationer och interventionsmetod skilde stort mellan dessa två studier, och inga säkra generella slutsatser kan dras.

Sex studier bedömdes ha medelhögt bevisvärde när det gällde att påverka olika processmått avseende läkemedelsanvändningens kvalitet. I tre ytterligare studier med medelhögt bevisvärde påvisades ingen effekt vare sig på läkemedelsanvändningens kvalitet, vårdutnyttjande, livskvalitet, morbiditet eller mortalitet.

#### *Studier med högt bevisvärde*

Holland och medarbetare genomförde en studie på hemmaboende äldre patienter i England med syfte att minska återintag på sjukhus pga läkemedelsrelaterade problem [12]. Patienterna var 80 år eller äldre och rekryterades i samband med akutbesök på sjukhusmottagning. Två hembesök genomfördes därefter av apotekare med syfte att identifiera olika typer av läkemedelsrelaterade problem. Återintag på sjukhus utvärderades efter sex månader. Man fann ett ökat antal inläggningar på sjukhus i interventionsgruppen. Man noterade en liten minskning

av mortaliteten i interventionsgruppen. Minskningen var dock inte statistiskt signifikant. Patienternas livskvalitet påverkades inte. Resultaten är svårtolkade. Möjligen kan patienternas höga ålder bidra till att mätbara effekter på livskvalitet var svåra att upptäcka. Författarna anser att hembesöken kan ha medverkat till högre uppmärksamhet på symptom och problem kopplade till läkemedelsanvändningen. Detta i sin tur kan ha bidragit till fler återinläggningar i interventionsgruppen. Högt bevisvärde.

I en randomiserad kontrollerad studie utförd i Hong Kong, genomförd av Wu och medarbetare undersökte man betydelsen av ”compliance” och periodisk telefonrådgivning på antal dödsfall hos patienter med polyfarmaci [13]. Femhundra två patienter på en medicinklinik, som fick fem eller fler läkemedel för kronisk användning och som identifierats som patienter med problem med avseende på följsamhet, valdes ut för randomisering. Sextio av dessa utgick och 442 patienter randomiserades till en interventions- (n = 219) och en kontrollgrupp (n = 223). Patienterna bedömdes vara följsamma om de tog 80–120 procent av förskrivna dagliga doser. Interventionen innebar att en apotekare ringde patienten (10–15 minuters samtal) och ställde frågor och gav råd. En typ av rekommendation var att patienten skulle diskutera med doktorn. Efter 2 år hade 52 procent av de 60 patienterna som utgick avlidit, 17 procent av patienterna i kontrollgruppen, och 11 procent i interventionsgruppen. Risken för mortalitet minskade med 41 procent. NNT (”number needed to treat”) för att hindra ett dödsfall under två år var 16. Låg följsamhet var en av flera riskfaktorer för död. Patienternas medelålder var drygt 70 år. Genom inklusionskriterierna torde riskerna med läkemedelsbehandling vara ökade. Högt bevisvärde.

#### *Studier med medelhögt bevisvärde*

Bernsten och medarbetare genomförde en europeisk multicenterstudie vid sammanlagt 190 europeiska öppenvårdsapotek i sju länder [14]. Syftet var att påverka läkemedelsanvändningen hos äldre med fler än fyra läkemedel genom utbildning av apotekare och konsultation med patienten. Man utvärderade effekter på vårdutnyttjande, livskvalitet och läkemedelsanvändningens omfattning. Studien visade inte på några effekter av interventionen. Medelhögt bevisvärde.

Elliot och medarbetare i Australien utvärderade effekten av apotekares interventioner avseende kvaliteten i sömnmedelföreskrivningen på sjukhus [15]. Efter apotekarens problemidentifiering genomfördes en multidisciplinär konferens efter vilken rekommendationer lämnades till förskrivande läkare. Föreskrivningen av olämpliga sömnmedel minskade efter interventionen. Medelhögt bevisvärde.

Furniss och medarbetare har studerat intervention med apotekare på sjukhem i England [16]. Apotekare genomförde en utvärdering av läkemedelsanvändningen och lämnade sedan förslag till ansvariga läkare. Man fann ingen effekt på morbiditet eller mortalitet, men antal läkemedel minskade i interventionsgruppen. Medelhögt bevisvärde.

Hanlon och medarbetare i USA genomförde en studie på krigsveteraner 65 år och äldre i öppen vård [17]. Apotekare gjorde en utvärdering av läkemedelsbehandlingar, och lämnade rekommendationer till ansvarig läkare. Interventionen visade ingen effekt på livskvalitet, men däremot förbättrades läkemedelsanvändningens kvalitet något, enligt ett index bestående av ett antal kriterier för problematisk läkemedelsanvändning. Osäker generaliserbarhet pga att 99 procent av patienterna var män. Medelhögt bevisvärde.

Krska och medarbetare utförde en studie i Skottland [18]. Randomiseringen genomfördes på primärvårdsenheter. Patienterna var över 65 år och hade fyra eller fler läkemedel. En apotekare gjorde en plan för interventionsgruppen. Man studerade journaler och intervjuade patienter i hemmet. Läkarna fick information om vad apotekaren funnit. Resultatuppföljning med bedömning av livskvalitet gjordes efter tre månader. Läkemedelsrelaterade problem minskade i interventionsgruppen. Man såg inga skillnader i läkemedelskostnader eller hälsorelaterad livskvalitet mellan grupperna. Medelhögt bevisvärde.

Lim och medarbetare utförde en studie i Singapore med patienter på en sjukhusbaserad geriatrisk öppenvårdsmottagning [19]. I studien ingick patienter med riskfaktorer för bristande följsamhet. Efter randomisering kvarstod 62 patienter i kontrollgruppen och 64 i interventionsgruppen.

Interventionen bestod i att en apotekare, verksam i öppen vård, diskuterade läkemedelsrelaterade problem med patienten. Dessa diskuterades sedan med patientens läkare, och om indicerat, gjordes förändringar i medicinering. Patientens kunskap om sin medicinering ökade och man fann en minskning av kvarvarande biverkningar i interventionsgruppen. Man fann också en beräknad kostnadsvinst. Medelhögt bevisvärde.

I en studie av Malone och medarbetare vid amerikanska öppenvårdsmottagningar som tillhörde militärsjukvårdsorganisationen randomiserades 1 054 patienter till antingen en interventionsgrupp som erhöll sammanlagt 2–3 uppföljningar av apotekare ("clinical pharmacist") eller till traditionell vård [20]. Studien visade ingen effekt på livskvalitet mätt med SF-36-instrumentet. Medelhögt bevisvärde.

Monane och medarbetare utförde en kohortstudie med 23 269 patienter i öppenvård [21]. De var över 65 år och hade så kallad "managed care" i olika delar av USA. Apotekare fick utbildning i geriatrisk farmakologi. Man använde ett dataprogram som identifierade potentiellt olämplig medicinering. Apotekarna ringde sedan upp behandlande läkare. Man registrerade telefonsamtalen och de ändringar som gjordes. Vid "alerts" byttes 24 procent av läkemedlen till sådana som ansågs mer ändamålsenliga. Inga hälsoeffekter mättes. Medelhögt bevisvärde.

Nazareth och medarbetare genomförde en randomiserad kontrollerad studie i England [22]. Trehundrasextiotvå patienter som skrevs ut från sjukhus, och som var 75 år och äldre och ordinerades fyra eller flera läkemedel, inkluderades. För patienterna i interventionsgruppen gjordes en uppföljningsplan tillsammans med en apotekare vid sjukhuset. Uppföljningarna gjordes sedan av apotekare i öppenvården. Primärt resultatmått var återinläggningar på sjukhus. Övriga mått var mortalitet, samt övrigt vårdutnyttjande. Inga effekter påvisades. Medelhögt bevisvärde.

#### *Studier med lågt bevisvärde (ej tabellerade)*

Al-Rashed och medarbetare utförde en studie i England [23]. Apotekare rådgjorde med patienter om deras läkemedelsterapi innan de skrevs ut från en vårdavdelning för äldre. Motsvarande rådgivning gavs inte till kontrollpatienterna. Ett påminnelsekort skickades ut efteråt och en annan

apotekare gjorde hembesök efter 2–3 veckor och efter cirka tre månader. Patienterna hade vid studiens början minst fyra läkemedel. Deras kunskap om sina läkemedel och ”compliance” var något högre i studiegruppen, och man anger att oplanerade besök hos distriktsläkaren och återinläggning på sjukhus var färre i denna. Interventionen är otillräckligt beskriven liksom randomisering. Uppgift om powerberäkning anges inte. Lågt bevisvärde.

Bond och medarbetare utförde en randomiserad studie i Skottland [24]. I interventionsgruppen registrerade apotekare förskrivningen hos öppenvårdspatienter i samband med förnyelse av recept. Man bedömde om det förekom läkemedelsrelaterade problem inklusive tecken på bristande följsamhet, biverkningar och interaktioner. Resultatet diskuterades med ansvarig läkare. Man kunde inte konstatera någon effekt på måtten antal konsultationer, sjukhusbesök eller dödsfall. Lågt bevisvärde.

Smith och medarbetare utförde en mindre studie omfattande 28 patienter som fick en extra diskussion om sina läkemedel i samband med utskrivningstillfället. Kontrollgruppen omfattade 25 patienter [25]. Uppgift om randomisering och powerberäkning beskrivs inte. Uppföljning skedde genom hembesök av en annan apotekare. Man noterade att följsamheten var bättre i interventionsgruppen. En panel med en doktor och två apotekare bedömde sedan vad utfallet hade blivit utan intervention, t ex förhindrande av skada eller återinläggning. Studien har lågt bevisvärde.

Sturgess och medarbetare utförde en randomiserad kontrollerad longitudinell studie på Nordirland [26]. Studien utvärderade effekten av ett strukturerat ”pharmaceutical care”-program till äldre patienter. Patienterna var hemmaboende samt var ordinerade fyra eller fler läkemedel. Öppenvårdsapotek valdes ut enligt vissa kriterier. Randomisering skedde på apoteksnivå. Interventionsapotekare utvärderade förekomst av läkemedelsrelaterade problem och gjorde hembesök. Själva interventionen är ofullständigt beskriven. Patientens läkare kontaktades dock alltid. Studien hade stort bortfall. Efter 18 månader konstaterade man att följsamheten förbättrats i interventionsgruppen samt att det var färre problem med medicineringen. Lågt bevisvärde.



Zermansky och medarbetare genomförde en randomiserad kontrollerad studie i England [27]. Frågeställningen var om en apotekare kunde delta vid utvärderingen av flergångsrecept genom att diskutera med patienter i öppenvård. Man valde ut vårdcentraler och fick tillgång till patientlistor. Patienterna randomiserades till intervention eller vård enligt sedvanlig rutin. Apotekare träffade interventionspatienterna. Ibland hänvisades dessa till en sjuksköterska eller doktor. Man observerade något fler förändringar i interventionsgruppen. Inga tecken på effekter på läkarbesök, sjukhusinläggningar eller dödsfall kunde konstateras. Lågt bevisvärde.

Sammantaget visade studierna att apotekarledda interventioner kan påverka processmått för läkemedelsanvändningen (Evidensstyrka 3). Studierna har inte påvisat någon entydig effekt på morbiditet och mortalitet. En studie var dock associerad med minskad mortalitet.

Samtliga studier uppvisar brister. Ofta är randomiseringsprocessen bristfälligt beskriven, och ibland framgår det inte om den eller de, som mätt resultat, varit blindade eller inte. När det gäller påverkan på livskvalitet fann ingen av studierna någon positiv effekt. Förvånande nog använde de flesta studier, med ambitionen att påverka livskvalitet, så kallade generiska instrument t ex SF-36 som avser att mäta övergripande och allmänna funktioner inom livskvalitetsdimensionen. Patienterna i de granskade studierna var 65 år eller äldre och var i allmänhet ordinerade flera läkemedel och hade flera olika medicinska diagnoser.

### ***Insatser som påverkar flera yrkesgrupper och sjukvårdens arbetsmetoder***

I elva studier beskrivs olika typer av insatser som omfattar åtgärder för förändringar i vårdarbetet. Ingen studie hade högt bevisvärde, sju hade medelhögt (Tabell 3.4.1) och fyra lågt.

#### *Studier med medelhögt bevisvärde*

I en studie från Kanada av Allard och medarbetare besökte en sjuksköterska 266 hemmaboende patienter som var 75 år eller äldre och som var ordinerade tre eller fler läkemedel per dag och som riskerade att förlora sin autonomi [28]. Sjuksköterskan besökte patienterna i hemmet och gick igenom deras läkemedelsterapi. Efter detta hölls ett

möte där två läkare, en farmaceut och sjuksköterskan analyserade läkemedelsprofilen enligt bestämda kriterier. Gruppen bedömde om potentiellt inadekvat förskrivning förelåg. Analys och förslag postades sedan till patientens doktor. Man fann inte någon signifikant effekt av interventionen på antalet potentiellt olämpliga förskrivningar. Medelhögt bevisvärde.

I en australiensisk studie på sjukhem bedömde ett team bestående av patientens primärvårdsläkare, en geriatriker, en apotekare, enhetspersonal och en representant för en Alzheimerförening om olämplig medicinering förelåg [29]. Patienterna var utvalda av personal på enheten för att de hade besvärligt beteende eller hade problem med polyfarmaci. Man använde kända och validerade kriterier för ändamålsenlighet av medicineringen ("medication appropriateness index", MAI). En skattningsskala för bedömning av beteendeproblem användes. Utvärdering genomfördes efter tre månader. Man fann en begränsad minskning av olämplig läkemedelsbehandling, framför allt av bensodiazepiner. Ingen effekt på beteende noterades. Man hävdar att rådgivning kan ske av utomstående experter utan kontakt med patienterna. Studien har tveksamt generellt värde, bl a rörde det sig om patienter med speciella problem. Medelhögt bevisvärde.

Interventioner för åtgärder mot läkemedelsrelaterade problem har studerats i en prospektiv randomiserad studie omfattande fyra internmedicinska avdelningar vid ett Stockholmsjukhus [30]. I studien som omfattade 300 patienter registrerades subjektiva symtom och njurfunktion. Läkemedelsterapin granskades av en klinisk farmakolog och en sjuksköterska. Behandlande läkare informerades om problem som bedömdes vara läkemedelsrelaterade. Man fann totalt 299 läkemedelsrelaterade problem hos 71 procent av patienterna (106 av 150). Av de 106 breven till behandlande läkare ledde 63 procent till åtgärd. Efter 6 månader var andelen återintagningar eller död i interventionsgruppen 49 procent (73 av 150) jämfört med 46 procent (69 av 150) i kontrollgruppen. Medelhögt bevisvärde.

Meredith och medarbetare utförde i USA en studie på hemsjukvårdspatienter [31]. Målsättningen var att testa om ett program för bättre

läkemedelsbehandling hade någon effekt. Programmet inriktade sig på terapiproblem identifierade av en expertpanel: onödig dubbling, problem med kardiovaskulär terapi samt användning av vissa psyko-farmaka med risk för psykomotoriska och antiadrenerga effekter (t ex hypotoni), samt NSAID hos patienter med risk för magsår. Det rör sig om en randomiserad kontrollerad studie med patienter som var 65 år eller äldre i vård av Medicare, som använt medicinsk eller kirurgisk service i organisationen. Patienterna randomiserades till "usual care" eller det aktuella medicineringsförbättringsprogrammet. Patienternas medicinering utvärderades i hemmet, vid studiestart och efter 6–12 veckor av intervjuare som inte kände till patientens grupp-tillhörighet. Utfallsmåttet var proportionen patienter med förbättring av medicineringen enligt fördefinierade kriterier. En sjuksköterska och en apotekare utvärderade tillsammans eventuella problem och kommunicerade detta till patientens läkare. Vid besöket mättes bl a puls och blodtryck och man bedömde om förvirring förelåg. Man fann att medicineringen förbättrades hos 50 procent av interventionspatienterna och hos 38 procent av kontrollpatienterna. Störst effekt hade man mot dubbelmedicinering. Användningen av kardiovaskulära läkemedel förbättrades också, men man såg ingen förbättring rörande psykotrop medicinering eller användande av NSAID. Medelhögt bevisvärde.

I en svensk studie av Midlöv och medarbetare randomiserades olika sjukhem/särskilt boende till interventions- eller kontrollgrupp [32]. Inkluderade patienter hade Parkinsons sjukdom eller epilepsi. Ett multidisciplinärt team utgjordes av apotekare, allmänläkare, neurolog, neuropsykiatriker och en klinisk farmakolog. Läkemedelsterapi samt livskvalitet, ADL och olika kliniska parametrar (skattningsskalor) bedömdes. Ett brev med information och råd utformades till patientens läkare. De olika råden anges. Man fann många läkemedelsrelaterade problem men noterade ingen förbättring av terapin. Enligt Beers kriterier hade cirka 40 procent av patienterna i båda grupperna olämpliga läkemedel. ADL minskade för Parkinsonpatienterna i interventionsgruppen. Författarna sammanfattar att nya metoder behöver utvecklas för att förbättra farmakoterapi. Medelhögt bevisvärde.

Schmader och medarbetare studerade patienter knutna till krigsveteransjukhus i USA [33]. Ett multidisciplinärt team (en geriatriker, socialarbetare och en sjuksköterska i samarbete med en apotekare) genomförde interventioner på inneliggande patienter. En motsvarande intervention genomfördes på öppenvårdspatienter av ett öppenvårdsteam. Kontrollgrupp utgjordes av patienter som fick sedvanlig vård. Det rörde sig om sköra patienter som var 65 år och äldre. En läkare och en apotekare som var blindade med avseende på vilken vård patienterna fått, skattade orsakssamband och allvarlighetsgrad för biverkningar. Olämpliga läkemedel och underdosering bedömdes också enligt kriterier. De vanligaste biverkningarna var diarré och njurinsufficiens. Bland allvarliga biverkningarna var njurinsufficiens och hypoglykemi vanligast. För öppenvårdspatienterna noterades 35 procent minskad risk för allvarliga biverkningar efter bedömning. Onödiga och olämpliga läkemedel samt underanvändning minskade något hos de inneliggande. Studien tyder på att en extra insats av team kan ha en positiv effekt. En metodologisk nackdel var att biverkningarna bedömdes retrospektivt. Studiens generaliserbarhet kan diskuteras då merparten av patienterna var män. Medelhögt bevisvärde.

Schmidt och medarbetare utvärderade effekten av multidisciplinära regelbundna insatser under 12 månader rörande läkemedelsterapi på patienter på svenska sjukhem/särskilda boenden [34]. Sjukhemmen randomiserades, 18 till intervention och 18 till kontroll. Vid tre av de sjukhem som randomiserats till intervention genomfördes aldrig någon intervention. Studien omfattade 1 854 patienter med en medelålder på 83 år. Fyrtio procent av patienterna var dementa. Interventionshemmen deltog i ett program med teamarbete mellan läkare, apotekare, sjuksköterskor och omvårdnadspersonal. Man hade regelbundna möten med syfte att påverka läkemedelsförskrivningen positivt. Användningen av psykofarmaka, polyfarmaci och terapeutisk dubbling bedömdes. Efter 12 månader fann man signifikanta minskningar av användningen av antipsykotiska medel, bensodiazepinhypnotika och vissa antidepressiva. Inga effektmätningar på patienterna såsom t ex livskvalitetsbedömning gjordes. Medelhögt bevisvärde.

### *Studier med lågt bevisvärde (ej tabellerade)*

I en studie från Australien av Roberts och medarbetare randomiserades 52 sjukhem till en interventions- eller kontrollgrupp [35]. I interventionsgruppen ingick 905 patienter och i kontrollgruppen 2 325. Bristfällig information ges om deltagande patienter, och studien kan ej anses ha ett patientperspektiv. Interventionen i tre faser innefattade introduktion av klinisk farmaci till sjukvårdsenheten, utbildning av sjuksköterskor och en medicingenomgång av apotekare. Skriftliga bedömningar gjordes för 500 patienter utvalda av personal på sjukhemmen. Dessa blev tillgängliga för läkaren och diskuterades med sjuksköterskorna. Interventionen ledde till förskrivning av något färre mediciner, bl a bensodiazepin-hypnotika, NSAID, laxativa och histamin 2-antagonister. Ingen effekt sågs på död, sjukhusinläggning eller läkemedelsbiverkningar. Lågt bevisvärde.

Sorensen och medarbetare genomförde en studie i Australien i vilken man utvärderade effekten av en multidisciplinär insats med läkemedelsuppföljning till hemmaboende patienter med risk för läkemedelsproblem (många läkemedel m m) [36]. Randomisering skedde på distriktsläkarnivå. Modellen omfattade utbildning av distriktsläkare, hembesök, uppföljning av medicinering av apotekare, samt teamkonferenser. Ett flertal effektmått användes: funktionsförmåga, biverkningar, patientens tillfredsställelse med interventionen och kostnader. Skattningsskalor användes. Många råd följdes. Man fann ingen effekt på livskvalitet eller sjukhusinläggningar. Lågt bevisvärde.

En amerikansk studie utvärderar i vilken omfattning multidisciplinära insatser för att följa upp läkemedelsbehandlingen hos hemmaboende patienter påverkade patienternas funktionsstatus [37]. Patienterna var 65 år och äldre och var ordinerade fem eller fler läkemedel. En apotekare gjorde en läkemedelsuppföljning och bedömde lämplighet av läkemedelsterapin enligt kriterier ("medication appropriateness index"). Apotekaren skrev sedan rekommendationer om medicineringen. Ett team bestående av en läkare, sjuksköterska och en konsultapotekare diskuterade rekommendationen med journalen tillgänglig. Patientens medicinering modifierades vid behov. Skattningsskalor användes för bedömning av fysisk och kognitiv förmåga samt affektivt status. Uppföljningstiden var sex

veckor. Interventionspatienter minskade antalet läkemedel i snitt med 1,5. Ingen skillnad i funktionsstatus sågs mellan grupperna. En kostnadsminskning sågs för läkemedel. Lågt bevisvärde.

Tamblyn och medarbetare genomförde en studie i Kanada där 107 öppenvårdsläkare randomiserades till en interventionsgrupp och en kontrollgrupp [38]. Patienter som var 66 år eller äldre inkluderades. Läkarna i interventionsgruppen fick tillgång till datoriserat förskrivarstöd och de hade tillgång till tidigare och aktuell förskrivning. Förskrivningsproblem identifierades av datorsystemet och läkaren fick ett meddelande. Antalet nya olämpliga förskrivningar minskade med 18 procent. Lågt bevisvärde.

Sammanfattningsvis har studierna med multidisciplinära team i vissa fall kunnat ge en begränsad effekt på t ex antalet läkemedel, mängden olämplig läkemedelsterapi och kostnader. Man har dock ej sett några stora övergripande effekter på hälsa och välbefinnande. I vissa studier noteras ingen väsentlig effekt. Studierna uppvisar ofta brister. Uppföljningstiderna är ofta för korta för att identifiera effekterna av de ofta ambitiöst upplagda interventionsprogrammen.

Biverkningar på patientnivå, t ex uppkomst under studietiden på en enskild patient, beskrivs för det mesta undermåligt. Själva patientnyttan av interventioner beskrivs relativt sällan. Negativa effekter av interventionen beskrivs nästan aldrig. Många av studierna har genomförts i USA eller Storbritannien, och det är ibland osäkert i vilken utsträckning resultaten kan extrapoleras till svenska förhållanden.

## **Diskussion, sammanfattande slutsatser och implikationer**

I denna genomgång har vi studerat effekten av olika typer av interventioner som haft som syfte att förbättra läkemedelsanvändningens kvalitet hos äldre.

Mot bakgrund av den omfattande läkemedelsförskrivningen till äldre och dess betydande konsekvenser för patientens livskvalitet och säkerhet kan det tyckas förvånande att det inte finns mer forskning kring

metoder som syftar till att förbättra kvaliteten i läkemedelsbehandlingen. Få av de granskade studierna visade på övertygande effekter när det gällde att påverka viktiga patientrelaterade parametrar som exempelvis livskvalitet, morbiditet och mortalitet. En välgjord studie visade minskad mortalitet i interventionsgruppen, 41 procent. Interventionen innebar att en apotekare ringde upp patienten och gav råd om läkemedelsbehandlingen [13]. Studien är utförd i Hong Kong på patienter med problem med följsamhet och det kan kanske finnas problem med generaliserbarheten till svenska förhållanden. I en annan välgjord engelsk studie kunde man konstatera en icke statistisk minskning av dödligheten i interventionsgruppen [12]. Interventionen bestod i hembesök av klinisk apotekare. Man fann en statistiskt säkerställd ökning av återinläggningar på sjukhus i interventionsgruppen.

Ett antal studier har visat på positiva effekter när det gäller olika typer av processmått, som exempelvis antalet läkemedel, eller läkemedelsanvändningens kvalitet enligt fördefinierade kriterier. Så har t ex de studier som tillämpat någon typ av utbildningsintervention i första hand oftast redovisat resultaten av påverkan på olika processmått som t ex olika kriterier för läkemedelsanvändningens kvalitet.

Samtliga studier uppvisade betydande brister i läkemedelsterapin när förutbestämda kriterier tillämpades. När det gäller RCT är randomiseringsprocessen ofta inte tillräckligt beskriven och därför svår att värdera. Detta hindrar givetvis inte att randomiseringen kan vara korrekt utförd.

Särskilda interventioner som innebär att man t ex arbetar med läkemedelsfrågor i vårdteam eller tillför ny kompetens i vårdprocessen visade sig i flera studier kunna påverka olika processmått, som exempelvis förbättrade effekter enligt vissa kriterier för läkemedelsanvändningens kvalitet. Det finns däremot svaga/inga entydiga bevis på resultatorienterade utfall, som exempelvis intag på sjukhus, livskvalitet och dödlighet. En studie med högt bevisvärde visar dock ett minskat antal dödsfall i interventionsgruppen [13].

## Implikationer för policy och klinisk praxis

En bra uppföljning av insatta behandlingar borde vara en självklar del i hälso- och sjukvårdens verksamhet. Om detta finns anvisningar i hälso- och sjukvårdslagen och uppföljning av insatta behandlingar förutsätts ingå i den behöriga vårdgivarens yrkesansvar precis som uppföljning av övrigt insatta behandlingsåtgärder enligt lagen (1998:531) om yrkesverksamhet på hälso- och sjukvårdens område (LYHS). Säker hälso- och sjukvård är en grundsten i allt förbättringsarbete och innebär att olika typer av vårdskador och problem orsakade av hälso- och sjukvården förhindras genom ett aktivt riskförebyggande arbete. Ledningen för hälso- och sjukvården har ansvar för att vården är organiserad så att den tillgodoser en hög säkerhet. Patientsäkerhetsarbetet har under senaste åren fått en helt annan uppmärksamhet än tidigare, såväl internationellt som nationellt, och också givits högre prioritet på den hälso- och sjukvårdspolitiska dagordningen samt bland policyskapande aktörer inom hälso- och sjukvården. Problematisk läkemedelsanvändning är både internationellt och i Sverige identifierat som ett av de största områdena inom det alltmer prioriterade patientsäkerhetsarbetet.

Den systematiska litteraturgenomgången ger inte någon vägledning om hur interventioner ska utformas för att påverka livskvalitet, sjuklighet, vårdutnyttjande eller mortalitet.

Granskningen ger stöd för att olika typer av utbildningsinterventioner påverkar och förbättrar olika faktorer som bedöms vara av betydelse för att minska riskerna för läkemedelsrelaterade problem hos äldre (Evidensstyrka 3). Cochrane-översikter som finns tillgängliga visar att audit i kombination med återföring till praxis har bättre effekt än föreläsningar och distribution av skriftligt material. Verksamhetscheferna inom hälso- och sjukvården är skyldiga att tillse att personalen har tillräcklig kompetens inom relevanta områden. Läkemedelsbehandling är den vanligaste medicinska behandlingsåtgärden inom äldreomsorgen. Det är viktigt att kunskaperna och kompetensen inom detta område upprätthålls genom kontinuerlig fortbildning.



Granskningen ger också stöd för att extra insatser i vårdens olika processer med ökad samverkan vid äldres läkemedelsbehandling och insatser på flera olika nivåer har effekt på läkemedelsanvändningens kvalitet (Evidensstyrka 3).

Ökad samverkan förordas idag i en rad olika sammanhang inom hälso- och sjukvården. I allt ökad utsträckning bedrivs vården i team när det gäller bl a behandling av de kroniska sjukdomarna som exempelvis diabetes och astma etc. En utmaning för huvudmännen är att utveckla incitament för samarbete på ett sådant sätt att patienten sätts i centrum.

Sannolikt behöver specifik tid avsättas för uppföljning av läkemedelsbehandling för vissa patienter där riskerna för läkemedelsrelaterade problem bedöms vara ökade.

**Tabell 3.4.1** Interventioner med syfte att minska läkemedelsrelaterade problem hos äldre. Studier med högt och medelhögt bevisvärde.

Första författare År, referens Land	Studiedesign	Population Antal vid studiestart Vårdform	Typ av intervention Uppföljningstid	Resultatmått	Mätmetoder	Resultat	Bevisvärde  Kommentarer
Avorn J et al 1992 [4] USA	RCT 12 sjukhem med medelhög användning av psykofarmaka. Randomisering av sjukhem	823 patienter, ingen information om patientens karaktäristika	Utbildning riktad till läkare, sjuksköterskor, undersköterskor med syfte att minska användningen av psykofarmaka	Olämpliga psykofarmaka Förändring i kli- niska parametrar: Sömn Beteendeproblem Minnesfunktion Kognition Depression	Analys av journalhand- lingar (medicinlistor). Skattningar med skalor av kliniska parametrar. Blindad utvärderare	Minskad ordination av antipsykotiska läkemedel och bensodiazepiner. Ökad användning av antidepressiva och ökad förekomst av depression. Försämrat minne	Medelhögt  Svår statistik, eventuellt för liten studie- population, tveksamt resultat och svårtydda kli- niska effekter
Ray WA et al 1993 [5] USA	Kontrollerad studie på 4 sjuk- hem, matchade hem	Sjukhem med 25% av patienterna ordinerade anti- psykotiska läke- medel i 6 månader	Utbildning av omvård- nadspersonal och läkare i att förbättra omvård- nad och att minska anti- psykotiska läkemedel	Beteendeproblem Förändring i för- skrivning av anti- psykotiska läke- medel	Skala för beteendeproblem. Journaldata	Minskat antal dagar med förskrivning av antipsykotiska läkemedel. Ingen ökning av beteendeproblem	Medelhögt
Midlöv P et al 2006 [6] Sverige	RCT Randomisering av vårdcentraler	Primärvård, 21 vårdcentraler Patienter över 65 år	Två utbildningsbesök med 2–8 veckors inter- vall till vårdcentraler i interventionsgruppen. Uppföljning efter 1 år	Förändring i för- skrivningen av bensodiazepiner och antipsykotiska läkemedel	Databas för för- skrivning (Apotekets). DDD för de utvalda läkemedelsgrupperna	Minskad förskrivning av bensodiazepiner. Ingen förändring i förskrivningen av antipsykotika	Medelhögt  Problem med selektionsbias med avseende på deltagande läkare
Holland R et al 2005 [12] England	RCT, patienter rekryterades vid akutbesök på sjukhus. Randomisering av patienter	872 hemmaboende ≥80 år, efter akut- besök från sjukhus, ≥2 läkemedel	Två hembesök av apotekare som diskuterade med patient och gav råd om läkemedels- behandling	Akut återinläggning på sjukhus. Mortalitet Livskvalitet	Journaldata EQ-5D (livskvalitet)	30 procent högre intag på sjukhus i interventions- gruppen (p=0,009) Ingen signifikant effekt på livskvalitet eller mortalitet	Högt

Tabellen fortsätter på nästa sida

**Tabell 3.4.1** fortsättning

Första författare År, referens Land	Studiedesign	Population Antal vid studiestart Vårdform	Typ av intervention Uppföljningstid	Resultatmått	Mätmetoder	Resultat	Bevisvärde Kommentarer
Wu JY et al 2006 [13] Hong Kong	RCT Randomisering av patienter	Patientbesök vid sjukhusmottagning. Fem eller fler ordi- nerade läkemedel. 502 patienter varav 442 randomiserades I: n=219 K: n=223 Medelålder >70 år Patienter med pro- blem med följsamhet identifierade	Apotekare – initialt möte med patienten; 6–8 konsultationer per telefon under 2 år. "Face to face"-intervju efter 2 år	Mortalitet Intag på sjukhus Besök på akut- mottagning. Följsamhet	Journaldata "Face to face"- intervju	41 procent minskad risk för mortalitet i interventionsgruppen I: 25 patienter dog (11%) K: 38 patienter dog (17%) (p<0,039)	Högt
Bernsten C et al 2001 [14] Europeiska länder	RCT 190 apotek randomiserades	2 454 patienter 65 år och äldre ≥4 läkemedel	Apotekare utbildades Konsultation med interventionspatienter regelbundet under 18 månader	Livskvalitet Intag på sjukhus Vårdutnyttjande Läkemedels- kunskaper	Journaldata Livskvalitet SF-36-intervjuer	Ingen effekt på kunskap, läkar- besök eller livs- kvalitet	Medelhögt
Elliott RA et al 2001 [15] Australien	Prospektiv, före- och efterstudie. Ingen kontroll- grupp	Nio sjukhus, 1 301 patienter Inlagda på sjukhus. 65 år och äldre	Problemidentifiering av apotekare, följt av feedback vid multi- disciplinär konferens  Uppföljning efter 4–8 veckor samt efter 6 månader	Olämplig förskrivning av sömnmedel enligt kriterier	Journaldata av läkemedels- förskrivningen	Förskrivning av olämpliga sömn- medel minskade. Användningen av bensodiazepiner förbättrades enligt definierade kriterier	Medelhögt
Furniss L et al 2000 [16] England	RCT, sju matchade par av sjukhem. Randomisering av sjukhem	330 sjukhems- patienter. K: Medelålder 79 år, 67% kvinnor I: Medelålder 84 år, 79% kvinnor I genomsnitt 4,9 läke- medel per person	Uppföljningar av läke- medelsanvändningen hos deltagande patienter i interventionsgruppen. Förslag av apotekare till förskrivande läkare	Mortalitet Kognitiv funktion Depression Antal läkemedel	Ett flertal skalor för kliniska utfall. Läkemedels- användning från listor hos patienten. Interjuver med om- vårdnadspersonalen	Minskat antal läke- medel i interven- tionsgruppen (från 5,1 till 4,2); inga andra effekter	Medelhögt  Oklart vilka läkemedel som minskas. Inga effekter på andra resultat- mått

Tabellen fortsätter på nästa sida

**Tabell 3.4.1** fortsättning

Första författare År, referens Land	Studiedesign	Population Antal vid studiestart Vårdform	Typ av intervention Uppföljningstid	Resultatmått	Mätmetoder	Resultat	Bevisvärde Kommentarer
Hanlon JT et al 1996 [17] USA	RCT, krigsveteraner på medicinkliniker, 208 patienter i öppen vård USA. Randomisering på patientnivå	65 år och äldre ≥5 läkemedel, 99% män K: n=103 I: n=105 Nio medicinska diagnoser. I genomsnitt, ca 8 läkemedel	Regelbundna utvärderingar av apotekare före besök hos läkare, rekommendationer till behandlande läkare  Utvärdering efter 12 månader	Olämpliga läkemedel (enligt ett särskilt index så kallad MAI). Följsamhet Biverkningar Patienternas kunskap Livskvalitet Patientnöjdhet	MAI-index SF-36 (livskvalitet) Olika intervjuformulär (blindad intervjuare)	Andel olämpliga läkemedel minskade enligt index (MAI). Ingen effekt på livskvalitet	Medelhögt
Kraska J et al 2001 [18] Skottland	RCT, primärvårdsenheter. Randomisering på enhetsnivå	332 patienter öppenvård 65 år och äldre ≥4 läkemedel ≥2 diagnoser	Apotekare gjorde en plan för att implementera förändringar för att minska läkemedelsrelaterade problem, information till allmänläkaren. Utvärdering efter 3 månader	Förekomst av läkemedelsrelaterade problem. Kostnader Livskvalitet Vårdutnyttjande, t ex intag på sjukhus	Journaldata	Läkemedelsrelaterade problem minskade. Inga andra effekter	Medelhögt
Lim WS et al 2004 [19] Singapore	RCT 131 patienter randomiserades	131 patienter vid en geriatrisk öppenvårdsmottagning. Efter randomisering: I: n=64 K: n=62 Tre eller fler läkemedel. Riskfaktorer för problem med följsamhet	10–30 minuters konsultation med apotekare	Patientens kunskap om medicineringen. Kostnader Biverkningar Antal läkemedel Klinisk status Följsamhet	Genomgång av medicinlistor och journaler. Diskussion med behandlande läkare som tog ställning till eventuella åtgärder. Blindade intervjuer med patient och närmaste vårdgivare	Patientens kunskap om medicinering ökade. Minskning av biverkningar i interventionsgruppen och kostnadsvinst	Medelhögt
Malone DC et al 2000 [20] USA	RCT Nio Veteran Affairs Medical Centers. Randomisering av patienter	1 054 patienter i öppen vård, 4% kvinnor. Medelålder 67 år ≥3 kriterier för läkemedelsrelaterade problem	Minst 3 regelbundna utvärderingar av apotekare under 12 månader	Livskvalitet	SF-36	Ingen effekt på livskvalitet	Medelhögt

Tabellen fortsätter på nästa sida

**Tabell 3.4.1** fortsättning

Första författare År, referens Land	Studiedesign	Population Antal vid studiestart Vårdform	Typ av intervention Uppföljningstid	Resultatmått	Mätmetoder	Resultat	Bevisvärde  Kommentarer
Monane M et al 1998 [21] USA	Kohortstudie	23 269 patienter i öppen vård. 65 år och äldre, "managed care"-system i USA, 12 månader	Apotekare fick först utbildning i geriatrisk farmakologi, "alerts" i datoriserat online-program. Apotekare ringde upp behandlande läkare	Förekomst av potentiellt olämpliga läkemedel om läkaren ändrar ordinationen	Telefonsamtal och förändrad förskrivning registrerades	Vid "alerts" som vidarebefordras ändrades 24% av förskrivningarna. Olika läkemedelsgrupper. Inga hälsoeffekter mättes	Medelhögt
Nazareth I et al 2001 [22] England	RCT Patienterna randomiserade	362 patienter som skrevs ut från sjukhus, 75 år och äldre, ≥4 läkemedel	Uppgjord uppföljningsplan av sjukhusapotekare vid utskrivning; sedan uppföljning av planen av öppenvårdsapotekare. Kontrollgruppen fick sedvanlig vård. Uppföljning efter 3 eller 6 månader	Primär: Återinläggning på sjukhus inom 6 månader. Sekundära: Mortalitet, övrigt vårdutnyttjande, välmående, bedömd nytta av servicen, följsamhet till medicinering och kunskap	Register Intervjuer	Ingen skillnad för de primära och sekundära resultatmått	Medelhögt
Allard J et al 2001 [28] Kanada	RCT Randomisering av patienter	266 hemmaboende 75 år och äldre, 180 kvinnor, ≥3 läkemedel. Nedsatt funktionsförmåga	Hembesök av sjuksköterska. Uppföljningar i multidisciplinärt team (2 läkare, 1 apotekare, 1 sjuksköterska). Rekommendationer till ansvarige läkare. Sjuksköterska kontaktade patienterna för uppföljning	Förekomst av potentiellt olämplig läkemedelsförskrivning (val av läkemedel, dos, etc). Antal läkemedel per dag. Antal patienter med olämpliga läkemedel	Analys av journalhandlingar (medicinalistor). Blind utvärdering efter ett år	Ingen effekt	Medelhögt  Intressant men komplicerat upplägg och ingen effekt av interventionen
Crotty M et al 2004 [29] Australien	RCT Cluster-randomisering	154 sjukhempatienter. Mer än 5 läkemedel, och/eller beteendeproblem	Multidisciplinär terapi-konferens (allmänläkare, apotekare, geriatriker, omvårdnadspersonal)	Olämplig läkemedelsanvändning. Beteendeproblem Utvärdering efter 3 månader	MAI (index för kvalitet i läkemedelsanvändningen). Skattningsskala för beteendeproblem	Viss effekt på olämpliga läkemedel, t ex bensodiazepiner. Ingen effekt på beteendesymtom	Medelhögt  Tveksam effekt, obalans för index mellan grupperna vid studiestart

Tabellen fortsätter på nästa sida

**Tabell 3.4.1** fortsättning

Första författare År, referens Land	Studiedesign	Population Antal vid studiestart Vårdform	Typ av intervention Uppföljningstid	Resultatmått	Mätmetoder	Resultat	Bevisvärde Kommentarer
Mannheimer B et al 2006 [30] Sverige	RCT	Inneliggande patienter på medicinkliniker på sjukhus i Stockholm	Rekommendationer av team (klinisk farma- kolog, sjuksköterska)	Återinläggningar, mortalitet	Journaldata	Ingen effekt	Medelhögt
Meredith S et al 2002 USA [31]	RCT	65 år och äldre. Hemmaboende, som hade kontakt med medicin- eller kirurgklinik och som hade någon av fyra läkemedels- relaterade problem. Medelålder 80 år, 75% kvinnor I: n=130 K: n=129	Apotekare, sjuksköter- ska och ansvarig läkare	Förekomst av fyra prioriterade läke- medelsrelaterade problem	Intervjuer och tableträkning	Lägre förekomst av dubblingar av läkemedel. Högre kvalitet på läkemedelsordina- tionerna vid hjärt- kärlsjukdom. Inga skillnader avse- ende hälsa, fall, eller vårdutnyttjande	Medelhögt
Midlöv P et al 2002 [32] Sverige	RCT 48 sjukhem Randomisering på sjukhemsnivå	157 patienter med epilepsi eller Parkinsons sjukdom Kvinnor/män: 44/30 epilepsi 44/40 Parkinson Medelålder 79 år	Multidisciplinärt team (neurolog, allmänläkare, apotekare, neuropsyki- atriker, klinisk farma- kolog) gav terapiråd till ansvarig läkare	Livskvalitet Olika kliniska parametrar. ADL	SF-36 Flera skattningsskalor (t ex konfusion) Behave ADL	Ingen effekt på livskvalitet. Försämring i ADL-funktion för Parkinson- patienterna	Medelhögt  Statistisk beräkning oklar
Schmader KE et al 2004 [33] USA	RCT 11 "Veterans Affairs"-sjukhus. 2 x 2 faktorial design, patienterna randomiserades till 4 grupper	Sköra 65 år och äldre inneliggande och öppenvårdspatienter. 864 patienter vid studiestart	Uppföljningar av multidisciplinära team (geriatriker, sjuksköterska, apotekare och socialarbetare), ett team för inlig- gande patienter och ett för hemmaboende	Polyfarmaci Olämpliga läkemedel Biverkningar Inläggning på sjukhus Mortalitet	Biverkningar bedömdes av läkare- farmaceut (blindad utvärdering). Index för kvalitet i läkemedelsanvänd- ningen (så kallad MAI)	Allvarliga biverk- ningar minskade i gruppen för team- uppföljningar vid öppenvårds- mottagningar. Olämpliga läke- medel ökade (enligt index) för gruppen på sjukhus	Medelhögt  Indikativt att en extra insats efter utskriv- ning kunde ha en effekt. Kostnads- effektivitet kunde ej bedömas

Tabellen fortsätter på nästa sida

**Tabell 3.4.1** fortsättning

<b>Första författare År, referens Land</b>	<b>Studiedesign</b>	<b>Population Antal vid studiestart Vårdform</b>	<b>Typ av intervention Uppföljningstid</b>	<b>Resultatmått</b>	<b>Mätmetoder</b>	<b>Resultat</b>	<b>Bevisvärde  Kommentarer</b>
Schmidt IK et al 1998 [34] Sverige	RCT Randomisering på sjukhemsnivå	33 sjukhem 68% kvinnor, medelålder 83 år, 40% dementa. Totalt 1 854 patienter	Multidisciplinära regelbundna upp- följningar under 12 månader (ansvarig läkare, vårdpersonal sjuksköterska och apotekare)	Antal läkemedel Olämpliga psyko- farmaka	Analys av medicin- listor före och efter interventionen	Antipsykotiska läke- medel minskade. Bensodiazepiner minskade. Vissa antidepressiva läkemedel minskade medan SSRI ökade	Medelhögt  Ingen mätning av livskvalitet etc

ADL = Allmänna dagliga livsfunktioner; DDD = Definierad daglig dos; MAI = Medication appropriateness index; RCT = Randomiserad kontrollerad studie; SSRI = Selektiva serotoninåterupptagshämmare

## Referenser

1. Medicaid State Operations Manual: Provider Certification, Transmittal 232. Washington DC, US Department of Health and Human Services, Health Care Financing Administration; Sept 1989.
2. Medicaid State Operations Manual: Provider Certification, Transmittal 250. Washington DC, US Department of Health and Human Services, Health Care Financing Administration; April 1992.
3. Socialstyrelsen. God vård – om lednings-system för kvalitet och patientsäkerhet i hälso- och sjukvården. Socialstyrelsen; 2005.
4. Avorn J, Soumerai SB, Everitt DE, Ross-Degnan D, Beers MH, Sherman D, et al. A randomized trial of a program to reduce the use of psychoactive drugs in nursing homes. *N Engl J Med* 1992;327:168-73.
5. Ray WA, Taylor JA, Meador KG, Lichtenstein MJ, Griffin MR, Fought R, et al. Reducing antipsychotic drug use in nursing homes. A controlled trial of provider education. *Arch Intern Med* 1993; 153:713-21.
6. Midlov P, Bondesson A, Eriksson T, Nerbrand C, Hoglund P. Effects of educational outreach visits on prescribing of benzodiazepines and antipsychotic drugs to elderly patients in primary health care in southern Sweden. *Fam Pract* 2006;23: 60-4.
7. Baker R, Farooqi A, Tait C, Walsh S. Randomised controlled trial of reminders to enhance the impact of audit in general practice on management of patients who use benzodiazepines. *Qual Health Care* 1997;6:14-8.
8. Fick DM, Maclean JR, Rodriguez NA, Short L, Heuvel RV, Waller JL, Rogers RL. A randomized study to decrease the use of potentially inappropriate medications among community-dwelling older adults in a southeastern managed care organization. *Am J Manag Care* 2004;10:761-8.
9. Beers MH. Explicit criteria for determining potentially inappropriate medication use by the elderly. An update. *Arch Intern Med* 1997;157:1531-6.
10. Pimlott NJ, Hux JE, Wilson LM, Kahan M, Li C, Rosser WW. Educating physicians to reduce benzodiazepine use by elderly patients: a randomized controlled trial. *CMAJ* 2003;168:835-9.
11. Ray WA, Blazer DG, 2nd, Schaffner W, Federspiel CF. Reducing antipsychotic drug prescribing for nursing home patients: a controlled trial of the effect of an educational visit. *Am J Public Health* 1987;77: 1448-50.
12. Holland R, Lenaghan E, Harvey I, Smith R, Shepstone L, Lipp A, et al. Does home based medication review keep older people out of hospital? The HOMER randomised controlled trial. *BMJ* 2005;330:293.
13. Wu JY, Leung WY, Chang S, Lee B, Zee B, Tong PC, Chan JC. Effectiveness of telephone counselling by a pharmacist in reducing mortality in patients receiving polypharmacy: randomised controlled trial. *BMJ* 2006;333:522.



14. Bernsten C, Bjorkman I, Caramona M, Crealey G, Frokjaer B, Grundberger E, et al. Improving the well-being of elderly patients via community pharmacy-based provision of pharmaceutical care: a multi-centre study in seven European countries. *Drugs Aging* 2001;18:63-77.
15. Elliott RA, Woodward MC, Osborne CA. Improving benzodiazepine prescribing for elderly hospital inpatients using audit and multidisciplinary feedback. *Intern Med J* 2001;31:529-35.
16. Furniss L, Burns A, Craig SK, Scobie S, Cooke J, Faragher B. Effects of a pharmacist's medication review in nursing homes. Randomised controlled trial. *Br J Psychiatry* 2000;176:563-7.
17. Hanlon JT, Weinberger M, Samsa GP, Schmader KE, Uttech KM, Lewis IK, et al. A randomized, controlled trial of a clinical pharmacist intervention to improve inappropriate prescribing in elderly outpatients with polypharmacy. *Am J Med* 1996;100:428-37.
18. Krska J, Cromarty JA, Arris F, Jamieson D, Hansford D, Duffus PR, et al. Pharmacist-led medication review in patients over 65: a randomized, controlled trial in primary care. *Age Ageing* 2001;30:205-11.
19. Lim WS, Low HN, Chan SP, Chen HN, Ding YY, Tan TL. Impact of a pharmacist consult clinic on a hospital-based geriatric outpatient clinic in Singapore. *Ann Acad Med Singapore* 2004;33:220-7.
20. Malone DC, Carter BL, Billups SJ, Valuck RJ, Barnette DJ, Sintek CD, et al. An economic analysis of a randomized, controlled, multicenter study of clinical pharmacist interventions for high-risk veterans: the IMPROVE study. Impact of Managed Pharmaceutical Care Resource Utilization and Outcomes in Veterans Affairs Medical Centers. *Pharmacotherapy* 2000;20:1149-58.
21. Monane M, Matthias DM, Nagle BA, Kelly MA. Improving prescribing patterns for the elderly through an on-line drug utilization review intervention: a system linking the physician, pharmacist, and computer. *JAMA* 1998;280:1249-52.
22. Nazareth I, Burton A, Shulman S, Smith P, Haines A, Timberal H. A pharmacy discharge plan for hospitalized elderly patients – a randomized controlled trial. *Age Ageing* 2001;30:33-40.
23. Al-Rashed SA, Wright DJ, Roebuck N, Sunter W, Chrystyn H. The value of inpatient pharmaceutical counselling to elderly patients prior to discharge. *Br J Clin Pharmacol* 2002;54:657-64.
24. Bond C, Matheson C, Williams S, Williams P, Donnan P. Repeat prescribing: a role for community pharmacists in controlling and monitoring repeat prescriptions. *Br J Gen Pract* 2000;50:271-5.
25. Smith L, McGowan L, Moss-Barclay C, Wheeler J, Knass D, Chrystyn H. An investigation of hospital generated pharmaceutical care when patients are discharged home from hospital. *Br J Clin Pharmacol* 1997;44:163-5.
26. Sturgess IK, McElnay JC, Hughes CM, Crealey G. Community pharmacy based provision of pharmaceutical care

- to older patients. *Pharm World Sci* 2003;25:218-26.
27. Zermansky AG, Petty DR, Raynor DK, Freemantle N, Vail A, Lowe CJ. Randomised controlled trial of clinical medication review by a pharmacist of elderly patients receiving repeat prescriptions in general practice. *BMJ* 2001;323:1340-3.
28. Allard J, Hebert R, Rioux M, Asselin J, Voyer L. Efficacy of a clinical medication review on the number of potentially inappropriate prescriptions prescribed for community-dwelling elderly people. *CMAJ* 2001;164:1291-6.
29. Crotty M, Halbert J, Rowett D, Giles L, Birks R, Williams H, Whitehead C. An outreach geriatric medication advisory service in residential aged care: a randomised controlled trial of case conferencing. *Age Ageing* 2004;33:612-7.
30. Mannheimer B, Ulfvarson J, Eklof S, Bergqvist M, Andersen-Karlsson E, Pettersson H, von Bahr C. Drug-related problems and pharmacotherapeutic advisory intervention at a medicine clinic. *Eur J Clin Pharmacol* 2006;62:1075-81.
31. Meredith S, Feldman P, Frey D, Giammarco L, Hall K, Arnold K, et al. Improving medication use in newly admitted home healthcare patients: a randomized controlled trial. *J Am Geriatr Soc* 2002;50:1484-91.
32. Midlov P, Bondesson A, Eriksson T, Pettersson J, Minthon L, Hoglund P. Descriptive study and pharmacotherapeutic intervention in patients with epilepsy or Parkinson's disease at nursing homes in southern Sweden. *Eur J Clin Pharmacol* 2002;57:903-10.
33. Schmader KE, Hanlon JT, Pieper CF, Sloane R, Ruby CM, Twersky J, et al. Effects of geriatric evaluation and management on adverse drug reactions and suboptimal prescribing in the frail elderly. *Am J Med* 2004;116:394-401.
34. Schmidt IK, Claesson CB, Westerholm B, Nilsson LG. Physician and staff assessments of drug interventions and outcomes in Swedish nursing homes. *Ann Pharmacother* 1998;32:27-32.
35. Roberts MS, Stokes JA, King MA, Lynne TA, Purdie DM, Glasziou PP, et al. Outcomes of a randomized controlled trial of a clinical pharmacy intervention in 52 nursing homes. *Br J Clin Pharmacol* 2001;51:257-65.
36. Sorensen L, Stokes JA, Purdie DM, Woodward M, Elliott R, Roberts MS. Medication reviews in the community: results of a randomized, controlled effectiveness trial. *Br J Clin Pharmacol* 2004;58:648-64.
37. Williams ME, Pulliam CC, Hunter R, Johnson TM, Owens JE, Kincaid J, et al. The short-term effect of interdisciplinary medication review on function and cost in ambulatory elderly people. *J Am Geriatr Soc* 2004;52:93-8.
38. Tamblyn R, Huang A, Perreault R, Jacques A, Roy D, Hanley J, et al. The medical office of the 21st century (MOXXI): effectiveness of computerized decision-making support in reducing inappropriate prescribing in primary care. *CMAJ* 2003;169:549-56.

## 3.5 System för dosdispensering – ApoDos eller liknande modeller

### Slutsatser

- Det saknas studier som gör det möjligt att avgöra om dosdispensering/ApoDos förbättrar följsamhet eller ger ökad patientsäkerhet.

### Inledning

Många patienter kan av olika skäl inte själva klara av att hantera sina mediciner, vilket kan leda till dålig följsamhet. Risken ökar för fel, särskilt vid överföringar mellan olika vårdformer och vid dålig läkarkontinuitet. Det finns olika metoder för att uppnå en förbättrad läkemedelsbehandling för äldre personer, och många modeller har prövats. Som ett exempel kan nämnas dispensering genom dosett, vilken dock kräver att patient, anhörig, apotek eller hemtjänst regelbundet laddar dosetten med patientens olika läkemedel.

Apoteket AB, Sverige, har under flera år utvecklat ett system för dosdispensering (ApoDos), där samtliga kapslar och tabletter som ska intas vid samma tillfälle förpackats tillsammans i en plastpåse. Den märks så att det framgår vems läkemedel det är, och när det ska tas. Detta så kallade ApoDos-system i Sverige har sitt ursprung i den dosdispensering, som startade i slutet av 1960-talet på några apotek med manuell dispensering. Från att inledningsvis ha skett för hand rationaliserades hanteringen i takt med att antalet kunder ökade. År 1988 installerades den första maskinen för dispensering och idag sker maskinell hantering från ett flertal maskiner i hela landet. I Sverige används ett flerdos-system där flera läkemedel ligger i samma dosförpackning. ApoDos-systemet används alltmer i öppenvården, och för patienter på särskilda boenden upplevs det personalmässigt som en fördel att använda enbart detta system. Sjuksköterskor, som tidigare var stationära och delade medicin från medicinskåp på boendets avdelningar har idag en annan roll på många håll, och de deltar därför inte på samma sätt i den dagliga vården. Delning av medicin sköts efter delegering till undersköterskor genom användning av ApoDos-systemet. Olika system för läkemedels-

hantering på boendet kan också vara opraktiskt. Systemet beskrivs bl a i Läkemedelsboken [1]. Det finns också ett flertal lokala riktlinjer för ApoDos i Sveriges regioner och landsting [2]. Liknande system används i utlandet men det är då vanligare med ett endosystem med ett läkemedel i varje förpackning. USA har utvecklat en sådan modell sedan 1960-talet, som idag är standard på de flesta amerikanska sjukhus [3].

Fördelen med ApoDos uppges vara att det underlättar och ökar säkerheten i läkemedelshanteringen för patient och vårdpersonal. Systemet, som numera är databaserat ska också kunna följa patienten under byte av olika vårdformer. En fördel med systemet är att läkemedelsanvändningen hos äldre är lättare att studera med utgångspunkt från databasen för ApoDos. Socialstyrelsen har t ex gjort en analys av läkemedelsanvändningen hos äldre baserat på denna databas och kunnat kartlägga läkemedelsanvändning på särskilda boenden jämfört med personer i eget boende [4].

Systemet anges förbättra följsamheten och ge mindre kassation [1]. Som regel rekommenderas en stabil grundmedicinering för optimal funktion [5]. Många av de äldre på särskilda boenden är emellertid ofta svårt sjuka i flera olika sjukdomar, vilket kan innebära frekventa förändringar i deras medicinering. Patienten kan under perioder av sjukdomsförändring få olika ordinationer från akutintag, sjukhus eller vårdcentral. Eftersom systemet kan ha en viss eftersläpning vad gäller ikraftträdandet av ordinationsändringar, kan problem med att snabbt få rätt medicinering uppstå hos dessa patienter. Någon särskild rekommendation om att vissa patienter inte är lämpliga för dosdispensering med ApoDos, finns inte i Läkemedelsboken [1] utan främsta skäl för användningen av systemet är att patienten inte själv kan sköta sin medicinering. Däremot anges det i Västra Götalandsregionens riktlinjer för ApoDos [2] att stabil medicinering är ett kriterium. Lokala riktlinjer för Sahlgrenska sjukhuset i Göteborg och omgivande primärvård betonar också att patienten ska ha en stabil och regelbunden medicinering och att patienter med täta medicinändringar ej ska vara överförda till ApoDos [6]. Där anges också att boendeform eller antal läkemedel inte ska styra om patienten ska få sin medicin genom dosdispensering med ApoDos eller inte.

Syftet med detta avsnitt är att göra en systematisk genomgång av den litteratur med kontrollerade studier som finns beträffande fördelar eller nackdelar med dosdispensering eller liknande system för äldre personer.

## **Systematisk litteraturgenomgång**

### **Frågeställning**

- Finns evidens för att dosdispenseringssystem/ApoDos ger en bättre läkemedelshantering i form av minskat antal medicineringsfel och en ökad följsamhet.

### **Inklusionskriterier**

Sökning har i första hand gjorts efter randomiserade kontrollerade studier som jämför dosdispensering med traditionellt system i form av medicindelning ur olika förpackningar. I andra hand har sökningen inkluderat kontrollerade studier och observationella studier. Undersökningar har omfattat både öppen och sluten vård eftersom få studier är gjorda på ett öppenvårdsmaterial. Patienterna ska vara över 65 år och ha varit inlagda på sjukhus, haft sin bostad i särskilda boenden eller varit boende i eget hem.

Som resultatmått har oftast angetts följsamhet/”compliance” eller antal fel av given ordination. Artiklar som enbart bedömt ekonomiska kriterier har som regel inte tagits med.

### **Resultat av litteratursökningen och urval av studier**

Sökning har gjorts i PubMed från 1966 till februari 2007. Detaljerad sökstrategi redovisas i Bilaga 1. Ålder över 65 år har beaktats. Sökning har också gjorts i EMBASE 1974 till februari 2007 med sökorden ”unit-dose”, ”multidose”, ”packaging”, ”elderly”, ”aged”.

Två oberoende granskare har gjort urval av artiklar från abstrakt som bedömdes relevanta för frågeställningen. Inkluderade studier har där- efter granskats med hjälp av särskilda, i förväg fastställda kriterier

avseende studiekvalitet och relevans. De har tilldelats högt, medelhögt eller lågt bevisvärde som redovisas i Tabell 3.5.1.

Utfallet av litteratursökningen var begränsat. Resultatet visar att det endast har publicerats ett mindre antal kontrollerade studier inom detta område, och särskilt från Sverige finns mycket få sådana publicerade undersökningar. Sökningarna ledde därför till ett begränsat utfall med nio träffar i PubMed. Utvidgade sökningar gav resultat i form av evidensrapporter från USA från år 2001 [3] och Danmark från år 2005 [7], varifrån ytterligare tio artiklar noterades. Totalt bedömdes 13 studier kunna ingå i granskningen. De sex studier som ej togs med redovisas sist i kapitlet (Förteckning över exkluderade artiklar).

## Beskrivning av studier och resultat

Murray och medarbetare redovisar ett amerikanskt material år 1993 [8], där följsamhet jämförts hos 31 öppenvårdspatienter behandlade med minst tre olika mediciner och en medelålder på 72 år. De delades upp i tre grupper där en fick "unit-of-use" (ApoDos-liknande) med all medicin i en förpackning två gånger per dag, en fick medicin på vanligt sätt och en grupp fick sin vanliga medicin i tvådosförfarande. Studien var öppen och pågick i sex månader. Resultatet visade att endosgruppens följsamhet var 92,6 procent och i de andra grupperna 79 och 82,6 procent ( $p = 0,017$ ). Följsamheten mättes med tableträkning, vilket ger en viss osäkerhet om intagen medicin. Det var ett stort bortfall från den ursprungligen valda gruppen på 82 individer eftersom endast 36 kunde randomiseras och 31 genomförde undersökningen. Validiteten är låg och bevisvärdet blir därför osäkert.

En studie från Nya Zeeland av Ware och medarbetare från år 1991 jämförde följsamhet till ett endossystem i form av en dosettliknande förpackning med konventionell medicinering hos 84 personer med en medelålder på 78 år [9]. Det ursprungliga urvalet var 96 personer. De randomiserades till två grupper som följdes i tre månader. Bortfallet under studien var 14 av 45 (aktiv) respektive 15 av 39 (kontroll) personer. Efter tre månader var följsamheten 48,9 procent i interventionsgruppen och 23,1 procent i kontrollgruppen. Följsamhet fastställdes

genom tableträkning och intervjuer. Studiens konstruktion var något komplicerad med inledning på sjukhus och uppföljning i hemmet med en upprepad cross-over metodik. Bevisvärdet bedöms vara lågt.

Crome och medarbetare från England jämförde år 1982 en slags kalenderförpackning, där all medicin gavs i en förpackning, med vanlig medicinering [10]. Åttiofem patienter på sjukhus deltog och 78 fullföljde med en medelålder på 79 och 80 år i de båda randomiserade grupperna. Studien varade från 1–4 veckor och var öppen. Antal fel i medicineringen jämfördes med hjälp av tableträkning. Det blev ingen skillnad mellan grupperna på 40 respektive 38 personer. Validiteten bedöms osäker och studiens bevisvärde blir lågt.

En svensk studie av Edward år 1992 jämförde om undervisning inom ADL-träningen på sjukhus kunde öka följsamheten efter utskrivning [11]. Det ursprungliga materialet på 85 personer delades i två grupper utan någon randomisering och urvalet till respektive grupp skedde efter intervju på sjukhuset. Den ena gruppen på 21 patienter fick undervisning och sjuksköterskan valde traditionell medicinering, dosett eller dosdispensering beroende på utfallet av intervjun. Den andra gruppen på 19 personer fick ingen motsvarande undervisning. Sex till åtta veckor efter utskrivning intervjuades personerna i hemmet. Följsamheten var 90 procent i gruppen med undervisning och val av medicineringssystem jämfört med 54 procent i den andra gruppen. Med det styrda urvalet blev följsamheten hög men studiens validitet är så osäker att den inte kan värderas.

Tomsen och medarbetare från Danmark undersökte år 1999 patienttillfredsställelse före och efter insättning av dosdispensering [12]. Fyrtiofem personer deltog och skulle före studien haft problem med att sköta sin medicinering. Hembesök gjordes av apotekspersonal. Av patienterna ansåg 65 procent att de blev bättre på att ta sin medicin. Den del som själv kunde klara sin medicinering ökade från 76,2 procent till 88,9 procent. Bortfall, ålder eller hur lång tid försöket pågick anges inte. Det bedöms som en kvalitetsundersökning, som ej går att värdera vetenskapligt.

Bakken och medarbetare från Norge undersökte år 2003 om flerdospackade läkemedel eller manuellt, av sjuksköterska fyllda dosetter, gav färre fel jämfört med läkarens förskrivning enligt medicinlista [13]. Tre distrikt jämfördes med 20 patienter i interventionsgruppen och 17 respektive 18 i kontrollgruppernas distrikt. Sextio patienter engagerades, men det blev ett bortfall i kontrollgrupperna på sju stycken. Ingen randomisering gjordes. Medelåldern var 77 år i interventionsgruppen och 79 år i kontrollgrupperna. Resultatet visade att det var 24 procent fel i interventionsgruppen och 24 respektive 40 procent fel i de båda kontrollgrupperna. Studien var liten och visade ingen signifikant skillnad mellan grupperna. Validiteten var osäker och har inget vetenskapligt bevisvärde.

Midlöv och medarbetare från Sverige studerade år 2005, hur vanligt det var med fel när patienter överfördes från sjukhus till primärvård [14]. Studien var öppen och 26 patienter med ApoDos jämfördes med nio personer med traditionell medicinering. Bland 26 patienter med ApoDos hade 18 (69 procent) minst ett medicineringsfel vid överföringen jämfört med 1 av 9 (11 procent) bland de med traditionell medicinförskrivning. Studien visade att medicineringsfel var vanligt och att mest fel förekom i ApoDos-gruppen. Undersökningen var dock liten och grupperna olika stora, varför den behöver upprepas i större skala.

McGraw och medarbetare från England jämförde år 2000, sköterskefylld medicin i dosettliknande förpackning med apoteksfylld medicin i form av ApoDos-liknande förpackning. Arton områden i den förra gruppen jämfördes med 20 områden som hade apoteksförpackade läkemedel [15]. Studien avsåg att visa hur många som använde de olika systemen men kunde inte redovisa några fördelar med de olika systemen. Tillför därför ingen information om för- eller nackdelar med ApoDos.

Means och medarbetare från USA jämförde år 1975 ett datorbaserat endosystem med ett traditionellt flerdossystem på sjukhuspatienter [16]. Det var en öppen studie och antal medicineringsfel bestämdes på två avdelningar under 60 dagar. Någon randomisering gjordes inte. Antal fel i endosgruppen var 20 av 1 243 ordinationer och i flerdosgruppen



105 av 1 248. Antal fel var således större i gruppen som fick traditionell medicineri­ng men studien har lågt bevisvärde och är svår att dra några säkra slutsatser från.

Taxis och medarbetare från England år 1999, gjorde en undersökning där en engelsk grupp jämfördes med en tysk [17]. Det var en tvärsnittsstudie där den engelska gruppen var ett sjukhus med 850 vårdplatser, som fick traditionell medicineri­ng. Jämförelse gjordes med ett tyskt sjukhus med 600 vårdplatser som fick endosystem och ett tyskt sjukhus med 880 vårdplatser som fick traditionell medicineri­ng. Studien pågick i tre månader. Deltagande patienters ålder framgår ej. Resultatet redovisades i procent fel och visade att den engelska gruppen med traditionell medicineri­ng hade 8 procent fel, den tyska med samma typ av medicineri­ng 5,1 procent fel och den tyska endosgruppen 2,4 procent fel. Alla grupperna hade ett antal fel men de var ej riktigt jämförbara, eftersom det var olika patientomsättning, olika utbildning hos personalen och andra skillnader. Studien har lågt bevisvärde, några säkra slutsatser är därför svårt att dra från denna studie.

I en amerikansk studie från 1970 jämfördes medicineringsfel på fyra sjukhus, med 300–400 vårdplatser var, med traditionell medicineri­ng på ett sjukhus med 365 vårdplatser och endosystem [18]. Studien pågick två veckor på sjukhuset med endos och flera månader på de övriga för att uppnå statistiskt jämförbara material. Sjukhusen med traditionell medicineri­ng hade medicineringsfel på 8,3–20,6 procent medan sjukhuset med endosystem hade 3,5 procent fel. Studi­ens värde begränsas av att enheterna inte var riktigt jämförbara. Procedurer för att samla in material fick varieras på olika enheter för att anpassas till den verklighet som rådde. Lågt bevisvärde.

Schnell och medarbetare från Kanada år 1976, undersökte medicineringsfel före och efter införande av endosystem på en avdelning på vardera fyra sjukhus med totalt 83, 183, 298 och 592 vårdplatser [19]. Patienternas ålder eller sjukdomar framgår inte. Resultatet visar att medicineringsfel minskade från 10,3 till 5,9 procent. På varje sjukhus var förändringen 8,9–14,6 procent, 14,5–12,9 procent, 7,7–2,0 procent

respektive 9,6–3,7 procent, vilket innebar att endast två av fyra sjukhus visade en tydlig minskning av antal fel. Resultatet blir något svårtolkat i och med att många fakta saknas. Lågt bevisvärde.

Dean och medarbetare från England gjorde en tvärsnittsstudie år 1995 och jämförde medicineringsfel under 1–2 månader på ett engelskt sjukhus med traditionell medicindelning med ett amerikanskt sjukhus med endosystem [20]. Det engelska sjukhuset hade 147 vårdplatser och det amerikanska 75 vårdplatser. Patienternas ålder anges inte men det var två internmedicinska, två allmänkirurgiska och två geriatriska avdelningar som deltog. Resultatet visade att det var 6,9 procent fel i det amerikanska endosystemet men bara 3,0 procent fel i det engelska med traditionell medicindelning. Den amerikanska felprocenten låg inom tidigare rapporterat intervall för fel i USA liksom det engelska som tidigare rapporterats vara 3,5 procent. Någon enkel förklaring till att endosmodellen hade fler fel framförs inte men skillnaden i sjukvårdssystem med olika inarbetade rutiner kan vara en faktor. En korrekt jämförelse är förstås svår att göra med denna typ av studie. Lågt bevisvärde.

## Diskussion

Dosdispensering i form av ApoDos-systemet eller liknande modeller har använts många år inte bara i Sverige utan också i andra länder. Det är enbart godkänt för ren distribution av läkemedel (Datainspektionen). Det är påfallande, att trots den utbredda användningen så har det egentligen inte utförts några välgjorda randomiserade studier som styrker att följsamhet och säkerhet i medicinering för äldre blir klart bättre med detta system jämfört med traditionell medicindelning. Det har också saknats välgjorda undersökningar om ekonomiska utfall av olika system för dosdispensering. På 1970- och 1980-talet genomfördes i USA en del studier av deras endosystem ur ekonomisk synvinkel, vilka är svåra att jämföra med det nutida svenska ApoDos-systemet.

Motsvarande system har använts i USA särskilt på sjukhus sedan 1960-talet i form av ”Unit-Dose Drug Distribution Systems”. Det är nu standard på de flesta sjukhus i USA. Murray kommenterar i en översikt från år 2001 att de studier som är genomförda innehåller avsevärda

metodologiska problem [3]. De visar på något olika resultat men man anger totalt en övertikt för minskning av antal fel vid dosdispensering. Vissa undersökningar anger dock istället fördelar med traditionell medicindelning. Studierna har inte bara jämfört amerikanska förhållanden utan även undersökt skillnader mellan amerikanska och europeiska sjukhus. Författarna konkluderar att några välgjorda undersökningar knappast kommer att kunna göras, eftersom systemet numera är så spritt i USA.

En sammanfattande rapport från Danmarks Farmaceutiske Universitet redovisar år 2005 en litteraturstudie om danska och internationella erfarenheter om maskinell dosdispensering [21]. De finner 51 relevanta studier, varav endast 10 var kontrollerade och av varierande kvalitet medan majoriteten var deskriptiva. De sammanfattar att användningen av dosdispensering mer bygger på erfarenhet än på egentliga undersökningsresultat. Underlaget för systemet i Danmark bedöms som svagt och bygger på undersökningar av sporadisk karaktär.

Samma problem gäller för det svenska ApoDos-systemet. Det är också gradvis infört utan att föregås av några egentliga vetenskapliga undersökningar med jämförelser mot traditionell medicindelning. Befintliga studier har låga bevisvärden och de få studier som är gjorda i Sverige [14] eller Skandinavien [11–13] har också metodologiska svagheter och ger inga säkra belägg för att ApoDos-systemet på ett avgörande sätt är bättre än traditionell medicindelning. En av få svenska studier visar att ApoDos-systemet gav fler fel i medicineringen vid överföring av patienter mellan sjukhus och primärvård [14]. Studiens storlek gör dock att inga säkra slutsatser kan dras men kan generera hypoteser för utvidgade undersökningar. Flera nationella och lokala riktlinjer betonar att systemet ska användas vid en stabil medicinering. Hos dessa patienter bör dock läkemedelsbehandlingen kontinuerligt utvärderas och omprövas. Trots att många patienter, på särskilda boenden eller inskrivna i hemsjukvården, lider av många olika sjukdomar och därför sällan har en långvarig och stabil medicinering, är det ändå så att en stor del av dessa patienter får sina mediciner genom dosdispensering med det i Sverige förekommande ApoDos-systemet.

Det existerar således både traditionell medicinförskrivning med recept och dosdispensering med ApoDos i Sverige för läkemedelsdelning till äldre. Några avgörande jämförande vetenskapliga studier som redovisar klara fördelar gällande minskning av t ex fel vid medicinering eller påverkan av säkerheten för en modell finns i dagsläget inte. De befintliga utländska studierna är dessutom genomförda för många år sedan med modeller som inte är jämförbara med äldres situation i dagens Sverige. Det kunde därför vara av värde att genomföra kontrollerade jämförande studier mellan de system som används i Sverige. Dessa undersökningar kunde göras med individer på olika särskilda boenden eller mellan avdelningar på sådana.



**Tabell 3.5.1** Randomiserade kontrollerade studier, kontrollerade och observationella studier av dosdispensering.

Första författare År, referens Land	Studiedesign	Patientpopulation	Intervention (I) Kontroll (K)	Utfallsmått	Resultat	Bortfall (%)	Bevisvärde  Kommentarer
Murray MD et al 1993 [8] USA	RCT Följsamhet till ordination hos äldre öppenvårdspatienter. Jämförelse mellan dosering två gånger per dag och endos	60 år och äldre n=31 I1: 72 år, 9 kvinnor/3 män I2: 73 år, 8 kvinnor/2 män I3: 73 år, 6 kvinnor/3 män	I1: Kontroll I2: Tvådos/dag I3: Endosförpackning, 2 gånger per dag	6 månader Följsamhet med tablett- räkning	Medelprocent följsamhet över tid: I1: 79,0% I2: 82,6% I3: 92,6%. I3 signifikant större följsamhet	51/82 (62%)	Osäker validitet. Kan ej värderas
Ware GJ et al 1991 [9] Nya Zeeland	RCT (se kommentar) Endosystemförpack- ning jämfört med kon- ventionell medicinering	I: 78,8 år, n=45 K: 78,2 år, n=39 61 kvinnor/23 män	Webster-pack (dosett) eller inte	Följsamhet till Webster-pack 3 månader efter utskrivning. Tabletträkning Intervju Alla mediciner	Signifikant bättre följsamhet med dosett vid själv- medicinering I: 22/39 K: 9/26 Bortfall inräknat	I: 14/45 K: 15/39	Lågt  Intervention randomi- serad till avdelning samt upprepade cross-over. Extern och intern vali- ditet kan inte värderas. Sannolikt för låg power. Relativt stort bortfall
Crome P et al 1982 [10] England	RCT Kalenderförpackning jämfört med konven- tionell medicinering	85 patienter randomiserades. I: 80 år, n=40 K: 79 år, n=38	C-pack-kalender eller inte	Följsamhet Procent medi- cineringsfel	Ingen skillnad, 26% medicinerings- fel i båda grupperna	7/85 ej angett grupp	Lågt  Osäker extern validi- tet, acceptabel intern validitet med svår- tolkad precision
Edward C 1992 [11] Sverige	CT Läkemedelshantering – en del av ADL- träningen	Ålder, kön ej redovisat I: n=21 K: n=19 n=85	Utbildning på sjukhus om ApoDos för inter- ventionsgruppen	Ökad trygghet för patienter. Följsamhet	I: 90% följsamhet K: 54% följsamhet	Ej redovisat	Osäker validitet. Kan ej värderas
Tomsen D et al 1999 [12] Danmark	Ingen kontrollgrupp. Dosdispenserings- försök	n=45	Dosdispensering, tillfredsställelse före och efter införande	Nöjda, följsamhet Läkarkontakter	Nöjda 72% med medicinöversikt 65% tyckte att de hade bättre följsamhet	Ej redovisat	Osäker validitet. Kan ej värderas
Bakken T et al 2003 [13] Norge	Två grupper, öppen, ej randomiserad studie	I: 77 år n=20 K: 79 år i 2 distrikt n=17+18 31 kvinnor/22 män	Flerdospackad medicin jämfört med manuell dosett	Medicineringsfel jämfört med medicinlista	Medicineringsfel: I: 24% K: 24 och 40%	K: 7/40	Osäker validitet. Kan ej värderas. Liten öppen studie

Tabellen fortsätter på nästa sida

Tabell 3.5.1 fortsättning

Första författare År, referens Land	Studiedesign	Patientpopulation	Intervention (I) Kontroll (K)	Utfallsmått	Resultat	Bortfall (%)	Bevisvärde Kommentarer
Midlöv P et al 2005 [14] Sverige	Öppen studie, två grupper. Medicineringsfel i ApoDos vid över- föring sjukhus- primärvård	85 år Sjukhus, n=35 Primärvård, n=34 Kvinnor/män 13/21 respektive 14/21	Medicineringsfel vid överföring	Antal medicinerings- fel	<i>Sjukhus/primärvård</i> 18/26 fel med ApoDos 1/9 fel utan ApoDos	0	Osäker validitet kan ej värderas. Deskriptiv beskrivning
McGraw C et al 2000 [15] England	Undersökning av förekomst av dosett administrerad av sjuksköterska och ApoDos-liknande förpackningssystem från apotek	50 områden	Kartläggning om ApoDos eller manuell laddning av medicin till äldre	Fördelning	39% (n=18) doserat i dosett av sjuksköterska 65% ApoDos (n=20) ApoDos-liknande system via apotek	2	Kartläggning av antal med manuell laddning trots rekommendation om ApoDos-liknande system. Osäker vali- ditet kan ej värderas
Means BJ et al 1975 [16] USA	Öppen studie, två grupper, ej randomiserad	Två avdelningar vardera med 30 vårdplatser. Antal ordinationer: I: 1 243 K: 1 428	Jämförelse av två system, kontroll av antal medici- neringsfel I: Datoriserat flerdosssystem K: Konventionell medicinering	Antal medicinerings- fel och typ av fel	I: 20/1 243 fel K: 105/1 428 fel	Ej redovisat	Lågt  Öppen ej randomise- rad jämförelse av två system. Sjukhuspersonal medvetna om studien
Taxis K et al 1999 [17] Storbritannien Tyskland	Tvärsnittsstudie	<u>Traditionellt system</u> I1: Sjukhus i England n=850 vårdplatser. <u>Endosystem</u> I2: Sjukhus i Tyskland n=600 vårdplatser. Traditionellt system I3: Sjukhus i Tyskland n=880 vårdplatser	Antal medicinerings- fel	3 månader, särskild granskare. Antal fel redovisas i procent	I1: England traditionellt 8% fel I2: Tyskland traditionellt 5,1% fel I3: Tyskland endos 2,4% fel	Ej redovisat	Lågt  Öppen studie. Ej helt jämförbara enheter
Hynniman CE et al 1970 [18] USA	Tvårsnittsstudie. Jämförelse mellan traditionella doseringssystem och endosystem	Fyra sjukhus. Traditionell med doseringssystem med 300–400 vårdplatser. Ett sjukhus med endosystem med 365 vårdplatser	Antal medicinerings- fel	Två veckor på sjukhus med endosystem. Jämförda sjukhus studerades längre tid tills statistiska skillnader uppstod. Fel i procent	Endosystem 3,5% fel Traditionell: 8,3%, 9,9%, 11,4%, respek- tive 20,6% fel	Ej redovisat	Lågt  Öppen studie, tvärsnitt, ej riktigt jämförbara enheter, ej studerat samtidigt

Tabellen fortsätter på nästa sida

**Tabell 3.5.1** fortsättning

Första författare År, referens Land	Studiedesign	Patientpopulation	Intervention (I) Kontroll (K)	Utfallsmått	Resultat	Bortfall (%)	Bevisvärde Kommentarer
Schnell BR 1976 [19] Kanada	Prospektiv före- efterstudie	Fyra sjukhus i Kanada. Antal vårdplatser per sjukhus: I1: n=83 I2: n=183 I3: n=298 I4: n=592	Traditionellt dose- ringssystem jämfört med endosystem. Före och efter införande	Antal medicinerings- fel före och efter. Införande (tog 1–2 år) 2 månaders studie	Antal medicinerings- fel i procent före respektive efter in- förandet av endos- system  <i>Före</i> I1: 8,9% I2: 14,5% I3: 7,7% I4: 9,6%  <i>Efter</i> I1: 14,6% I2: 12,9% I3: 2,0% I4: 3,7%	Ej redovisat	Lågt  Öppen studie. Visar minskat antal fel på två av fyra sjukhus
Dean BS et al 1995 [20] England	Tvårsnittsstudie. Jämförelse av medicineringsfel vid amerikanskt respektive engelskt sjukhus	I1: Amerikanskt sjuk- hus=75 vårdplatser. I2: Engelskt sjukhus =147 vårdplatser	Jämförelse amerikansk endosmodell=75 vård- platser och engelsk traditionell modell= 147 vårdplatser	Antal fel under 1–2 månader	Antal fel: I1: Amerikansk endosystem: 63/919=6,9%. I2: Engelsk traditionell: 84/2 756=3,0%	Ej beskrivet	Lågt  Öppen studie. Svårt jämföra olika vårdkulturer

ADL = Allmänna dagliga livsfunktioner; CT = Kontrollerad studie; I = Intervention;  
K = Kontroll; RCT = Randomiserad kontrollerad studie



## Referenser

1. Åkerlund M. ApoDos – Apotekets dos-expedierade läkemedel. Läkemedelsboken, Apoteket AB. 2007/2008;1184-88.
2. Riktlinjer för förskrivning av dos-expedition. [www.vgregion.se/lakemedel](http://www.vgregion.se/lakemedel); 2007.
3. Murray MD. Chapter 10. Unit-dose drug distribution systems. Evidence Report/Technology Assessment Number 43. Making health care safer: A critical analysis of patient safety practices. Prepared for: Agency for Healthcare Research and Quality. Prepared by: University of California at San Francisco (UCSF)–Stanford University. AHRQ Publication No 01-E058; 2001.
4. Socialstyrelsen. Uppföljning av äldres läkemedelsanvändning. 2004;1-74.
5. Riktlinjer för ApoDos i Skåne län. [www.apoteket.se](http://www.apoteket.se). Utgåva 2006-1.
6. Lokala riktlinjer för förskrivning av dosexpedition (ApoDos) inom Sahlgrenska universitetssjukhuset, primärvården Göteborg och primärvården södra Bohuslän; 2006.
7. Distribution och receptexpedition. Evidensrapport 1. Version 2.1 – 2003. Danmarks Apotekerforening, Pharmakon.
8. Murray MD, Birt JA, Manatunga AK, Darnell JC. Medication compliance in elderly outpatients using twice-daily dosing and unit-of-use packaging. *Ann Pharmacother* 1993;27:616-21.
9. Ware GJ, Holford NH, Davison JG, Harris RG. Unit dose calendar packaging and elderly patient compliance. *N Z Med J* 1991;104:495-7.
10. Crome P, Curl B, Boswell M, Corless D, Lewis RR. Assessment of a new calendar pack – the ‘C-Pak’. *Age Ageing* 1982;11:275-9.
11. Edward C. Läkemedelshandtering – en del av ADL-träningen. *Svensk Farmaceutisk Tidskrift* 1992;96:38-41.
12. Tomsen D, Søndergaard B, Damsgaard T, Herborg H. Dosisdispensering – et forsøg i Vejle Amt. Del 1. Danmark. Pharmakon; 1999.
13. Bakken T, Straand J. [Improved medicine lists with multi-dose packaging?]. *Tidsskr Nor Laegeforen* 2003;123:3595-7.
14. Midlöv P, Bergkvist A, Bondesson A, Eriksson T, Hoglund P. Medication errors when transferring elderly patients between primary health care and hospital care. *Pharm World Sci* 2005;27:116-20.
15. McGraw C, Drennan V. The use of medication compliance devices by district nursing services. *Br J Community Nurs* 2000;5:326-31.
16. Means BJ, Derewicz HJ, Lamy PP. Medication errors in a multidose and a computer-based unit dose drug distribution system. *Am J Hosp Pharm* 1975;32:186-91.
17. Taxis K, Dean B, Barber N. Hospital drug distribution systems in the UK and Germany – a study of medication errors. *Pharm World Sci* 1999;21:25-31.
18. Hynniman CE, Conrad WF, Urch WA, Rudnick BR, Parker PF. A comparison of medication errors under the University of Kentucky unit dose system and

traditional drug distribution systems in four hospitals. *Am J Hosp Pharm* 1970; 27:802-14.

19. Schnell BR. A study of unit-dose drug distribution in four Canadian hospitals. *Can J Hosp Pharm* 1976;29:85-90.

20. Dean BS, Allan EL, Barber ND, Barker KN. Comparison of medication errors in an American and a British hos-

pital. *Am J Health Syst Pharm* 1995; 52:2543-9.

21. Maskinel dosisdispensering i primærsektoren: Elementer af en medicinsk teknologivurdering. Danmarks Farmaceutiske Universitet. [http://www.apotekerforeningen.dk/pdf/dosispak/Dosisdispensering\\_rapport.pdf](http://www.apotekerforeningen.dk/pdf/dosispak/Dosisdispensering_rapport.pdf). 2005; 1-56.

## Förteckning över exkluderade artiklar

Reitberg DP, Miller RJ, Bennes JF.  
Evaluation of two concurrent drug-delivery  
systems in a skilled-nursing facility. *Am J  
Hosp Pharm* 1982;39:1316-20.

Shultz SM, White SJ, Latiolais CJ.  
Medication errors reduced by unit-  
dose. *Hospitals* 1973;47:106-12.

Edward C. Läkemedelsförsörjning  
till sjukhem. *Svensk Farmaceutisk  
Tidskrift* 1993;97:28-30.

Bögh L. Dosisdispensering på Öresunds  
Apotek. Intern evaluering og kvalitets-

styringssystem. Danmarks Apoteker-  
forenings Kursusejendom Rapport;  
sept 1996.

Larsson A, Block G, Stargård Y.  
Läkemedelskassation vid Ekerö kommuns  
särskilda boendeformer. *Läkemedelsvärlden*  
1998;102:39-40.

Munk Hansen B. Dosisdispensering –  
et försøg i Vejle Amt. Del II. Vurdering  
av de økonomiske konsekvenser for læge-  
middelbrugere, Fredericia Kommune og  
Vejle Amt. Rapport 1999, Sygesikringen  
i Vejle Amt.

## 3.6 Hälsoekonomiska aspekter

### Slutsatser

- Läkemedelsbiverkningar ger upphov till ökade sjukvårdskostnader (Evidensstyrka 1).
- Det vetenskapliga underlaget är otillräckligt för att belysa om kostnaderna för läkemedelsbiverkningar ökar med patientens ålder (motstridiga resultat).
- Det vetenskapliga underlaget är otillräckligt för att bedöma hur insatser avsedda att minska läkemedelsrelaterade problem hos äldre, påverkar sjukvårdskostnaderna.
- Det vetenskapliga underlaget är otillräckligt för att visa att patientföljksamhet till läkemedelsförskrivningar påverkar sjukvårdskostnaderna (motstridiga resultat).
- Det vetenskapliga underlaget är otillräckligt för att visa att begränsad betalningsförmåga har betydelse för äldres inköp av läkemedel eller de äldres hälsa (motstridiga resultat).

## Systematisk litteraturgenomgång

### Frågeställningar

Följande frågeställningar, avgränsade till personer 65 år och äldre, utgör ekonomiska aspekter på läkemedelsanvändning, vilka analyseras i denna litteraturgranskning.

### Läkemedelsuppföljning

- Kan insatser som syftar till ökad information om läkemedel eller uppföljning av läkemedelsanvändningen reducera sjukvårdskostnader eller andra kostnader?

## **Biverkningar**

- Om biverkningar av läkemedel förekommer, hur påverkar biverkningar de sammanlagda sjukvårdskostnaderna?
- Medför ökad ålder ökade kostnader för läkemedelsbiverkningar?

## **Följsamhet**

- Påverkar bristande följsamhet till läkemedelsordinationen sjukvårdskostnaderna?

## **Finansiering**

- Om patienter har begränsade finansiella möjligheter att betala för läkemedel, hur påverkar begränsade ekonomiska möjligheter patienternas inköp av läkemedel och patienternas hälsa och indirekt sjukvårdskostnaderna?

## **Resultat av litteratursökningen och urval av studier**

Litteratursökningar i PubMed för perioden 1966 till mars 2007. Detaljerad sökstrategi och söktermer redovisas i Bilaga 1.

Vid den preliminära sökningen identifierades 833 abstrakt. Av dessa bedömdes att 670 inte var relevanta medan 163 artiklar beställdes i fulltext.

Vid genomgång av artiklarna i fulltextformat befanns 113 vara mindre relevanta för svensk sjukvård, ytterligare 30 artiklar exkluderades varvid ett vanligt skäl var bristande sårredovisning av åldersgruppen 65 år och äldre (se Förteckning över exkluderade artiklar sist i kapitlet). Slutligen kvarstod 20 studier som bedömdes vara relevanta och som inkluderades i den systematiska översikten.

Studiernas bevisvärde har bedömts enligt de principer som tillämpas i SBU:s projektgrupper för studier med ekonomisk inriktning (Faktabeskrivning 3.6.1).

### Faktaruta 3.6.1 Bedömning av hälsoekonomiska studier.

Studier med hälsoekonomiska aspekter har bedömts enligt följande principer:

#### **Empiriska studier**

- *Extern validitet, intern validitet samt precision:* Baserad på mallarna för granskning av kvalitén på kliniska studier (se Bilaga 2, [www.sbu.se/aldrelakemedel](http://www.sbu.se/aldrelakemedel))
- *Relevans för svensk sjukvård:* Baserad på ja/nej-frågor
- *Övriga aspekter på studiers kvalitet:* Baserad på Drummonds checklista.

#### **Modellstudier**

- Effektdata enligt relevanta studier
- Epidemiologiska data relevanta för svensk sjukvård
- Använda kostnadsdata relevanta för svensk sjukvård
- Omfattning av känslighetsanalys samt redovisat utfall
- Övriga aspekter på studiers kvalitet: Baserad på Drummonds checklista.

## **Beskrivning av studier och resultat**

### **Läkemedelsuppföljning (Tabell 3.6.1)**

Effekter av strukturerad läkemedelsöversyn ("medication review") utförd av en grupp specialister i samverkan studerades i en randomiserad kontrollerad studie (RCT) med sex veckors uppföljningstid [1]. Målgrupp var patienter 65 år och äldre med opåverkad kognitiv funktion. Rekryteringen till studien var besvärlig, först efter två år hade man fått 63 + 77 patienter. Resultatet redovisades per protokoll. Inga signifikanta skillnader uppnåddes för fysisk hälsa, hälsostatus eller kognitiv status, däremot för antalet använda mediciner, vilket motsvarade cirka 20 US-dollar lägre läkemedelskostnad per patient ( $p < 0,006$ ) i gruppen med läkemedelsöversyn under en period av sex veckor. Kostnaden för de medverkande specialisterna var inte inkluderad varför nettoeffekten antagligen var mycket begränsad.

Med hjälp av en RCT i primärvården i Skottland studerades effekter av medverkan av farmaceuter för att upptäcka och korrigera risker för läkemedelsrelaterade problem [2]. För patienterna i försöksgruppen utfärdades vårdplaner för läkemedelsbehandlingen vilka granskades och accepterades eller avslogs av behandlande läkare. Kontrollgruppens patienter fick också träffa en farmaceut men utan att vårdplaner föreslogs. Resultatet efter tre månader visade signifikant fler ändrade läkemedelsförskrivningar för försöksgruppen jämfört med kontrollgruppen, men detta medförde ingen signifikant skillnad mellan grupperna med avseende på livskvalitet, vårdutnyttjande eller kostnader för läkemedel.

Effekter av farmaceuters granskning av receptförskrivningar utan direkt patientkontakt ("flergångsrecept") i primärvård studerades med hjälp av en RCT [3]. Endast patienter som var 65 år och äldre var inkluderade i studien över ett år. Farmaceuter diskuterade läkemedel och olika symptom med patienterna medan eventuella behov av patientundersökning utfördes av läkare. Kontrollgruppens patienter fortsatte med normal handläggning hos primärvårdsläkare. Det primära utfallsmåttet var antalet förändringar av "flergångsrecept", vilka var signifikant fler i försöksgruppen jämfört med kontrollgruppen, dvs 2,2 jämfört med 1,9 ( $p < 0,01$ ). Av sekundära utfallsmått, kostnader för läkemedel respektive resursanvändning i sjukvården, visade läkemedelskostnaderna signifikant lägre kostnad per patient eller 4,72 brittiska pund lägre för försöksgruppen jämfört med kontrollgruppen. Farmaceutens lönekostnad var inte beaktad i kalkylen, men enligt författarnas egna uppgifter om en beräknad lönekostnad av 7 brittiska pund per inkluderad patient (20 minuter per patient) blev nettot negativt dvs ökad kostnad.

Patienter över 80 års ålder, vilka blivit akut intagna på sjukhus, ingick i en större pragmatisk RCT där försöksgruppen fick två hembesök av en farmaceut inom 2–8 veckor efter utskrivning [4]. Interventionen bestod av information om sjukdom och läkemedel, borttagande av utgångna läkemedel, information till distriktsläkare om "dosett box" behövdes (jämför "ApoDos"). Totalt medverkade 22 farmaceuter. Efter försöksperiodens 6 månader var sjukvårdskostnaden per patient högre i försöksgruppen än i kontrollgruppen, främst beroende på fler intagningar.

Den inkrementella ("marginella") kostnaden per QALY uppgick till >50 000 brittiska pund dvs högre än vad som vanligtvis accepteras vid prioriteringar i engelsk sjukvård.

I en öppen RCT över ett år prövades om "aktiv" patientanpassad information (multifaktoriell utbildningsintervention) om läkemedel via telefonuppföljning ger bättre följsamhet till förskrivna läkemedel och till föreslagen diet än traditionell information [5]. Inga signifikanta skillnader kunde uppmätas för följsamhet, återintagning, genomsnittlig vårdtid eller livskvalitet (EQ-5D). När sjukvårdskostnaderna för de sammanlagt 134 patienterna med hjärtsvikt jämfördes var kostnaden för patienterna i kontrollgruppen i genomsnitt 578 euro högre än försöksgruppens, beroende på längre (men ej signifikant längre) vårdtid.

### **Biverkningar (Tabell 3.6.2)**

Ogynnsamma effekter av läkemedel hos patienter 65 år och äldre, anslutna till Medicaid, studerades i en retrospektiv kohortstudie med matchade kontroller [6]. Kostnader för biverkningar beräknades dels totalt, dels med avseende på påverkbara biverkningar. Resultatet kontrollerades för ålder, kön, samsjuklighet, antal förskrivna läkemedel, samt pågående behandling i slutet vård. Jämfört med kontrollgruppen hade biverkningsgruppen signifikant högre sjukvårdskostnader redan några veckor före dagen då biverkningarna föranledde sjukvårdsinsatser och skillnaden ökade därefter. Omkring en fjärdedel av alla biverkningsfall ansågs vara möjliga att förhindra, och för dessa var kostnads-skillnaden ännu större, dvs 4 355 US-dollar jämfört med 1 357 US-dollar (medelvärde per patient) ( $p < 0,0001$ ). Nära två tredjedelar av kostnadsökningen bestod av kostnader för slutet vård.

I en longitudinell observationsstudie (fall-kontroll) följdes konsekutiva patienter med warfarinbehandling vid stroke på en klinik [7]. Biverkningar, framför allt blödningar i samband med användande av warfarin som profylax, studerades från ett sjukvårdsperspektiv. Kostnader avgränsades till läkemedel, övervakning samt komplikationer. Omfattande blödningar ("major bleeding") inträffade hos 2,7 procent av patienterna. Sammanlagt avled 22 patienter men ingen pga blödning. Kostnader för



blödningar efter behandling med warfarin beräknades öka totalkostnaden med cirka 40 procent. Kostnaden per undviken stroke beräknades till 5 260 brittiska pund vilket ansågs vara rimligt kostnadseffektivt.

Under ett års tid dokumenterades prospektiv förekomst av läkemedelsbiverkningar avgränsade till internmedicinsk behandling vid en universitetsklinik [8]. En grupp läkare och apotekare granskade och dokumenterade systematiskt 1 000 konsekutivt inlagda patienter. Patienter med biverkningar jämfördes med matchade kontrollpatienter utan biverkningar med motsvarande diagnos (diagnosrelaterade grupper = DRG), ålder och kön. Patienter äldre än 65 år utgjorde cirka 40 procent av samtliga. Resultatet redovisades som medelvärden med tillämpning av ersättningar som approximationer för kostnader. Av inkluderade patienter hade 23 procent kliniskt relevanta biverkningar av läkemedel varav två tredjedelar ansågs ha uppstått under vårdtiden som intagen patient. Jämfört med kontrollpatienter utan läkemedelsbiverkningar hade patienter med biverkningar 8,5 dagar längre vårdtid i genomsnitt. Av klinikens samtliga vård dagar ansågs 11 procent bero på läkemedelsbiverkningar möjliga att förebygga.

Samtliga konsekutiva intagna patienter (>24 timmarsvård) vid Royal Melbourne Hospital följdes upp under en månad för att undersöka förekomst av biverkningar av läkemedelsbehandling (exklusive avsiktliga förgiftningsfall) [9]. Två specialister, läkare och farmakolog, granskade alla journalhandlingar och intervjuade patienterna vid behov. Biverkningar definierades som definitivt möjliga att undvika, eventuellt möjliga respektive inte alls möjliga att undvika. Av 965 intagningar bedömdes 55 intagningar eller 5,7 procent vara läkemedelsframkallade varav tre definitivt bedömdes som möjliga att undvika och 33 eventuellt möjliga att undvika. Genomsnittlig vårdtid för biverkningsfallen var åtta dagar men med stor spridning (1–46 dagar), motsvarande cirka 5 500 australiska dollar. Kostnader för åldersgruppen 65 år och äldre specificerades inte separat.

Kostnader till följd av läkemedelsbiverkningar hos inlagda patienter, där biverkningar uppkommit under vård som intagen patient, jämfördes med matchade kontroller vid ett sjukhus i New Jersey [10]. Gruppen

med läkemedelsbiverkningar hade, jämfört med kontrollgruppen, signifikant fler vård dagar liksom högre behandlingskostnader. Men detta gällde inte för subgruppen av patienter äldre än 65 år. Resultat av studiens multivariatanalys visade att förekomst av läkemedelsbiverkningar, standardiserat för sjukdomens svårighetsgrad, inte ökade med ålder.

I en metaanalys med fokus på biverkningar av läkemedel inkluderades sammanlagt 64 studier [11] varav 17 avsåg personer äldre än 65 år. Biverkningar definierades enligt WHO vilket innebär att misslyckade behandlingar, överdoseringar och missbruk är uteslutna från analysen. Endast observationsstudier kunde identifieras beroende på sökning av publicerade studier från 1970–90-talet. Analys av studierna med avseende på förekomst av läkemedelsbiverkningar respektive studiestorlek visar att mindre studier har högre andel biverkningar, men också att mindre studier har högre andel äldre patienter. Subgruppsanalyser av ålder, läkemedelstyper, sjukhus typer m fl visade däremot inget samband. Möjligheter att förebygga biverkningar hade studerats i endast två små studier. Medelvärde för läkemedelsbiverkningar för äldre anges till 19,6 procent och den skattade årliga kostnaden för Nederländerna anges till intervallet 163–378 miljoner euro.

Med en prospektiv ”nested” fall–kontrollstudie analyserades den marginella resursanvändningen vid läkemedelsbiverkningar vid 11 medicin- och kirurgkliniker [12]. Med exkludering av speciella fall (”outliers”) kunde den marginella vårdtiden vid läkemedelsbiverkningar beräknas med hjälp av en multivariatanalys till 2,2 extra vård dagar respektive kostnad av 3 244 US-dollar. Ungefär 30 procent av läkemedelsbiverkningarna bedömdes vara möjliga att förebygga.

Alla konsekutiva patienter vid en internmedicinsk klinik undersöktes angående förekomst av läkemedelsbiverkningar som orsak till intagning, eller som inträffat under vårdtiden [13]. Ett läkarteam inklusive en farmakolog undersökte förekomst eller utveckling av biverkningar. Av 444 undersökta patienter hade 116 (26 procent) läkemedelsbiverkningar varav 95 redan vid intagningen. Resterande 21 patienter utvecklade biverkningar under vårdtiden på kliniken. För de senare uppgick den

skattade marginella kostnaden för läkemedelsbiverkningar till 2 721 euro. Åttio procent av biverkningarna bedömdes som möjliga att förebygga.

En prospektiv studie över 18 månader registrerade förekomst av läkemedelsbiverkningar vid ett sjukhus specialiserat på kardiologi [14]. Av 16 916 patienter i sluten vård, varav 3 750 var äldre än 70 år, registrerades 336 fall av biverkningar eller 2,2 procent. Andelen ökade med patienternas ålder. Läkemedelsbiverkningar hos äldre patienter (>70 år) uppgick till 2,9 procent och medförde i ökad omfattning förlängd vårdtid, jämfört med yngre patienter. Av samtliga fall av läkemedelsbiverkningar resulterade endast en tredjedel i högre vårdkostnader, vilka sammanföll med förlängd vårdtid. Den genomsnittliga ökade kostnaden till följd av läkemedelsbiverkningar uppgick till 4 150 euro per patient.

### **Följsamhet (Tabell 3.6.3)**

I en longitudinell (5 år) kohortstudie av personer 65 år och äldre med diabetes typ 2 och anslutna till Medicare/HMO undersöktes följsamhet till läkemedelsförskrivning och sjukvårdskostnader [15]. Kontinuerlig mätning gjordes av livskvalitet (SF-12), livsstil och vårdutnyttjande. Följsamhet definierades utifrån påfyllnad av läkemedel ("medication possession ratio"). Av ursprungligen 775 patienter kunde fullständiga uppgifter för första året erhållas för 667 patienter, men efter fem år för endast 171 patienter. För de patienter som kunde följas i fem år uppgick genomsnittlig följsamhet till mellan 71 och 78 procent över tid. Studien visade att högre följsamhet var den starkaste prediktorn för lägre sjukvårdskostnader. Med en ökad följsamhet av 10 procent följde 8,6 procent lägre sjukvårdskostnader ( $p < 0,001$ ). Störst skillnad förelåg mellan patienter med följsamhet som bedömdes ligga under 50 procent jämfört med patienter med mer än 90 procent följsamhet. Motsvarande kostnadskvoter för sjukvårdskostnader låg på ungefär 3 till 1 (3:1).

I en prospektiv registerstudie anslutna till "Veterans' hospitals" studerades effekter av följsamhet till läkemedelsförskrivning under 12 månader på livskvalitet, resursförbrukning och sjukvårdskostnader [16]. Inkluderade patienter definierades ha hög risk för läkemedelsbiverkningar vid förekomst av mer än 5 läkemedel, fler än 12 doser per dag, mer än 3 samtidiga sjukdomar och mer än 4 ändrade förskrivningar under de

senaste 12 månaderna samt tidigare svårigheter med följsamhet. Följsamhet definierades med utgångspunkt från ett system för automatisk påfyllning av läkemedel varvid god följsamhet definierades motsvara mer än 80 procent följsamhet till ordinerad läkemedelsförskrivning. Studien visade att följsamhet var lägst bland yngre personer med färre sjukdomstillstånd och färre läkemedel. Följsamhet var i denna studie ingen prediktor för höga sjukvårdskostnader, det fanns heller inget samband mellan följsamhet och intagning på sjukhus eller med mortalitet.

### **Finansiering (Tabell 3.6.4)**

I en enkätstudie riktad till cirka 4 000 amerikaner ställdes frågor angående handlingsalternativ för att kunna köpa läkemedel [17]. Finansiering av läkemedelsinköp vid prishöjningar med hjälp av något av alternativen minskad konsumtion av andra varor, ökad skuldsättning, respektive reducerad läkemedelsanvändning, förekom i lägre omfattning bland personer som var 65 år och äldre än bland yngre (26 jämfört med 38 procent), och justerad oddskvot för dessa alternativ var lägre (OR 0,29 till 0,33) för äldre än för yngre personer som medverkade i enkäten. Av de 26 procent av intervjuade personer 65 år och äldre som valde några av de tre alternativen för finansiering av läkemedel var det vanligast att prioritera läkemedel framför annan konsumtion.

Effekter av ändrade regler för högkostnadsskydd på förbrukningen av läkemedel bland personer 65 år och äldre studerades med hjälp av tids-serier [18]. Egenavgiften ändrades 1996 från en debitering av 2 kanadensiska dollar per recept till en årlig avgift (medfinansiering) mellan 200 och 925 kanadensiska dollar beroende på inkomst. Med tillgång till uppgifter från en försäkringsdatabas för Quebec gjordes slumpmässiga urval av individer för att studera läkemedelsförbrukning före respektive efter genomförd reform av högkostnadsskyddet. Läkemedelsförbrukning vid sjukhus och sjukhem var exkluderade. Endast läkemedelsgrupperna blodtryckssänkande, nitrater, antikoagulantia samt bensodiazepiner ingick i analysen. Resultatet av analysen visade ingen signifikant förändring av läkemedelsförbrukningen efter jämfört med före reformen. Databasen möjliggjorde ingen kontroll av ändrad konsumtion till läkemedel med lägre priser, eller av förändringar i förskrivningsmönster.

Samma databas för Quebec som användes av Blais och medarbetare [18] men med uppföljning under 17 månader, även som förekomst av besök på akutmottagning respektive negativa händelser ("adverse events"), undersöktes av Tamblyn och medarbetare [19]. En uppdelning gjordes här i väsentliga ("essential") respektive mindre väsentliga ("less essential") läkemedel. För gruppen äldre (medelvärde för ålder 73 år) visas, att jämfört med en stadigt ökande användning av väsentliga läkemedel per dag enligt en extrapolering av tidsseriedata, planar kurvan för läkemedel per dag ut till en oförändrad nivå jämfört med läget 3 månader före reformens genomförande (månaderna närmast före inträffade en tydlig hamstring av läkemedel). Negativa händelser – definierade som akut intagning på sjukhus, intagning i långvård, samt död – som kunde kopplas till minskad förbrukning av väsentliga läkemedel ökade från 2 till 3,9 procent. Att inkludera intagning i långvård som en del av negativa händelser kan ifrågasättas, då intagning i långvård kan vara en funktion av tillgänglig kapacitet. Ökningen av besök på akutmottagning som en funktion av minskad förbrukning av väsentliga läkemedel beräknades motsvara 1,1 procent. Den något minskade förbrukningen av väsentliga läkemedel – minskad jämfört med förväntad enligt extrapolering – har enligt författarna inte medfört försämrat hälsotillstånd bland de äldre.

## Diskussion

Bedömningen av studierna enligt SBU:s principer, inklusive bedömningar av studiernas relevans för svensk sjukvård, resulterade i att 20 studier slutligen inkluderades. Det innebär att det blev ett fåtal studier per frågeställning vilket påverkar förutsättningarna att finna vetenskapligt stöd för att besvara ställda frågor.

### *Läkemedelsuppföljning*

Ekonomiska aspekter på läkemedelsförskrivning analyseras i ett flertal RCT. Tre studier från England har insatser av farmaceut som intervention, varav en studie bedömts ha högt bevisvärde [4], en med medelhögt bevisvärde [2] och en med lågt bevisvärde [3]. Övriga studier bedömdes

ha lågt bevisvärde [1,5] och kommer därmed inte med i diskussionen om evidensgradering. De två engelska studierna av medelhögt och högt bevisvärde är avgränsade till ett sjukvårdsperspektiv vad avser kostnader. Studierna anger att antalet farmaceutiska händelser – ändringar av förskrivningar – ökade signifikant för försöksgruppen. Krska anger att detta inte hade någon signifikant effekt på vare sig patienternas livskvalitet, vårdutnyttjande eller läkemedelskostnader. Zermansky och medarbetare anger däremot att sjukvårdskostnaderna reducerades med 4,72 brittiska pund per patient. Kostnaden för apotekares medverkan har däremot inte beaktats i två av studierna [2,3]. Om lönekostnaden för apotekare inkluderas i Zermansky och medarbetares studie kommer troligen ingen kostnadsreducering att uppnås.

Slutsatsen blir att läkemedelsuppföljning av farmaceut kan leda till fler farmaceutiska händelser, men att det saknas vetenskapligt stöd för att detta har effekt på sjukvårdskonsumtion eller läkemedelskostnader. Det saknas också vetenskapligt stöd för att läkemedelsinformation ger ökad livskvalitet för patienterna.

### ***Biverkningar***

En summering av inkluderade studier visar att förekomst av biverkningar av läkemedel varierar mellan inga alls [10] och 5,7 procent [9] av patienterna, medan flera studier anger resultat däremellan [7,13,14]. Däremot visar en metaanalys [11] inget samband mellan ålder och läkemedelsbiverkningar. Detta bekräftas också i en multivariatanalys [10].

Av dem som får biverkningar av läkemedel anses mellan 15 procent och 80 procent vara möjliga att påverka [8,13].

Trots olika inkluderade patientgrupper är det rimligt att hävda att det finns starkt vetenskapligt stöd (Evidensstyrka 1) för att biverkningar av läkemedel förorsakar ökade kostnader i sjukvården. Däremot ger studierna motstridiga bevis för ett positivt samband mellan ålder och kostnader för biverkningar.

## ***Följsamhet***

För ekonomiska konsekvenser av följsamhet till läkemedelsförskrivning föreligger motstridiga bevis i form av två inkluderade studier, den ena en longitudinell observationsstudie [15], den andra en prospektiv studie [16]. Båda studierna är genomförda i USA och båda har bedömts motsvara medelhögt bevisvärde. Balkrishnan och medarbetares studie inkluderade enbart patienter med diabetes typ 2, Billups och medarbetare enbart riskpatienter med avseende på läkemedelsförbrukning. Medan Balkrishnan och medarbetare kan visa på ett tydligt samband mellan följsamhet till diabetesläkemedel och sjukvårdskostnader – vid ökad följsamhet med 10 procent reducerades sjukvårdskostnaderna med 8,6 procent – anger Billups och medarbetare att följsamhet till läkemedelsförskrivning inte är någon prediktor för vare sig sjukvårdskostnader, livskvalitet eller mortalitet.

En systematisk granskning av modellstudier [20] visar att sjukvårdskostnaderna både kan öka och minska med lägre följsamhet till förskrivningar.

Slutsatsen blir därmed att det för närvarande pga motstridiga resultat samt få studier saknas vetenskapligt stöd för att följsamhet till läkemedelsförskrivning påverkar sjukvårdskostnaderna.

## ***Finansiering***

Inkluderade empiriska studier med samma databas som underlag men med olika uppföljningstid visar delvis motstridiga resultat av förändrad läkemedelskonsumtion efter ökning av priserna på läkemedel [18,19]. En enkätstudie [17] visar att äldre personer (>65 år) vid behov av prioritering väljer läkemedel framför annan konsumtion. Relevansen av dessa studier från USA och Kanada för svensk sjukvård kan ifrågasättas.

Slutsatsen är att det vetenskapliga underlaget är otillräckligt för att visa att äldre har svårt att finansiera läkemedelsinköp, eller att detta skulle påverka äldres hälsa.





**Tabell 3.6.1** Hälsoekonomiska studier för insatser avsedda att minska läkemedelsrelaterade problem.

Första författare År, referens Land	Studietyp Antal patienter/ Bortfall	Interventioner	Inklusion/ Exklusion	Utfallsmått	Resultat	Bevisvärde  Kommentarer
Williams ME et al 2004 [1] USA	RCT 63 + 77 patienter. Bortfall: n=6 + 1 Medicinklinik på North Carolina universitetssjukhus + privatläkare Utfall "per protokoll" juni 1993–september 1995	Fem specialistteam. Översyn av läke- medelsanvändning (recept + övriga)	65 år och äldre, ingen kognitiv nedsatt funktion, ≥5 läkemedel	Fysisk respektive kognitiv funktion. Livskvalitet Förskrivningar Läkemedelskostnader	Ej visad skillnad i fysisk funktion, kognitiv funktion eller livskvalitet. Färre antal mediciner och lägre läkemedelskostnader för 6 veckor: –20,15 US\$ (p<0,006)	Lågt  Oklart angivet rando- miseringsförfarande. Kostnaden för specia- listteam ej inkluderad
Kraska J et al 2001 [2] England	RCT 381 patienter varav 168 + 164 medver- kade i 3 månader. Bortfall: n=25 + 24	Farmaceut bedömde farmaceutiska risker, utfärdade behandlings- plan, för accepterande/ förkastande av behand- lande läkare	65 år och äldre ≥4 läkemedel ≥2 kroniska sjukdomar	Läkemedelsrelaterade händelser. Livskvalitet Läkemedelskostnader Vårdutnyttjande	Identifierade läkemedels- relaterade händelser fler i försöksgruppen (p<0,001). För övriga utfall: ingen signifikant skillnad. Ingen skillnad i kostnader	Medelhögt  Kostnader för apotekare ej inkluderad
Zermansky AG et al 2001 [3] England	RCT 1 188 personer 65 år och äldre. Bortfall: n= 57 Primärvårds- enheter i Leeds. Studien pågick under 1 år	I: Farmaceut granskade receptförskrivningar och diskuterade med patienten. K: Vanlig handläggning i primärvård	Patienter i primärvård. Ej patienter på sjukhem eller ålderdomshem	Ändringar av fler- gångsrecept. Läkemedelskostnader Sjukvårdskonsumtion	Förändringar av antalet flergångsrecept + 0,3 (p<0,01) i försöksgruppen. Lägre kostnad per patient och 28 dagars behandling i interventionsgruppen jämfört med kontroll (–4,72 £ lägre per patient)	Lågt  Många patienter men avgränsad till fyra primärvårds- enheter i Leeds- området. Farmaceut- lön ej inkluderad i kostnadskalkylen
Pacini M et al 2007 [4] England	RCT Ekonomiska data tillagda n = 415 + 4 141, Bortfall: n=57 Studien pågick i 6 månader	I: Farmaceut på hem- besök efter utskrivning. Information om sjuk- dom och läkemedel. K: Sedvanlig hand- läggning	Över 80 års ålder, 2 eller fler läke- medel, under utskrivning från sjukhus, eget boende	Sjukvårdskostnader Livskvalitet, QALY	Sjukvårdskostnaderna I: 957 £ K: 721 £ Dvs interventionsgruppen hade högre kostnad. Kostnad per ICER 54 454 £ per QALY. QALY – 0,049 vs 0,059	Högt  Stor studie, väl genom- förd ekonomisk analys

Tabellen fortsätter på nästa sida

**Tabell 3.6.1** fortsättning

<b>Första författare År, referens Land</b>	<b>Studietyp Antal patienter/ Bortfall</b>	<b>Interventioner</b>	<b>Inklusion/ Exklusion</b>	<b>Utfallsmått</b>	<b>Resultat</b>	<b>Bevisvärde  Kommentarer</b>
López Cabezas C et al 2006 [5] Spanien	Öppen RCT n= 70 + 64 patienter, 55% kvinnor. Studien pågick under 12 månader	I: Farmaceut följde upp patienten per telefon efter utskrivning med information om sjuk- domen, förskrivna läke- medel och dietråd. K: Ingen uppföljning	Hjärtsvikt enligt Framinghams kriterier. Exklusion om demens, boende på ålderdomshem eller vägra att delta	Återintagning i slutet vård. Följsamhet till läke- medelsordination. Livskvalitet Kostnader	Inga signifikanta skillnader i utfallsmåtten	Lågt  Inga uppgifter om bort- fall, anges. Uppgifter ”per protokoll”-analys?

I = Intervention; K = Kontroll; QALY = Kvalitetsjusterat levnadsår; RCT = Randomiserad kontrollerad studie

**Tabell 3.6.2** Hälsoekonomiska studier över biverkningar.

Första författare År, referens Land	Studietyper Antal patienter/ Bortfall	Inklusion	Exklusion	Utfallsmått	Resultat	Bevisvärde Kommentarer
Field TS et al 2005 [6] USA	Retrospektiv 1-års kohortstudie (65 år och äldre) jämfört med kontrollpatienter utan läkemedelsbiverkan. 1 225 + 1 225 patienter anslutna till Medicaid vid ett 30-tal öppenvårdsmottagningar med många specialiteter (sammanslagt 217 läkare). Upptagningsområde: 30 000 personer 65 år och äldre	Sökt vård för läkemedelsbiverkan. Matchade kontroller	Enligt flera kriterier + granskning av kliniska farmakologer (redovisade i tidigare publicerad studie)	Vårdkostnader 6 veckor före och 6 veckor efter behandling av läkemedelsbiverkningar (fall vs kontroller)	Genomsnittlig kostnad i US\$, fall vs kontroll: 1-6 v före: 2 276 vs 1 242 16 v efter: 3 338 vs 1 000 Bedömda som möjliga att förebygga: 1-6 v före: 2 148 vs 1 250 1-6 v efter 4 355 vs 1 357  Samtliga p<0,001	Medelhögt  Begränsat till Medicaid, men väl genomtänkt design
Abdelhafiz AH et al 2003 [7] England	Observationsstudie 19 mån, konsekutiva patienter vid en stroke-enhet i England. 402 patienter	Warfarinbehandling (ingen kontrollgrupp)	Konsekutiva patienter med "nonvalvular atrial fibrillation" (NUAF) remitterade för warfarinbehandling	Kostnad per warfarinbehandlad: ej blödning, lätt blödning, omfattande blödning. Kostnad vid omfattande blödning	Kostnad per warfarinbehandling, läkemedel: Ej blödning 11,0 £ Lätt blödning 11,5 £ Omfattande blödning 299,0 £  Blödning ökade kostnader med cirka 40%	Lågt  Endast en klinik
Dormann H et al 2004 [8] Tyskland	Prospektiv observationsstudie med matchade kontrollpatienter (DRG, ålder, kön) 1 000 konsekutiva intagningsfall. 2 000 matchade kontroller	Konsekutiva vårdtillfällen vid en internmedicinsk klinik. Patienter med biverkningar jämfördes med matchade kontroller. 40% av patienterna äldre än 65 år	Vårdtillfällen vid andra kliniker	Vårdtillfällen, vård dagar	23% av patienterna hade kliniskt relevanta läkemedelsbiverkningar. 20% av alla vård dagar orsakades av läkemedelsbiverkningar, varav 2/3 under vårdtillfället på sjukhus	Högt  Värdering av kostnader motsvarande ersättningar. Endast vissa direkta kostnader i sjukvården

Tabellen fortsätter på nästa sida

**Tabell 3.6.2** fortsättning

Första författare År, referens Land	Studietyp Antal patienter/ Bortfall	Inklusion	Exklusion	Utfallsmått	Resultat	Bevisvärde  Kommentarer
Dartnell JG et al 1996 [9] Australien	Prospektiv observationsstudie, alla konsekutiva patienter under en månad. Intagningar: n=965. Journalgranskning av två experter	Samtliga konse- kutiva patienter	Suicidfall	Undvikbara fall av läkemedelsbiverkan: definitiva, möjliga, ej möjliga att undvika. Vårddagar Direkta vårdkostnader	I genomsnitt 8 vårddagar/ fall (spridning 1–46 dagar) av intagen patient med läkemedelsbiverkningar, totalt per patient ungefär 5 500 Aus \$	Lågt  Tydliga definitioner av undvikbara fall. Liten studie, ett sjukhus
Suh DC et al 2000 [10] USA	Kohort 196 patienter med läkemedelsbiverkan på ett sjukhus varav 131 jämfördes med matchade kontroller (1 338)	Retrospektiv, 5 månader	Läkemedelsbiverkan inträffad på sjukhus, ej intagna pga biverk- ningar	Vårdtid Sjukhuskostnader	<i>Vårdtid</i> Samtliga: 10,6 vs 6,8 dygn (p<0,003) ≥65 år: 11,8 vs 8,6 dygn (NS)  <i>Vårdkostnader US\$</i> Samtliga: 22 775 vs 17 292 (p<0,025) ≥65 år: 23 802 vs 18 800 (NS)	Medelhögt  Enbart sjukhusperspektiv
Bates DW et al 1997 [12] USA	Prospektiv, "nested", fall-kontroll, 4 108 inlagda patienter vid 11 medicin- och kirurgavdelningar under 6 månader. Två läkare granskade	Konsekutiva vuxna som lades in på sjukhus	Outliers exkluderade	Vårddagar, vårdkostnader	190 av 4 108 patienter fick biverkningar. Vid biverkningar ökade vårdtiden med 2,2 dagar och kostnaden med 3 244 US\$	Högt  Väl redovisad
Lagnaoui R et al 2000 [13] Frankrike	Prospektiv obser- vationsstudie utan kontroller, 4 månader, 52% kvinnor Intagningar: n=444	Konsekutiva patienter vid en internmedicinsk klinik	Nej	Vårdtid, vårdkostnader	Bland 444 patienter noterades 116 fall (26%) med misstänkta biverkningar varav 95 (5,8%) förelåg vid intagningen. Beräknad ökad kostnad för biverkningar, 2 721 euro	Lågt  Inga matchade kontroller

Tabellen fortsätter på nästa sida

**Tabell 3.6.2** fortsättning

<b>Första författare År, referens Land</b>	<b>Studietyper Antal patienter/ Bortfall</b>	<b>Inklusion</b>	<b>Exklusion</b>	<b>Utfallsmått</b>	<b>Resultat</b>	<b>Bevisvärde Kommentarer</b>
Bordet R et al 2001 [14] Frankrike	Prospektiv, longitudinell under 18 månader. Ingen kontrollgrupp, Universitetsklinik. 3 750 patienter äldre än 70 år, 66% män. System för att spåra läkemedelsbiverkningar	Konsekutiva patienter inskrivna vid kardiologisk klinik	Nej	Sjukvårdskostnader Vårdtider	Genomsnittlig kostnad för biverkningar 4 150 euro per patient. Sjukdomens svårighetsgrad och biverkningar vid njursvikt påverkade vårdtidens längd mest. Patientens ålder i mindre grad	Lågt  Inga kontroller. Kostnaderna ej åldersstandardiserade
Beijer HJ et al 2002 [11] Nederländerna	Metaanalys av observationsstudier Äldre: 17 studier med totalt 7 553 patienter varav 1 251 med misstänkta biverkningar	Enligt Medline-sökning. Huvudsakligen studier från 1970–1990	Missbruk av droger eller alkohol	Biverkningar av läkemedel	Förekomst av biverkningar av läkemedel hos äldre varierar mellan 6,6–41%; medelvärde 19,6% (95% KI ±4,6%). Skattning för Nederländerna anger årskostnad till intervallet 163–378 miljoner euro	Medelhögt  Systematisk litteratursökning med konsekvensanalys för Nederländerna

DRG = Diagnosrelaterade grupper; KI = Konfidensintervall; NS = Icke-signifikant

**Tabell 3.6.3** Hälsoekonomiska studier av följsamhet.

Första författare År, referens Land	Studietyp Antal patienter/ Bortfall	Interventioner	Inklusion/Exklusion	Utfallsmått	Resultat	Bevisvärde  Kommentarer
Balkrishnan R et al 2003 [15] USA	Longitudinell 5 år observationsstudie. Kohort 65 år och äldre med diabetes typ 2. År 1: 667 patienter (bortfall 108) År 5: 171 patienter	Medicare databaser + patientenkäter	Diabetes typ 2, 65 år och äldre, ansluten till Medicare. Följsamhet till diabetesläkemedel enligt definition (på- fyllnad av läkemedel)	Sjukvårdskostnader Resursutnyttjande	Följsamhet till diabetes- läkemedel hade störst påverkan på sjukvårds- kostnader (ökad följsam- het +10% reducerade sjukvårdskostnaderna med -8,6%)	Medelhögt  Ej visat att uttagen medicin = konsumerad. Relevans för svensk sjukvård?
Billups SJ et al 2000 [16] USA	Prospektiv registerstudie under 12 månader vid 9 VA Medical Centers. 1 054 patienter, Inget bortfall	Mätning av följsamhet (≥80%) från automatiska påfyllningsdata	Riskpatienter med avseende på följsamhet, se text	Resursutnyttjande Direkta sjukvårds- kostnader. Livskvalitet (SF-36) Mortalitet	Följsamhet ingen prediktor för sjukvårdskostnader, livskvalitet eller mortalitet	Medelhögt  Reliabilitet i mätningen av följsamhet?
Hughes DA et al 2001 [20] England	Systematisk litteraturgranskning baserad på NHS EED, 1994–2000, 22 studier, inklusive modellstudier	Frågeställning: Konsekvenser av bristande följsamhet till förskrivning med avseende på kostnadseffektivitet?	I översikten inkluderades modellstudier	Kostnadseffektivitet	Inte möjligt att jämföra studier med avseende på bristande följsamhet. Kostnaderna både ökade och minskade med lägre följsamhet	Lågt (modellstudier)  Viktig slutsats att följsamhet måste beaktas i modellstudier

NHS EED = National health service economic evaluations database; VA = Veterans affairs

**Tabell 3.6.4** Studier över betalningsförmågans betydelse för äldres läkemedelsinköp.

Första författare År, referens Land	Studietyper Antal patienter/ Bortfall	Interventioner	Inklusion/Exklusion	Utfallsmått	Resultat	Bevisvärde  Kommentarer
Heisler M et al 2005 [17] USA	Enkät till allmänheten per telefon och brev. 4 000 i enkätpanel	Handlings- strategier: (1) Skära ner på annan konsumtion (2) Skära ner på läkemedelsför- brukningen (3) Kombination av båda (1 + 2)	Telefonabonnemang eller fast bostad, äldre än 50 år	Svarsalternativ mot- svarande handlings- strategier (de 3 alternativen)	Ålder 65 år och äldre, under senaste 12 månaderna: a) Valt något av alternativen = 26% b) Bland de 26% fördelades alternativen enligt nedan: Alternativ 1: 48% Alternativ 2: 20% Alternativ 3: 32% ( $<0,001$ vs yngres val) c) Något av alternativen, AOR=0,29 till 0,33	Lågt  Relevans för svenska förhållanden kan ifråga- sättas. Stora grupper, sannolikt de mest utsatta exkluderade (ej bostad, ej telefon)
Blais L et al 2001 [18] Kanada	Retrospektiv register- studie, slumpmässiga urval, tidsserieana- lyser. Varierande mellan 24 112 till 121 298 personer per studerad läke- medelsgrupp	Läkemedels- förbrukning; för- väntad vs faktisk förbrukning efter reform	Personer 65 år och äldre, slumpmässigt urval. Anslutna till allmän försäkringkassa i Quebec	Förbrukning av blodtryckssänkande, antikoagulantia, nitrat respektive bensodia- zepiner. I andra hand – om signifikant ändrad för- brukning – effekter på mortalitet respek- tive sjukvårdskonsum- tion	Ingen signifikant förändring före jämfört med efter reform	Medelhögt  Beaktar inte byte till billigare läkemedel eller ändrat förskrivnings- mönster
Tamblyn R et al 2001 [19] Kanada	Samma grunddata som Blais 2001 [18] men annat urval, 93 950 äldre, samt uppföljning av negativa händelser	Se Blais 2001 [18], samt negativa händelser dvs akut intagning på sjukhus, intagning i lång- vård, död	Se Blais 2001 [18]	Vidare inklusion av olika sorters läke- medel jämfört med Blais 2001 [18]	Signifikant minskning med 9,4% för väsentliga läke- medel, jämfört med extra- polerad förbrukning. Allvarliga händelser: Hazard ratio 1,08 före vs 0,95 efter reform	Medelhögt  Se kommentar Blais 2001 [18]. Negativa händelser inkluderar även händelser som kan vara en funktion av vårdkapacitet (långvård)

AOR = Justerad oddskvot (adjusted odds ratio); ICER = Incremental cost effectiveness ratio

## Referenser

1. Williams ME, Pulliam CC, Hunter R, Johnson TM, Owens JE, Kincaid J, et al. The short-term effect of interdisciplinary medication review on function and cost in ambulatory elderly people. *J Am Geriatr Soc* 2004;52:93-8.
2. Krska J, Cromarty JA, Arris F, Jamieson D, Hansford D, Duffus PR, et al. Pharmacist-led medication review in patients over 65: a randomized, controlled trial in primary care. *Age Ageing* 2001;30:205-11.
3. Zermansky AG, Petty DR, Raynor DK, Freemantle N, Vail A, Lowe CJ. Randomised controlled trial of clinical medication review by a pharmacist of elderly patients receiving repeat prescriptions in general practice. *BMJ* 2001;323:1340-3.
4. Pacini M, Smith RD, Wilson EC, Holland R. Home-based medication review in older people: is it cost effective? *Pharmacoeconomics* 2007;25:171-80.
5. Lopez Cabezas C, Falces Salvador C, Cubi Quadrada D, Arnau Bartes A, Ylla Bore M, Muro Perea N, Homs Peipoch E. Randomized clinical trial of a postdischarge pharmaceutical care program vs regular follow-up in patients with heart failure. *Farm Hosp* 2006;30:328-42.
6. Field TS, Gilman BH, Subramanian S, Fuller JC, Bates DW, Gurwitz JH. The costs associated with adverse drug events among older adults in the ambulatory setting. *Med Care* 2005;43:1171-6.
7. Abdelhafiz AH, Wheeldon NM. Use of resources and cost implications of stroke prophylaxis with warfarin for patients with nonvalvular atrial fibrillation. *Am J Geriatr Pharmacother* 2003;1:53-60.
8. Dormann H, Neubert A, Criegee-Rieck M, Egger T, Radespiel-Troger M, et al. Readmissions and adverse drug reactions in internal medicine: the economic impact. *J Intern Med* 2004;255:653-63.
9. Dartnell JG, Anderson RP, Chohan V, Galbraith KJ, Lyon ME, Nestor PJ, Moulds RF. Hospitalisation for adverse events related to drug therapy: incidence, avoidability and costs. *Med J Aust* 1996;164:659-62.
10. Suh DC, Woodall BS, Shin SK, Hermes-De Santis ER. Clinical and economic impact of adverse drug reactions in hospitalized patients. *Ann Pharmacother* 2000;34:1373-9.
11. Beijer HJ, de Blaey CJ. Hospitalisations caused by adverse drug reactions (ADR): a meta-analysis of observational studies. *Pharm World Sci* 2002;24:46-54.
12. Bates DW, Spell N, Cullen DJ, Burdick E, Laird N, Petersen LA, et al. The costs of adverse drug events in hospitalized patients. Adverse Drug Events Prevention Study Group. *JAMA* 1997;277:307-11.
13. Lagnaoui R, Moore N, Fach J, Longy-Boursier M, Begaud B. Adverse drug reactions in a department of systemic diseases-oriented internal medicine: prevalence, incidence, direct costs and avoidability. *Eur J Clin Pharmacol* 2000;56:181-6.
14. Bordet R, Gautier S, Le Louet H, Dupuis B, Caron J. Analysis of the direct



- cost of adverse drug reactions in hospitalised patients. *Eur J Clin Pharmacol* 2001; 56:935-41.
15. Balkrishnan R, Rajagopalan R, Camacho FT, Huston SA, Murray FT, Anderson RT. Predictors of medication adherence and associated health care costs in an older population with type 2 diabetes mellitus: a longitudinal cohort study. *Clin Ther* 2003;25:2958-71.
16. Billups SJ, Malone DC, Carter BL. The relationship between drug therapy noncompliance and patient characteristics, health-related quality of life, and health care costs. *Pharmacotherapy* 2000;20: 941-9.
17. Heisler M, Wagner TH, Piette JD. Patient strategies to cope with high prescription medication costs: who is cutting back on necessities, increasing debt, or underusing medications? *J Behav Med* 2005;28:43-51.
18. Blais L, Boucher JM, Couture J, Rahme E, LeLorier J. Impact of a cost-sharing drug insurance plan on drug utilization among older people. *J Am Geriatr Soc* 2001;49:410-4.
19. Tamblyn R, Laprise R, Hanley JA, Abrahamowicz M, Scott S, Mayo N, et al. Adverse events associated with prescription drug cost-sharing among poor and elderly persons. *JAMA* 2001;285: 421-9.
20. Hughes DA, Bagust A, Haycox A, Walley T. The impact of non-compliance on the cost-effectiveness of pharmaceuticals: a review of the literature. *Health Econ* 2001;10:601-15.

## Förteckning över exkluderade artiklar

- Apretna E, Haramburu F, Taboulet F, Begaud B. [Medical and socio-economic impact of drug-induced adverse reactions]. *Presse Med* 2005;34:271-6.
- Bobes J, Canas F, Rejas J, Mackell J. Economic consequences of the adverse reactions related with antipsychotics: an economic model comparing tolerability of ziprasidone, olanzapine, risperidone, and haloperidol in Spain. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 2004;28:1287-97.
- Bradford WD, Chen J, Krumholz HM. Under-utilisation of beta-blockers after acute myocardial infarction. Pharmacoeconomic implications. *Pharmacoeconomics* 1999;15:257-68.
- Brand FN, Smith RT, Brand PA. Effect of economic barriers to medical care on patients' noncompliance. *Public Health Rep* 1977;92:72-8.
- Caggiano V, Weiss RV, Rickert TS, Linde-Zwirble WT. Incidence, cost, and mortality of neutropenia hospitalization associated with chemotherapy. *Cancer* 2005;103:1916-24.
- Detournay B, Fagnani F, Pouyanne P, Haramburu F, Begaud B, Welsch M, Imbs JL. [Cost of hospitalizations for adverse drug effects]. *Therapie* 2000;55:137-9.
- Erickson J. The cost of medication non-compliance. *AAPPO J* 1993;3:33-4, 38-40.
- Ferguson RP, Wetle T, Dubitzky D, Winsemius D. Relative importance to elderly patients of effectiveness, adverse effects, convenience and cost of anti-hypertensive medications. A pilot study. *Drugs Aging* 1994;4:56-62.
- Fincke BG, Miller DR, Spiro A, 3rd. The interaction of patient perception of over-medication with drug compliance and side effects. *J Gen Intern Med* 1998;13:182-5.
- Fraser GL, Stogsdill P, Dickens JD, Jr, Wennberg DE, Smith RP, Jr, Prato BS. Antibiotic optimization. An evaluation of patient safety and economic outcomes. *Arch Intern Med* 1997;157:1689-94.
- Hope C, Overhage JM, Seger A, Teal E, Mills V, Fiskio J, et al. A tiered approach is more cost effective than traditional pharmacist-based review for classifying computer-detected signals as adverse drug events. *J Biomed Inform* 2003;36:92-8.
- Hughes DA, Bagust A, Haycox A, Walley T. The impact of non-compliance on the cost-effectiveness of pharmaceuticals: a review of the literature. *Health Econ* 2001;10:601-15.
- Hurley JS, Frost EJ, Trinkaus KM, Buatti MC, Emmett KE. Relationship of compliance with hormone replacement therapy to short-term healthcare utilization in a managed care population. *Am J Manag Care* 1998;4:1691-8.
- Jampel HD, Schwartz GF, Robin AL, Abrams DA, Johnson E, Miller RB. Patient preferences for eye drop characteristics: a willingness-to-pay analysis. *Arch Ophthalmol* 2003;121:540-6.
- Liu GG, Christensen DB. The continuing challenge of inappropriate prescribing in the elderly: an update of the evidence. *J Am Pharm Assoc (Wash)* 2002;42:847-57.

- Maronde RF, Chan LS, Larsen FJ, Strandberg LR, Laventurier MF, Sullivan SR. Underutilization of antihypertensive drugs and associated hospitalization. *Med Care* 1989;27:1159-66.
- Moore N, Lecointre D, Noblet C, Mabille M. Frequency and cost of serious adverse drug reactions in a department of general medicine. *Br J Clin Pharmacol* 1998;45:301-8.
- Moore N, Verschuren X, Montout C, Callens J, Kong SX, Begaud B. Excess costs related to non-steroidal anti-inflammatory drug utilization in general practice. *Therapie* 2000;55:133-6.
- Ownby RL, Hertzog C, Crocco E, Duara R. Factors related to medication adherence in memory disorder clinic patients. *Aging Ment Health* 2006;10:378-85.
- Park HY, Schumock GT, Pickard AS, Akhras K. A structured review of the relationship between microalbuminuria and cardiovascular events in patients with diabetes mellitus and hypertension. *Pharmacotherapy* 2003;23:1611-6.
- Piette JD, Heisler M, Wagner TH. Cost-related medication underuse among chronically ill adults: the treatments people forgo, how often, and who is at risk. *Am J Public Health* 2004;94:1782-7.
- Piette JD, Heisler M, Wagner TH. Cost-related medication underuse: do patients with chronic illnesses tell their doctors? *Arch Intern Med* 2004;164:1749-55.
- Rizzo JA, Simons WR. Variations in compliance among hypertensive patients by drug class: implications for health care costs. *Clin Ther* 1997;19:1446-57; discussion 24-5.
- Smith DL. The high cost of not complying with prescription drugs. *Bus Health* 1987;4:30-6.
- Stephenson AM, Carroll NV, Holdford DA. A comparison of the costs of manufacturer unit-dose and repackaged unit-dose in seven-day dispensing systems. *Consult Pharm* 2004;19:215-21.
- Sturgess IK, McElnay JC, Hughes CM, Crealey G. Community pharmacy based provision of pharmaceutical care to older patients. *Pharm World Sci* 2003;25:218-26.
- Vakil N. Increasing compliance with long-term therapy: avoiding complications and adverse events. *Rev Gastroenterol Disord* 2005;5 Suppl 2:S12-7.
- Willich SN, Muller-Nordhorn J, Sonntag F, Voller H, Meyer-Sabellek W, Wegscheider K, et al. Economic evaluation of a compliance-enhancing intervention in patients with hypercholesterolemia: design and baseline results of the Open Label Primary Care Study: Rosuvastatin Based Compliance Initiatives To Achievements of LDL Goals (ORBITAL) study. *Am Heart J* 2004;148:1060-7.
- Zuckerman IH, Weiss SR, McNally D, Layne B, Mullins CD, Wang J. Impact of an educational intervention for secondary prevention of myocardial infarction on Medicaid drug use and cost. *Am J Manag Care* 2004;10:493-500.



## 4. Kunskapsläget och framtida forskningsbehov

---

Slutsatserna från denna rapport kan sammanfattas på följande sätt.

Åtgärder kring ordinationsföljsamhet måste vara väl anpassade till målgruppen och inriktas på flera faktorer för att få effekt. Samtidigt råder det brist på studier av god kvalitet som visar att ökad ordinationsföljsamhet leder till förbättrad hälsa och livskvalitet.

Bristande ordinationsföljsamhet kan också bero på att patienter inte tar läkemedel om de inte är direkt symtomlindrande eller där indikationen inte är klart ”livsviktig”. Med denna bakgrund bör inte åtgärder okritiskt inriktas mot att öka ordinationsföljsamheten i sig.

Förekomsten av läkemedelsrelaterade problem med biverkningar och ökad sjukvårdskonsumtion som följd är vanligt bland äldre. Detta sammanhänger delvis med den höga och under senaste åren kraftigt ökade läkemedelsanvändningen bland äldre, till följd av förbättrade behandlingsmöjligheter för stora sjukdomsgrupper. Det är därför viktigt att identifiera de åtgärder som är visat mest effektiva för att komma tillrätta med de läkemedelsrelaterade problem som är möjliga att undvika.

Rapporten visar att äldre utgör en grupp som har ökad risk att få biverkningar och att denna risk ökar när doser inte individanpassas, uppföljning och dosjusteringar saknas och när antalet läkemedel ökar. Studierna visar att dessa biverkningar förekommer inom alla vårdformer och att en stor andel kan undvikas.

Utbildning och information till läkare och vårdpersonal och kontinuerlig och upprepad uppföljning av patientens behandling kan minska förekomsten av olämpliga och riskabla läkemedel. Dock saknas det i

dagsläget vetenskapligt stöd för att visa i vilken utsträckning överlevnad, sjuklighet, livskvalitet eller sjukvårdskonsumtion påverkas av sådana insatser.

Det finns starkt stöd för att flera av de riskläkemedel som används som kvalitetsindikatorer av Socialstyrelsen (t ex NSAID, antikolinerga läkemedel, bensodiazepiner, och olämpliga läkemedelskombinationer) leder till ökad risk för biverkningar hos äldre. Alla Socialstyrelsens kvalitetsindikatorer har dock inte lika högt bevisvärde, eller är inte helt anpassade till den kliniska vardagen. Mot bakgrund av detta behöver fler kvalitetsindikatorer evidensgraderas och nya bättre anpassade kvalitetsindikatorer tas fram.

Det saknas idag vetenskapligt underlag för bedömning av om dosdispensering/ApoDos förbättrar följsamhet, ger ökad patientsäkerhet, ökar patienternas livskvalitet och hälsa eller är kostnadseffektivt. Det finns inga välgjorda undersökningar kring detta.

Mot bakgrund av den stora förekomsten av dosdispensering i Sverige fordras studier av god vetenskaplig kvalitet som klargör nyttan av dosdispensering.

Det saknas studier som visar att de metoder som presenteras i denna rapport är kostnadseffektiva eller reducerar läkemedels- och sjukvårdskostnader (läkemedelsgenomgångar och förbättrad följsamhet). Dessutom är det vetenskapliga underlaget otillräckligt för att uttala sig om huruvida patienternas betalningsförmåga är av betydelse för om de hämtar ut sina läkemedel eller inte.

Mot denna bakgrund finns det ett stort behov av hälsoekonomiska analyser av kvalitetsförbättrande åtgärder vid läkemedelsbehandling av äldre.

Den aktuella genomgången av studier av äldres läkemedelsanvändning visar att det inte finns någon enskild metod eller åtgärd som leder till förbättrad hälsa, livskvalitet eller kostnadseffektivitet.

Detta kan bero på olika faktorer:

- Läkemedelsbehandling är en process som i grunden måste baseras på kunskap om den äldre patientens reaktion på olika läkemedel och där information och delaktighet liksom dokumentation och uppföljning med utvärdering är nödvändiga förutsättningar. Insatser måste således inriktas mot alla steg i en sådan process och kan inte begränsas till en tilltro till åtgärder mot enstaka delar som exempelvis följsamhet, läkemedelsgenomgångar, eller doseringshjälpmedel.
- Ytterligare forskning behövs kring nya angreppssätt för att förbättra bl a dokumentation, information och utvärdering med t ex datoriserade beslutstöd. Fungerar inte gamla metoder måste dessa revideras och nya prövas och värderas.
- Det pågår många aktiviteter kring äldres läkemedelsanvändning. Det är viktigt att man i så stor utsträckning som möjligt använder kvalitetssäkrade och vetenskapligt utvärderade metoder i arbetet med att öka säkerheten i behandlingen.
- Samtidigt är det viktigt att påpeka att även insatser som inte är evidensbaserade utan bygger på beprövad erfarenhet ska prövas i vården. Men även här är det viktigt med kritisk granskning och uppföljning av behandlingen och av använda metoder.
- Kostnaden för äldres läkemedelsbehandling är hög och kvalitetsbrister i behandlingen ökar kostnaderna. Vi har inte råd att inte angripa detta på ett vetenskapligt sätt varför behovet av fortsatta studier är mycket angelägen.
- Vi bedömer att det finns ett stort behov av utbildning i klok läkemedelsförskrivning (i kombinationer med utbildning om den äldre patienten) både inom grundutbildning och fortbildning.
- Vårdens organisation och ansvarsfördelning bör också anpassas och klargöras och flera aktörer måste samverka runt patienten. Detta gäller också på olika nivåer i våra organisationer som exempelvis

regioner, landsting, kommuner, verksamhetsansvariga, hälso- och sjukvårdens yrkesorganisationer och företrädare för patientintressen. Dessa aktörer bör skyndsamt få ett gemensamt uppdrag att utforma en åtgärdsplan som tar ett helhetsgrepp med många samtidiga insatser på olika nivåer och stimulera utveckling och forskning på området.



## 5. Ord- och förkortningslista

---

<b>ACE-hämmare</b>	Läkemedel mot högt blodtryck
<b>Adenylcyklas</b>	Membranbundet enzym på insidan av cellen
<b>Adherence</b>	Fasthållande, trohet
<b>ADL</b>	Allmänna dagliga livsfunktioner
<b>Affinitet</b>	Den kemiska dragningskraft som vissa atomer eller molekyler utövar på varandra
<b>Antikoagulantia</b>	Läkemedel som hämmar blodets koagulering
<b>ApoE<math>\epsilon</math>4-allelen</b>	Arvsanlag
<b>ASA</b>	Acetylsalicylsyra
<b>Atrofisk gastrit</b>	Inflammation i magsäckens slemhinna
<b>Bensodiazepiner</b>	Lugnande medel och sömnmedel
<b>Compliance</b>	Följsamhet, samverkan, tillmötesgående
<b>Concordance</b>	Samstämmighet
<b>COX-2-hämmare</b>	Antiinflammatoriska läkemedel
<b>Cytokrom p450-systemet</b>	Läkemedelsmetaboliserande enzymssystem
<b>CYP3A4</b>	Enzym i cytokrom p450-systemet
<b>CYP2D6</b>	Enzym i cytokrom p450-systemet
<b>DDD</b>	Definierad daglig dos
<b>Digoxin</b>	Läkemedel mot hjärtflimmer
<b>Diuretika</b>	Urindrivande medel
<b>Dopamin</b>	Signalsubstans i centrala nervsystemet
<b>DUE</b>	Drug utilisation evaluation

<b>Duodenum</b>	Tolvfingertarm
<b>Endosystem</b>	System för dosering av läkemedel
<b>Endoskopi</b>	Metod för att undersöka magsäck eller tjocktarm
<b>EQ-5D</b>	Livskvalitetsinstrument
<b>Etanol</b>	Alkohol
<b>Exacerbation</b>	Försämring av ett sjukdomsförlopp
<b>Explicita</b>	Utryckliga
<b>Extrapyramidala symtom</b>	Rörelsestörningar som kan vara en biverkan av antipsykotiska läkemedel
<b>Farmakodynamik</b>	Läran om läkemedlens verkningar
<b>Farmakokinetik</b>	Ett läkemedels omsättning i människokroppen, hur de tas upp fördelas och utsöndras
<b>Flerdossystem</b>	System för dosering av läkemedel
<b>Generika</b>	Läkemedel med samma verksamma innehåll, men med olika namn och pris. Läkemedelsverket beslutar vilka läkemedel som är utbytbara
<b>Geriatrisk</b>	Läran om åldrandets sjukdomar
<b>Glomerulär filtration</b>	Bildningen av primärurin inne i njurarna, varigenom lågmolekylära, vattenlösliga substanser utsöndras ur kroppen
<b>GMA</b>	Geriatric medication algorithm
<b>Hematuri</b>	Förekomsten av blodkroppar i urinen
<b>Hyperlipemi</b>	Höga blodfetter
<b>Hypertoni</b>	Högt blodtryck
<b>Hypoglykemi</b>	Lågt blodsocker
<b>Homeostatiska</b>	Självreglerande system
<b>Implicita</b>	Omedvetna
<b>Inkontinens</b>	Oförmåga att kontrollera läckage

<b>In vitro</b>	Biologiska försök utanför kroppen (prov rör)
<b>In vivo</b>	I kliniska försök; i den levande organismen
<b>Kalciumantagonister</b>	Läkemedel mot högt blodtryck
<b>Katekolaminer</b>	Hormoner adrenalin, dopamin
<b>Komorbiditet</b>	En eller flera sjukdomar samtidigt förutom en primär sjukdom
<b>Kortikosteroider</b>	Steroider som utsöndras av binjurebarken – kortisol
<b>Kreatininclearance</b>	Njurfunktionstest
<b>LYHS</b>	Lag om yrkesverksamhet på hälso- och sjukvårdens område
<b>MAI</b>	Medication appropriateness index
<b>Metabolism</b>	Ämnesomsättning
<b>Metabolit</b>	Ämnesomsättningsprodukt
<b>Nefropati</b>	Njursjukdom
<b>NNT</b>	Number needed to treat. Anger antal individer som behöver behandlas för att hindra att en patient ska bli förbättrad
<b>NSAID</b>	Non-steroid antiinflammatory drugs (läkemedel med inflammationsdämpande, smärtlindrande och febernedsättande verkningar)
<b>OBRA</b>	Omnibus budget reconciliation act
<b>Opioider</b>	Morfinbesläktade smärtstillande medel
<b>OR</b>	Odds ratio, oddskvot
<b>Ortostatism</b>	Yrsel, svimningskänsla vid stående
<b>PDRM</b>	Preventable drug-related morbidity (förebyggbar läkemedelsrelaterad sjuklighet)
<b>PH-värde</b>	Mått på en lösningens surhetsgrad
<b>PMDRP</b>	Pharmacist's management of drug related problems

<b>Polyfarmaci</b>	Behandling med flera läkemedel samtidigt
<b>Pylorus</b>	Nedre magmunnen
<b>QALY</b>	Kvalitetsjusterat levnadsår
<b>RR</b>	Relativ risk
<b>SF-36</b>	Medical outcomes study short-form 36
<b>Spasmolytiska</b>	Kramplösande
<b>SSRI</b>	Serotonin uptake inhibitors (selektiva serotoninåterupptagshämmare)
<b>VA</b>	Veteran Affairs

## 6. Projektgrupp, externa granskare, bindningar och jäv

---

Medlemmarna i gruppen representerar olika infallsvinklar på kunskapsområdet och gruppen har bestått av följande personer:

### Projektgrupp

*Christer von Bahr*

Adjungerad professor, Klinisk farmakologi, VO Internmedicin, Södersjukhuset och Karolinska Institutet, Stockholm

*Robert Eggertsen*

Professor, Mölnlycke vårdcentral, Institutionen för medicin/samhällsmedicin och folkhälsa/allmänmedicin, Göteborgs Universitet

*Johan Fastbom*

Docent, Aging Research Center, Karolinska Institutet, Socialstyrelsen, Stockholm

*Michael Fored*

Med dr/Forskare, Enheten för klinisk epidemiologi, Institutionen för Medicin, Karolinska Universitetssjukhuset, Solna

*Boo Johansson*

Professor, Psykologiska Institutionen, Göteborgs Universitet, Göteborg

*Sten Landahl (Ordförande)*

Professor, Sahlgrenska Universitetssjukhuset, Göteborg

*Anders Norlund*

Universitetslektor, Hälsoekonom, SBU, Stockholm

*Åke Rundgren*

Docent, Enheten för geriatrik, Sahlgrenska Akademien, Göteborgs  
Universitet

*Ingrid Schmidt*

Farm dr, Socialstyrelsen, Stockholm

*Anneth Syversson*

Projekttassistent, SBU, Stockholm

*Juliette Säwe*

Docent, Projektledare, SBU, Stockholm

*Johanna Ulfvarson*

Klinisk lektor, med dr, legitimerad sjuksköterska, Södersjukhuset  
och Karolinska Institutet, Stockholm

## **Externa vetenskapliga granskare**

*Gunnar Akner*

Professor, Geriatrik, Örebro universitet och överläkare vid geriatriska  
kliniken vid Universitetssjukhuset i Örebro

*Martin Henriksson*

CMT Centrum för utvärdering av medicinsk teknologi, Institutionen  
för medicin och hälsa, Linköpings universitet, Linköping

*Kerstin Hulter Åsberg*

Docent, Enköpings lasarett, Medicinskt centrum, Enköping

*Patrik Midlöv*

Med dr, Vårdcentralen Tåbelund, Eslöv

*Ingalill Rahm Hallberg*

Professor, Lunds Universitet, Vårdalsinstitutet, Göteborgs Universitet

*Cecilia Stålsby Lundborg*

Professor, Institutet för folkhälsovetenskap, IHCAR Karolinska Institutet, NHV Nordic School of Public health och Apoteket AB, Stockholm

*Barbro Westerholm*

Professor, Sveriges Riksdag, Stockholm

## **Bindningar och jäv**

SBU kräver att alla som deltar i projektgrupper lämnar skriftliga deklARATIONER avseende potentiella bindningar eller jäv. Sådana intressekonflikter kan föreligga om medlem i gruppen får ekonomisk ersättning från part som kan ha intresse i de frågor gruppen studerar. Gruppens ordförande och SBU tar därefter ställning till om det finns några omständigheter som skulle kunna försvåra en objektiv värdering av kunskapsunderlaget och ger vid behov förslag till åtgärder.

*Christer von Bahr*

Ledamot i Expertgrupp för psykiatri. Läkemedelsakunniga (LÄSAK) vid Stockholms läns landsting (SLL) samt medlem i Södra Läkemedelskommittéen i SLL. Arbetat på Astra 1983–1991.

*Robert Eggertsen*

Inga uppgivna.

*Johan Fastbom*

Föreläst vid konferenser/utbildningar, bl a arrangerade av PRO Hälsoforum och SFK (Svensk förening för kognitiva sjukdomar), där läkemedelsföretag varit medarrangörer (MSD, Lundbeck, Novartis).

Har utvecklat programvaror (Monitor och miniQ) för beslutstöd för äldres läkemedelsbehandling. Delägare i företaget Quality Pharma Medtech AB som utvecklar och marknadsför programvaror.

*Michael Fored*

Deltagit i projekt vid Karolinska Institutet om läkemedels långtidseffekter och bieffekter.

*Boo Johansson*  
Inga uppgivna.

*Sten Landahl*  
Ersättare i Tandvårds- och läkemedelsförmånsverkets nämnd för läkemedelsförmåner, ordförande i Läkemedelskommittén i Västra Götaland, ordförande i regional terapigrupp för äldre och läkemedel i Västra Götaland.

*Åke Rundgren*  
Styrelsemedlem: Svensk Förening för Geriatrik och Gerontologi.  
Konsultuppdrag: Chefredaktör för Nordisk Geriatrik (ges ut av företaget Taylor and Francis).

*Ingrid Schmidt*  
FoU-handledare – FoU Sörmland.

*Johanna Ulfvarson*  
Inga uppgivna.

## **Externa Granskare**

*Gunnar Akner*  
Inga uppgivna.

*Martin Henriksson*  
Inga uppgivna.

*Kerstin Hulter Åsberg*  
Vetenskapligt råd internmedicin vid Socialstyrelsen. Ordförande för Sveriges Läkemedelskommittéer.

*Patrik Midlöv*  
Varit moderator på Allmänmedicinskt Forum. Arvoderades av Astra Zeneca.



*Ingalill Rahm Hallberg*

Inga uppgivna.

*Cecilia Stålsby Lundborg*

Karolinska Institutet NHV, Apoteket. Anslag från Vetenskapsrådet,  
Apotekets fond m m.

*Barbro Westerholm*

Inga uppgivna.



# Bilaga 1. Sökstrategier

---

**Kapitel 3.1 Mått på kvalitet i äldres läkemedelsanvändning  
– kriterier och indikatorer**

Specifika läkemedelsbiverkningar – antikolinerga läkemedel  
och kognitiv störning

**PubMed februari 2007**

Cholinergic antagonists/AE	AND	Cognitive disorders Cognitive (TW) Delirium (TW) Memory (TW)						
Anticholinergic (TW)	AND	Adverse effect* (TW) Side effect* (TW)	AND	Cognition disorders Cognitive (TW) Delirium (TW)	NOT	Comment (PT) Editorial (PT) Letter (PT) News (PT)	AND	1966–1994 (ED)

Limits: Aged (AG)

Transkriberad strategi:

("cholinergic antagonists/adverse effects"[MeSH Terms] AND ("cognition disorders"  
[MeSH Terms] OR "cognitive"[Text Word] OR "delirium"[Text Word] OR "memory"  
[Text Word])) OR ("anticholinergic"[Text Word] AND (adverse effect\*[Text Word]  
OR side effect\*[Text Word]) AND ("cognition disorders"[MeSH Terms] OR "cognitive"  
[Text Word] OR "delirium"[Text Word]) NOT ("comment"[Publication Type] OR  
"editorial"[Publication Type] OR "letter"[Publication Type] OR "news"[Publication  
Type]) AND ("1966"[EDat] : "1994"[EDat])) AND ((aged[MeSH]) )

Specifika läkemedelsbiverkningar – benzodiazepiner och fall

**PubMed februari 2007**

Benzodiazepines/AE	AND	Accidental falls						
Benzodiazepines	AND	Falls (TW) Falling (TW)	AND	1966–1989 (ED)				

Limits: Aged (AG)

Transkriberad strategi:

("benzodiazepines/adverse effects"[MeSH Terms] AND "accidental falls"[MeSH Terms])  
OR ("benzodiazepines"[MeSH Terms] AND ("falls"[Text Word] OR "falling"[Text  
Word]) AND ("1966"[EDat] : "1989"[EDat])) AND ((aged[MeSH]) )

## Specifika läkemedelsbiverkningar – NSAID och magsår

### PubMed februari 2007

---

Anti-inflammatory agents, non-seroidal/AE (MJR) Aspirin/AE (MJR)	AND	Peptic ulcer/CI (MJR) Peptic ulcer hemorrhage/CI (MJR)	AND	/EP Incidence (TW) Prevalence (TW)
---	-----	---	-----	--

---

Limits: Aged (AG), Danish, English, French, German, Norwegian, Swedish (LA)

---

#### Transkriberad strategi:

("anti inflammatory agents, non steroidal/adverse effects"[MeSH Major Topic] OR "aspirin/adverse effects"[MeSH Major Topic] AND ("peptic ulcer/chemically induced"[MeSH Major Topic] OR "peptic ulcer hemorrhage/chemically induced"[MeSH Major Topic]) AND ("epidemiology"[MeSH Subheading] OR "incidence"[Text Word] OR "prevalence"[Text Word]) AND ("danish"[Language] OR "english"[Language] OR "french"[Language] OR "german"[Language] OR "norwegian"[Language] OR "swedish"[Language]) AND ((aged[MeSH]) )

## Specifika läkemedelsbiverkningar – NSAID och hjärtsvikt

---

Anti-inflammatory agents, non-steroidal/AE Aspirin/AE	AND	Heart failure, congestive (t o m 2007) Heart failure (fr o m 2008)
--	-----	---

---

Limits: Aged (AG), Danish, English, French, German, Norwegian, Swedish (LA)

---

#### Transkriberad strategi:

T o m 2007: ("anti inflammatory agents, non steroidal/adverse effects"[MeSH Terms] OR "aspirin/adverse effects"[MeSH Terms]) AND ("danish"[Language] OR "english"[Language] OR "french"[Language] OR "german"[Language] OR "norwegian"[Language] OR "swedish"[Language]) AND "heart failure, congestive"[MeSH Terms] AND ((aged [MeSH]) )

Fr o m 2008: ("anti inflammatory agents, non steroidal/adverse effects"[MeSH Terms] OR "aspirin/adverse effects"[MeSH Terms]) AND ("danish"[Language] OR "english"[Language] OR "french"[Language] OR "german"[Language] OR "norwegian"[Language] OR "swedish"[Language]) AND "heart failure"[MeSH Terms] AND ((aged[MeSH]) )

PubMed maj 2007

Drug interactions Drug therapy, combination/AE (NoExp) Interaction* (Ti) /CT	AND	Geriatrics Aged (Ti) Elderly (Ti)	NOT	$\left\{ \begin{array}{l} \text{Middle aged} \\ \text{Adolescent} \\ \text{Child} \\ \text{Infant} \end{array} \right\}$	NOT	Aged	AND	Population (Ti) Epidemiologic studies Case control (TiAb) Cohort (TiAb) Cross sectional (TiAb) Meta analysis (PT) Multicenter study (PT) Randomized controlled trial (PT) Systematic (SB)
---	-----	---	-----	--	-----	------	-----	---

Transkriberad strategi:

(("drug interactions"[MeSH Terms] OR "Drug Therapy, Combination/adverse effects"[MeSH:noexp] OR interaction\*[Title] OR "contraindications"[MeSH Subheading]) AND ("geriatrics"[MeSH Terms] OR "aged"[Title] OR "elderly"[Title] NOT (("middle aged"[MeSH Terms] OR "adolescent"[MeSH Terms] OR "child"[MeSH Terms] OR "infant"[MeSH Terms]) NOT "aged"[MeSH Terms]))) AND ("population"[Title] OR "Epidemiologic Studies"[MeSH] OR "case control"[Title/Abstract] OR "cohort"[Title/Abstract] OR "cross sectional"[Title/Abstract] OR "meta analysis"[Publication Type] OR "multicenter study"[Publication Type] OR "randomized controlled trial"[Publication Type] OR systematic[sb])

---

**EMBASE maj 2007**

---

Drug interaction (Ti, De)									Cohort analysis (De)
Drug combination (Ti, De)			Geriatrics (Ti,De)						Case control study (De)
AND Adverse drug reaction (De)	AND		Aged (Ti)	NOT					Epidemiology (De)
Interaction* (Ti)			Elderly (Ti)						Population (Ti)
Drug contraindication (Ti,De)									Cohort (Ti)
									Case control (Ti)
									Cross sectional (Ti)
									Meta analysis (Ti, De)
									Multicenter study (Ti, De)
									Randomized controlled trial (De)
									Randomized (Ti)
									AND Controlled (Ti)
									AND Trial (Ti)
									Systematic review (De)

---

**Transkriberad strategi:**

('cohort analysis':de OR 'case control study':de OR 'epidemiology':de OR 'population':ti OR 'cohort':ti OR 'case control':ti OR 'cross sectional':ti OR 'meta analysis':ti,de OR 'multicenter study':ti,de OR 'randomized controlled trial':de OR ('randomized':ti AND 'controlled':ti AND 'trial':ti) OR 'systematic review':de) AND ('drug interaction':ti,de OR ('drug combination':ti,de AND 'adverse drug reaction':de) OR interaction\*:ti OR 'drug contraindication':ti,de) AND ('geriatrics':ti,de OR 'aged':ti OR 'elderly':ti NOT (('middle aged':de OR 'adolescent':de OR 'child':de OR 'infant':de) NOT 'aged':de))

---

**CENTRAL maj 2007**

---

Drug interactions		Geriatrics
Drug therapy, combination/AE	AND	Aged
/CT		Aged (Ti)
Interaction* (Ti)		Elderly (Ti)

---

**PubMed februari 2007**

Drug therapy/AE, UT		Quality indicators, health care	}		Aged
Drug utilization	AND	Indicator* (TW)			NOT Middle Aged
Medication errors		Criteria (TW)		AND	OR Adolescent
Prescriptions, drug	AND	Indicator* (Ti)	}		OR Child
		Criteria (Ti)			OR Infant

Limits: English, Danish, French, German, Norwegian, Swedish (LA)

Transkriberad strategi:

((("Drug Therapy/adverse effects"[MeSH] OR "Drug Therapy/utilization"[MeSH]) OR "Drug Utilization"[MeSH] OR "Medication Errors"[MeSH] OR ("Prescriptions, Drug"[MeSH] AND (indicator\*[Title] OR "criteria"[Title]))) AND ("quality indicators, health care"[MeSH Terms] OR indicator\*[Text Word] OR "criteria"[Text Word]) AND ("Aged"[MeSH] NOT ("Middle Aged"[MeSH] OR "Adolescent"[MeSH] OR "Child"[MeSH] OR "Infant"[MeSH])) AND ((English[lang] OR French[lang] OR German[lang] OR Danish[lang] OR Norwegian[lang] OR Swedish[lang])))

## Abbreviations and explanations

Söktermerna i PubMed har utgjorts av MeSH-termer (NLM:s kontrollerade nyckelord, Medical Subject Headings) om inget annat anges, och undergrupper i MeSH-hierarkin har inkluderats. \* = Wildcard indicating a variable number of characters (including none), /AE = Adverse effects (MeSH Subheading); /CI = Chemically induced (MeSH Subheading); /CT = Contraindications (MeSH Subheading); /EP = Epidemiology (MeSH Subheading); /UT = Utilization (MeSH Subheading); AG = Age; De = Descriptor (motsvarar MeSH i bl a databasen EMBASE); ED = Entrez date; LA = Language; MJR = MeSH Major Topic; NoExp = MeSH No Explode; PT = Publication type; SB = Subset; Ti = Title; TiAb = Title/Abstract; TW = Text word



## Kapitel 3.2 Riskfaktorer associerade med biverkningar och ogynnsamma effekter

### Läkemedelsbiverkningar

---

#### PubMed februari 2007

Drug therapy/AE (NoExp)

Drug therapy, combination/AE (NoExp)

Medication errors/AE

Prescription, drug/AE

Self administration/AE

Self medication/AE

Pharmaceutical preparations/AE (NoExp)

Drug combinations/AE

Drugs, non-prescription/AE

Case reports (PT)

Comment (PT)

Editorial (PT)

Letter (PT)

News (PT)

NOT

AND

Aged

NOT Middle Aged

OR Adolescent

OR Child

OR Infant

---

Limits: English (LA)

Transkriberad strategi:

("Drug Therapy/adverse effects"[MeSH:NoExp] OR "Drug Therapy, Combination/adverse effects"[MeSH:NoExp] OR "Medication Errors/adverse effects"[MeSH] OR "Prescriptions, Drug/adverse effects"[MeSH] OR "Self Administration/adverse effects"[MeSH] OR "Self Medication/adverse effects"[MeSH] OR "Pharmaceutical Preparations/adverse effects"[MeSH:NoExp] OR "Drug Combinations/adverse effects"[MeSH] OR "Drugs, Non-Prescription/adverse effects"[MeSH]) NOT ("case reports"[Publication Type] OR "comment"[Publication Type] OR "editorial"[Publication Type] OR "letter"[Publication Type] OR "news"[Publication Type]) AND ("Aged"[MeSH] NOT ("Middle Aged"[MeSH] OR "Adolescent"[MeSH] OR "Child"[MeSH] OR "Infant"[MeSH])) AND ((English[lang]))

## Abbreviations and explanations

Söktermerna i PubMed har utgjorts av MeSH-termer (NLM:s kontrollerade nyckelord, Medical Subject Headings) om inget annat anges, och undergrupper i MeSH-hierarkin har inkluderats. /AE = Adverse effects (MeSH Subheading), LA = Language, NoExp = MeSH No Explode, PT = Publication type

**Kapitel 3.3 Studier som undersöker metoder som syftar till att förbättra följsamhet till ordinerad läkemedelsbehandling**

*Patient compliance*

---

**PubMed November 2007**

Patient compliance	AND	Drug therapy /DT	AND	Patient education as topic Education, pharmacy /ED Intervention studies Intervention* (TW)	AND	Aged NOT Middle Aged OR Adolescent OR Child OR Infant
--------------------	-----	------------------	-----	---	-----	---

Limit: English (LA)

---

Transkriberad strategi:

"patient compliance"[MeSH Terms] AND ("drug therapy"[MeSH Terms] OR "drug therapy"[MeSH Subheading]) AND ("patient education as topic"[MeSH Terms] OR "education, pharmacy"[MeSH Terms] OR "education"[MeSH Subheading] OR "intervention studies"[MeSH Terms] OR intervention\*[Text Word]) AND ("Aged"[MeSH] NOT ("Middle Aged"[MeSH] OR "Adolescent"[MeSH] OR "Child"[MeSH] OR "Infant"[MeSH])) AND ((English[lang]))

---

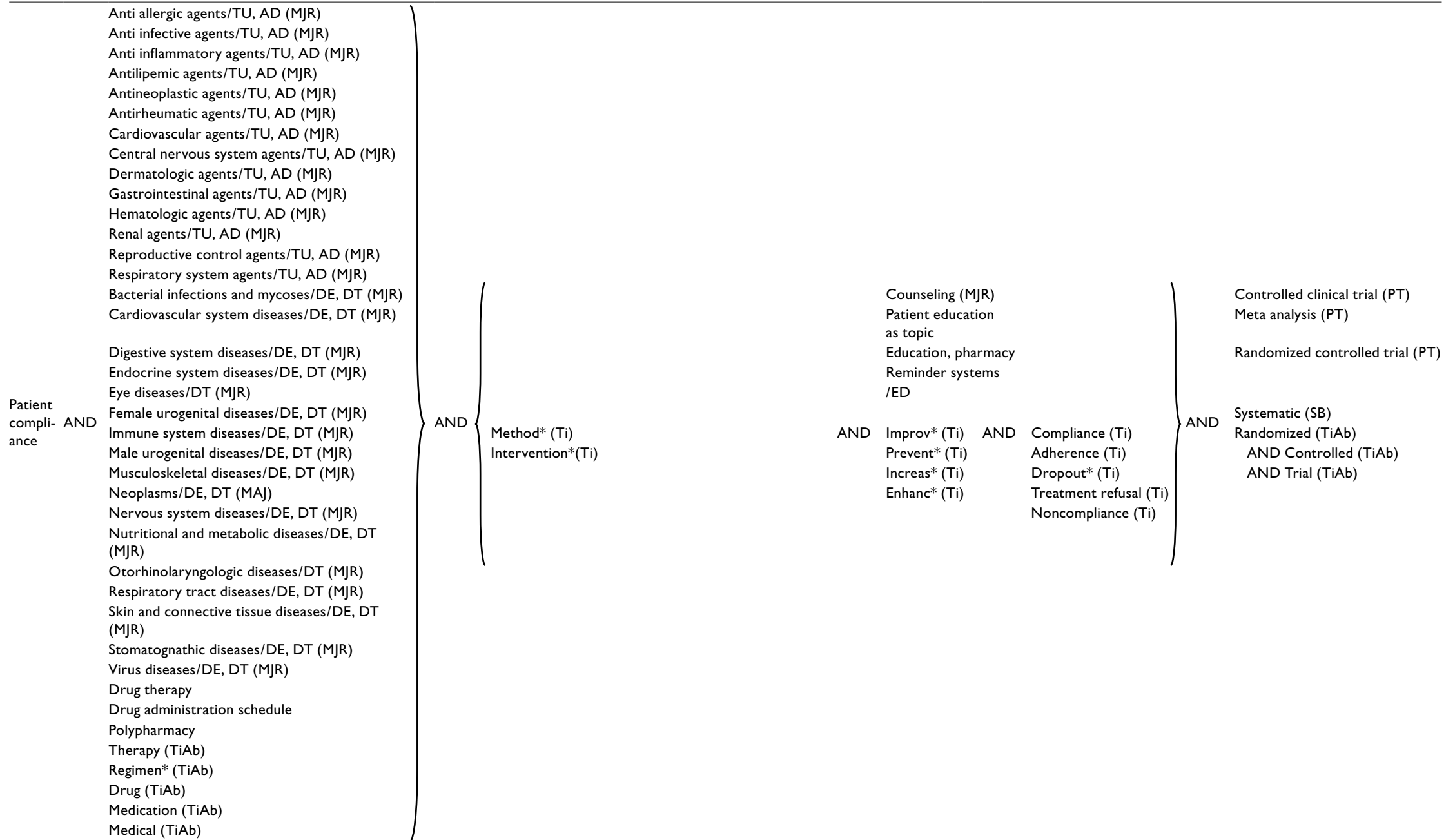
**PubMed November 2007**

Patient compliance				Systematic review (TW)
Compliance (TW)				Review (PT)
Concordance (TW)	AND	Drug therapy	AND	AND PubMed
Adherence (TW)				OR Databases as topic OR Medline

---

Transkriberad strategi:

("patient compliance"[MeSH Terms] OR "compliance"[Text Word] OR "concordance"[Text Word] OR "adherence"[Text Word]) AND "drug therapy"[MeSH Terms] AND ("systematic review"[Text Word] OR ("review"[Publication Type] AND ("pubmed"[MeSH Terms] OR "databases as topic"[MeSH Terms] OR "medline"[MeSH Terms])))



Limits: Aged (AG), Danish, English, Norwegian, Swedish (LA)

Transkriberad strategi:

((("patient compliance"[MeSH Terms]) AND (("anti allergic agents/therapeutic use"[MeSH Major Topic] OR "anti infective agents/therapeutic use"[MeSH Major Topic] OR "anti inflammatory agents/therapeutic use"[MeSH Major Topic] OR "antilipemic agents/therapeutic use"[MeSH Major Topic] OR "antineoplastic agents/therapeutic use"[MeSH Major Topic] OR "antirheumatic agents/therapeutic use"[MeSH Major Topic] OR "cardiovascular agents/therapeutic use"[MeSH Major Topic] OR "central nervous system agents/therapeutic use"[MeSH Major Topic] OR "dermatologic agents/therapeutic use"[MeSH Major Topic] OR "gastrointestinal agents/therapeutic use"[MeSH Major Topic] OR "hematologic agents/therapeutic use"[MeSH Major Topic] OR "renal agents/therapeutic use"[MeSH Major Topic] OR "reproductive control agents/therapeutic use"[MeSH Major Topic] OR "respiratory system agents/therapeutic use"[MeSH Major Topic]) OR ("anti allergic agents/administration and dosage"[MeSH Major Topic] OR "anti infective agents/administration and dosage"[MeSH Major Topic] OR "anti inflammatory agents/administration and dosage"[MeSH Major Topic] OR "antilipemic agents/administration and dosage"[MeSH Major Topic] OR "antineoplastic agents/administration and dosage"[MeSH Major Topic] OR "antirheumatic agents/administration and dosage"[MeSH Major Topic] OR "cardiovascular agents/administration and dosage"[MeSH Major Topic] OR "central nervous system agents/administration and dosage"[MeSH Major Topic] OR "dermatologic agents/administration and dosage"[MeSH Major Topic] OR "gastrointestinal agents/administration and dosage"[MeSH Major Topic] OR "hematologic agents/administration and dosage"[MeSH Major Topic] OR "renal agents/administration and dosage"[MeSH Major Topic] OR "reproductive control agents/administration and dosage"[MeSH Major Topic] OR "respiratory system agents/administration and dosage"[MeSH Major Topic]) OR ("bacterial infections and mycoses/drug effects"[MeSH Major Topic] OR "cardiovascular diseases/drug effects"[MeSH Major Topic] OR "digestive system diseases/drug effects"[MeSH Major Topic] OR "endocrine system diseases/drug effects"[MeSH Major Topic] OR "female urogenital diseases/drug effects"[MeSH Major Topic] OR "immune system diseases/drug effects"[MeSH Major Topic] OR "male urogenital diseases/drug effects"[MeSH Major Topic] OR "musculoskeletal diseases/drug effects"[MeSH Major Topic] OR "neoplasms/drug effects"[MeSH Major Topic] OR "nervous system diseases/drug effects"[MeSH Major Topic] OR "nutritional and metabolic diseases/drug effects"[MeSH Major Topic] OR "respiratory tract diseases/drug effects"[MeSH Major Topic] OR "skin and connective tissue diseases/drug effects"[MeSH Major Topic] OR "stomatognathic diseases/drug effects"[MeSH Major Topic] OR "virus diseases/drug effects"[MeSH Major Topic]) OR ("bacterial infections and mycoses/drug therapy"[MeSH Major Topic] OR "cardiovascular diseases/drug therapy"[MeSH Major Topic] OR "digestive system diseases/drug therapy"[MeSH Major Topic] OR "endocrine system diseases/drug therapy"[MeSH Major Topic] OR "eye diseases/drug therapy"[MeSH Major Topic] OR "female urogenital diseases/drug therapy"[MeSH Major Topic] OR "immune system diseases/drug therapy"[MeSH Major Topic] OR "male urogenital diseases/drug therapy"[MeSH Major Topic] OR "musculoskeletal diseases/drug therapy"[MeSH Major Topic] OR "neoplasms/drug therapy"[MeSH Major Topic] OR "nervous system diseases/drug therapy"[MeSH Major Topic] OR "nutritional and metabolic diseases/drug therapy"[MeSH Major Topic] OR "otorhinolaryngologic diseases/drug therapy"[MeSH Major Topic] OR "respiratory tract diseases/drug therapy"[MeSH Major Topic] OR "skin and connective tissue diseases/drug therapy"[MeSH Major Topic] OR "stomatognathic diseases/drug therapy"[MeSH Major Topic] OR "virus diseases/drug therapy"[MeSH Major Topic]) OR "drug therapy"[MeSH Terms] OR "drug administration schedule"[MeSH Terms] OR "polypharmacy"[MeSH Terms] OR "therapy"[Title/Abstract] OR regimen\*[Title/Abstract] OR "drug"[Title/Abstract] OR "medication"[Title/Abstract]

OR "medical"[Title/Abstract]) AND ("counseling"[MeSH Major Topic] OR "patient education as topic"[MeSH Terms] OR "education, pharmacy"[MeSH Terms] OR "reminder systems"[MeSH Terms] OR "education"[MeSH Subheading]) OR ((method\*[Title] OR intervention\*[Title]) AND (improv\*[Title] OR prevent\*[Title] OR increas\*[Title] OR enhanc\*[Title]) AND (compliance[Title] OR adherence[Title] OR dropout\*[Title] OR treatment refusal[Title] OR noncompliance[Title]))) AND ("aged"[MeSH Terms]) AND ("controlled clinical trial"[Publication Type] OR "meta analysis"[Publication Type] OR "randomized controlled trial"[Publication Type] OR systematic[sb] OR (randomized[Title/Abstract] AND controlled[Title/Abstract] AND trial[Title/Abstract])) AND ((English[lang] OR Danish[lang] OR Norwegian[lang] OR Swedish[lang]))

**PubMed Februari 2007**

Attitudes (Ti)	AND	Drugs (Ti) Pharmaceuticals (Ti)	AND	Elderly (Ti) Older (Ti) Aged (Ti)	AND	Health knowledge, attitudes, practice	AND	Aged NOT Middle Aged OR Adolescent OR Child OR Infant
Drug therapy	AND	Attitude* (Ti, TW) Knowledge (Ti, TW)						

## Limits: English (LA)

## Transkriberad strategi:

((("attitudes"[Title] AND ("drugs"[Title] OR "pharmaceuticals"[Title]) AND ("elderly"[Title] OR "older"[Title] OR "aged"[Title])) OR ("drug therapy"[MeSH Terms] AND (attitude\*[Title] OR "knowledge"[Title])) OR ("drug therapy"[MeSH Terms] AND (attitude\*[Text Word] OR "knowledge"[Text Word]))) AND ("health knowledge, attitudes, practice"[MeSH Terms] AND ("Aged"[MeSH] NOT ("Middle Aged"[MeSH] OR "Adolescent"[MeSH] OR "Child"[MeSH] OR "Infant"[MeSH]))) AND ((English [lang])))

**Abbreviations and explanations**

Söktermerna i PubMed har utgjorts av MeSH\_termer (NLM:s kontrollerade nyckelord, Medical Subject Headings) om inget annat anges, och undergrupper i MeSH-hierarkin har inkluderats. \* = Wildcard indicating a variable number of characters (including none); /AD = Administration and dosage (MeSH Subheading); /DE = Drug effects; /DT = Drug therapy (MeSH Subheading); /ED = Education (MeSH Subheading); /TU = Therapeutic use (MeSH Subheading); AG = Age; LA = Language; MJR = MeSH Major Topic; PT = Publication type; SB = Subset; Ti = Title; TiAb = Title/Abstract; TW = Text word



## Informationsöverföring

### PubMed februari 2007

Interpersonal relations (NoExp)		Medication errors					
Interprofessional relations		Pharmaceutical preparations/AE					Aged
Professional-family relations		Inappropriate medication (Ti)			Drug therapy (MJR)		NOT Middle Aged
Professional-patient relations (NoExp)	AND	Inappropriate prescribing (Ti)		AND	Drug utilization (MJR)	AND	OR Adolescent
Nurse-patient relations		Patient satisfaction					OR Child
Physician-patient relations		Quality of health care					OR Infant
Communication (MJR; NoExp)		Quality of life (TW)					
Communication (Ti)							

#### Transkriberad strategi:

("Interpersonal Relations"[MeSH:noexp] OR "Interprofessional Relations"[MeSH] OR "Professional-Family Relations"[MeSH] OR "Professional-Patient Relations"[MeSH:noexp] OR "Nurse-Patient Relations"[MeSH] OR "Physician-Patient Relations"[MeSH] OR "Communication"[MAJR:noexp] OR "communication"[Title]) AND ("medication errors"[MeSH Terms] OR "pharmaceutical preparations/adverse effects"[MeSH Terms] OR "patient satisfaction"[MeSH Terms] OR "quality of health care"[MeSH Terms] OR "inappropriate medication"[Title] OR "inappropriate prescribing"[Title] OR "quality of life"[Text Word]) AND ("Drug Therapy"[MAJR] OR "Drug Utilization"[MeSH]) AND ("Aged"[MeSH] NOT ("Middle Aged"[MeSH] OR "Adolescent"[MeSH] OR "Child"[MeSH] OR "Infant"[MeSH]))

## Dokumentation

### PubMed februari 2007

Medical records	AND	Medication errors
Medical records	AND	Drug therapy/UT
Documentation		

Limits: Aged (AG), English (LA)

#### Transkriberad strategi:

("medical records"[MeSH Terms] AND "medication errors"[MeSH Terms]) OR (("medical records"[MeSH Terms] OR "documentation"[MeSH Terms]) AND "drug therapy/utilization"[MeSH Terms]) AND ((English[lang]) AND (aged[MeSH]))

## Abbreviations and explanations

Söktermerna i PubMed har utgjorts av MeSH-termer (NLM:s kontrollerade nyckelord, Medical Subject Headings) om inget annat anges, och undergrupper i MeSH-hierarkin har inkluderats. \* = Wildcard indicating a variable number of characters (including none); /AE = Adverse effects (MeSH Subheading); /ED = Education (MeSH Subheading); /MT = Methods (MeSH Subheading); /PC = Prevention and control (MeSH Subheading); /ST = Standards (MeSH Subheading); /UT = Utilization (MeSH Subheading); AG = Age; MJR = MeSH Major Topic; NoExp = MeSH No Explode; PT = Publication type; Ti = Title; TW = Text word

## Kapitel 3.5 Studier som undersöker system för dosdisponering – ApoDos eller liknande modeller

### Doseringssystem

---

#### PubMed Februari 2007

---

Medication system	AND	Drug packaging Multi dose (TW) Prescriptions, drug Dispensing (TW)
-------------------	-----	---

---

Limits: Aged (AG), English, Danish, French, German, Norwegian, Swedish (LA)

---

Transkriberad strategi:  
"medication systems"[MeSH Terms] AND ("drug packaging"[MeSH Terms] OR "multi dose"[Text Word] OR "prescriptions, drug"[MeSH Terms] OR "dispensing"[Text Word]) AND ((English[lang] OR French[lang] OR German[lang] OR Danish[lang] OR Norwegian[lang] OR Swedish[lang]) AND (aged[MeSH]))

---

#### EMBASE Februari 2007

---

Unit *3 dose (AF)	AND	Packag? (AF)	AND	Elderly (AF)
Multi *3 dose (AF)				Aged (AF)

---

Transkriberad strategi:  
(('unit \*3 dose' OR 'multi \*3 dose') AND (packag?) AND (elderly OR aged))

## Abbreviations and explanations

Söktermerna i PubMed har utgjorts av MeSH-termer (NLM:s kontrollerade nyckelord, Medical Subject Headings) om inget annat anges, och undergrupper i MeSH-hierarkin har inkluderats. ? = Wildcard indicating exactly one variable character; \*3 = Proximity search, phrases containing the adjacent words separated by at most 3 intervening words; AF = All fields; AG = Age; LA = Language; TW = Text word



## Kapitel 3.6 Hälsoekonomiska aspekter

### Hälsoekonomi

För respektive frågeställning gjordes en parallell sökning efter hälsoekonomiska studier genom följande tillägg till sökstrategin:

---

AND Costs and cost analysis

Transkriberad strategi:

... AND "costs and cost analysis"[MeSH Terms]

### Etik

---

#### PubMed februari 2008

Prescri* (TiAb)	AND	Drug (TiAb) Pharmaceutical* (TiAb)	}	AND	Aged Aged (TiAb) Elderly (TiAb)	AND	Ethics Ethic* (TiAb)
Prescriptions, drug							

Transkriberad strategi:

((prescri\*[Title/Abstract] AND (drug[Title/Abstract] OR pharmaceutical\*[Title/Abstract])) OR "Prescriptions, Drug"[Mesh]) AND ("aged"[MeSH Terms] OR "aged"[Title/Abstract] OR "elderly"[Title/Abstract]) AND ("ethics"[MeSH Terms] OR ethic\*[Title/Abstract])

---

#### PsycInfo februari 2008

Ethics (MN)	AND	Aged (MN)	AND	Drugs
Ethic* (TiAb)		Aged (TiAb)		Drug* (TiAb)
		Elderly (TiAb)		Pharmaceutical* (TiAb)

## Abbreviations and explanations

Söktermerna i PubMed har utgjorts av MeSH-termer (NLM:s kontrollerade nyckelord, Medical Subject Headings) om inget annat anges, och undergrupper i MeSH-hierarkin har inkluderats. \* = Wildcard indicating a variable number of characters (including non), MN = Minor descriptor, TiAb = Title/Abstract.

# Rapporter publicerade av SBU

## Gula rapporter (1998–2009)

- 
- Äldres läkemedelsanvändning – hur kan den förbättras? (2009), nr 193
- 
- Transkraniell magnetstimulering (Uppdatering av Kapitel 8 i SBU-rapport 166/2 från 2004) (2009), nr 192. *Publiceras endast i elektronisk version på [www.sbu.se](http://www.sbu.se)*
- 
- Vacciner till barn – skyddseffekt och biverkningar (2009), nr 191
- 
- Öppenvinkelglaukom (grön starr) – diagnostik, uppföljning och behandling (2008), nr 190
- 
- Rörbehandling vid inflammation i mellanörat (2008), nr 189
- 
- Karies – diagnostik, riskbedömning och icke-invasiv behandling (2007), nr 188
- 
- Benartärsjukdom – diagnostik och behandling (2007), nr 187
- 
- Ljusterapi vid depression samt övrig behandling av årstidsbunden depression (Uppdatering av Kapitel 9 i SBU-rapport 166/2 från 2004) (2007), nr 186. *Publiceras endast i elektronisk version på [www.sbu.se](http://www.sbu.se)*
- 
- Dyspepi och reflux (2007), nr 185
- 
- Nyttan av att berika mjöl med folsyra i syfte att minska risken för neuralrörsdefekter (2007), nr 183
- 
- Metoder för att främja fysisk aktivitet (2006), nr 181
- 
- Måttligt förhöjt blodtryck (Uppdatering av SBU-rapport 170/1 från 2004) (2007), nr 170/1U
- 
- Metoder för tidig fosterdiagnostik (2006), nr 182
- 
- Hjärnskakning – övervakning på sjukhus eller datortomografi och hemgång? (Uppdatering av rapport från 2000) (2006), nr 180
- 
- Metoder för behandling av långvarig smärta (2006), nr 177/1+2
- 
- Riskbedömningar inom psykiatri – kan våld i samhället förutsägas? (2005), nr 175
- 
- Bettavikelser och tandreglering i ett hälsoperspektiv (2005), nr 176
- 
- Behandling av ångestsyndrom (2005), nr 171/1+2
- 
- Förebyggande åtgärder mot fetma (2004), nr 173
- 
- Måttligt förhöjt blodtryck (2004), två volymer, nr 170/1+2
- 
- Kronisk parodontit – prevention, diagnostik och behandling (2004), nr 169
- 
- Behandling av depressionssjukdomar (2004), tre volymer, nr 166/1+2+3
- 
- Sjukskrivning – orsaker, konsekvenser och praxis (2003), nr 167
- 
- Osteoporos – prevention, diagnostik och behandling (2003), två volymer, nr 165/1+2
- 
- Hörapparat för vuxna – nytta och kostnader (2003), nr 164
- 
- Strålbehandling vid cancer (2003), två volymer, nr 162/1+2
- 
- Att förebygga karies (2002), nr 161
- 
- Fetma – problem och åtgärder (2002), nr 160
-

---

Behandling med östrogen (2002), nr 159

---

Blodpropp – förebyggande, diagnostik och behandling av venös tromboembolism (2002), tre volymer, nr 158/1+2+3

---

Behandling av alkohol- och narkotikaproblem (2001), två volymer, nr 156/1+2

---

Cytostatikabehandling vid cancer/Chemotherapy for cancer (2001), två volymer, nr 155/1+2

---

Hjärnskakning – övervakning på sjukhus eller datortomografi och hemgång? (2000), nr 153

---

Behandling av astma och KOL (2000), nr 151

---

Ont i magen – metoder för diagnos och behandling av dyspepsi (2000), nr 150

---

Ont i ryggen, ont i nacken (2000), två volymer, nr 145/1+2

---

Behandling av urininkontinens (2000), nr 143

---

Avancerad hemsjukvård och hemrehabilitering (1999), nr 146

---

Prognostiska metoder vid akut kranskärlsjukdom (1999), nr 142

---

Rutinmässig ultraljudsundersökning under graviditet (1998), nr 139

---

Metoder för rökavvänjning (1998), nr 138

---

Reumatiska sjukdomar, Volym 1, Analys av området (1998), nr 136/1

---

Reumatiska sjukdomar, Volym 2, Litteraturgranskning (1998), nr 136/2

---

### **Vita rapporter (1998–2009)**

---

Behandling med vitamin D och kalcium (2006), nr 178

---

Volym och kvalitet (2005), nr 179

---

ADHD hos flickor (2005), nr 174

---

Evidensbaserad äldrevård (2003), nr 163

---

Rökning och ohälsa i munnen (2002), nr 157

---

Placebo (2000), Ges ut av Liber, nr 154

---

Behov av utvärdering i tandvården (2000), nr 152

---

Sveriges ekonomi och sjukvårdens III, Konferensrapport (2000), nr 149

---

Alert – Nya medicinska metoder (2000), nr 148

---

Barn födda efter konstgjord befruktning (IVF) (2000), nr 147

---

Patient-läkarrelationen (1999), Ges ut av Natur och Kultur, nr 144

---

Evidensbaserad omvårdnad: Behandling av patienter med schizofreni (1999), nr 4

---

Evidensbaserad omvårdnad: Patienter med depressionssjukdomar (1999), nr 3

---

Evidensbaserad omvårdnad: Patienter med måttligt förhöjt blodtryck (1998), nr 2

---

Evidensbaserad omvårdnad: Strålbehandling av patienter med cancer (1998), nr 1

---

Evidensbaserad sjukgymnastik: Patienter med ländryggsbesvär (1999), nr 102

---

Evidensbaserad sjukgymnastik: Patienter med nackbesvär (1999), nr 101

---

Smärtor i bröstet: Operation, ballongvidgning, medicinsk behandling (1998), nr 140

---

Sveriges ekonomi och sjukvårdens II, Konferensrapport (1998), nr 137

---

## **SBU Alert-rapporter (2004–2009)**

- 
- Kylbehandling av nyfödda barn som drabbats av allvarlig syrebrist under förlossningen, nr 2009-01
- 
- Mätning av kväveoxid i utandningsluft vid astma, nr 2008-05
- 
- Screening för bukaortaaneurysm, nr 2008-04
- 
- Ranibizumab för behandling av åldersförändringar i nähinnans gula fläck, nr 2008-03
- 
- EEG-baserad anestesidjupsmonitorering, nr 2008-02
- 
- Allmän barnvaccination mot HPV 16 och 18 i syfte att förebygga livmoderhalscancer, nr 2008-01
- 
- Självtestning och egenvård vid användning av blodproppsförebyggande läkemedel, nr 2007-05
- 
- Operation vid brytningsfel i ögat, nr 2007-04
- 
- Datorbaserad kognitiv beteendeterapi vid ångestsyndrom eller depression, nr 2007-03
- 
- Perkutan vertebroplastik vid svår ryggsmärta pga kotkompression, nr 2007-02
- 
- Pacemaker för synkronisering av hjärtkamrarnas rytm (CRT) vid kronisk hjärtsvikt, nr 2007-01
- 
- Nya immunmodulerande läkemedel vid måttlig till svår psoriasis, nr 2006-07
- 
- Implanterbar defibrillator, nr 2006-06
- 
- Natriuretiska peptider som hjälp vid diagnostik av hjärtsvikt, nr 2006-05
- 
- ST-analys i kombination med CTG (STAN) för fosterövervakning under förlossning, nr 2006-04
- 
- Individanpassad vård av underburna barn – NIDCAP, nr 2006-03
- 
- Sänkning av kroppstemperaturen efter hävt hjärtstopp, nr 2006-02
- 
- Bilaterala cochleaimplantat (CI) hos barn, nr 2006-01
- 
- Dialektisk beteendeterapi (DBT) vid borderline personlighetsstörning, nr 2005-07
- 
- Nedkylning av hårbotten för att förhindra håravfall i samband med cytostatika-behandling, nr 2005-06
- 
- Regelbundet byte av perifer venkateter (PVK) för att förebygga tromboflebit, nr 2005-05
- 
- Manuellt lymfdränage som tilläggsbehandling vid armlymfödem efter bröstcancer, nr 2005-04
- 
- Aromatashämmande läkemedel vid bröstcancer, nr 2005-03
- 
- Kateterburen ablationsbehandling vid förmaksflimmer, nr 2005-02
- 
- Datortomografi av tjocktarmen (CT-kolografi) (2004), ALERT 067
- 
- Fondaparinux (Arixtra<sup>®</sup>) – blodproppsförebyggande läkemedel efter ortopediska operationer (2004), ALERT 066
- 
- Läkemedelsavgivande stentar i hjärtats kransartärer (2004), ALERT 065
- 
- Allmän hörselscreening av nyfödda (2004), ALERT 064
- 
- Gastric pacing (magsäcksstimulering) vid behandling av fetma (2004), ALERT 063
-

---

QF-PCR för bestämning av kromosomavvikelser hos foster (2004), ALERT 059

---

Tidig belastning av tandimplantat (2004), ALERT 056

---

”Dialys” vid akut leversvikt (2004), ALERT 024

---

### **Rapporter på engelska (1993–2009)**

---

Dementia (2008), three volumes, no 172E

---

Obstructive Sleep Apnoea Syndrome (2007), no 184E

---

Interventions to Prevent Obesity (2005), no 173E

---

Moderately Elevated Blood Pressure (2004), Volume 2, no 170/2

---

Sickness Absence – Causes, Consequences, and Physicians’ Sickness Certification Practice, Scandinavian Journal of Public Health, Suppl 63 (2004), no 167/suppl

---

Radiotherapy for Cancer (2003), Volume 2, no 162/2

---

Treating and Preventing Obesity (2003), no 160E

---

Treating Alcohol and Drug Abuse (2003), no 156E

---

Evidence Based Nursing: Caring for Persons with Schizophrenia (1999/2001), no 4E

---

Chemotherapy for Cancer (2001), Volume 2, no 155/2

---

CABG/PTCA or Medical Therapy in Anginal Pain (1998), no 141E

---

Bone Density Measurement, Journal of Internal Medicine, Volume 241

---

Suppl 739 (1997), 127/suppl

---

Critical Issues in Radiotherapy (1996), no 130E

---

Radiotherapy for Cancer, Volume 1, Acta Oncologica, Suppl 6 (1996), 129/1/suppl

---

Radiotherapy for Cancer, Volume 2, Acta Oncologica, Suppl 7 (1996), 129/2/suppl

---

Mass Screening for Prostate Cancer, International Journal of Cancer,

---

Suppl 9 (1996), 126/suppl

---

Hysterectomy – Ratings of Appropriateness... (1995), no 125E

---

Moderately Elevated Blood Pressure, Journal of Internal Medicine, Volume 238

---

Suppl 737 (1995), 121/suppl

---

CABG and PTCA. A Literature Review and Ratings... (1994), no 120E

---

Literature Searching and Evidence Interpretation (1993), no 119E

---