

Rapport

Konsekvenser af lægemiddelrelaterede problemer

Version 1.1 - 2012

Forfattere: Linda Aagaard Thomsen, Bente Frøkjær, Charlotte Rossing, Hanne Herborg
Oktober 2012

Konsekvenser af lægemiddelrelaterede problemer
Version 1.1 - 2012

© Pharmakon, oktober 2012

ISBN 978-87-91598-64-7

Pharmakon

Milnersvej 42
DK-3400 Hillerød
Denmark

Tel +45 4820 6000
Fax +45 4820 6062

www.pharmakon.dk

Forord

Denne rapport præsenterer resultater fra undersøgelsen ”Konsekvenser af lægemiddelrelaterede problemer”. Rapporten er udarbejdet som en del af ”Apotekernes Dokumentationsdatabase”. Formålet med ”Apotekernes Dokumentationsdatabase” er at sikre, at apotekssektoren til stadighed har adgang til opdateret viden om effekten af lægemiddelanvendelse og effekten af apotekspraksis.

Dokumentationsdatabasen består af tematiske sammenfatninger af undersøgelser og en database, hvor det er muligt at søge på tværs i den litteratur, som er indeholdt i de tematiske rapporter. Undersøgelsen er udarbejdet af Pharmakon i perioden april – oktober 2012.

Undersøgelsen er baseret på artikler (fortrinsvis litteraturgennemgange) publiceret i internationalt anerkendte tidsskrifter eller i relevante danske tidsskrifter fra 2001 og fremefter. Endvidere er medtaget danske og nordiske rapporter over undersøgelser, i det omfang redaktionen er bekendt med rapporterne.

Rapporten præsenterer resultaterne (forekomst og konsekvenser) opdelt i 4 patientgrupper: patienter generelt, ældre patienter, børn og patienter med hjerte-kar-sygdomme og diabetes.

Rapporten henvender sig til forskere med interesse i apotekspraksis, apoteksfaglige organisationer samt andre med interesse for udvikling af apotekspraksis.

Databasens primære brugere er Danmarks Apotekerforening, apotekerne og Pharmakon a/s, Apotekernes uddannelsescenter. Databasen er udviklet og finansieret af Pharmakon og Danmarks Apotekerforening i samarbejde, og den vedligeholdes af Pharmakon.

De enkelte rapporter kan findes i den søgbare, elektroniske version af databasen på www.pharmakon.dk/dokumentationsdatabasen. Rapporten kan også downloades herfra og fra Danmarks Apotekerforenings hjemmeside www.apotekerforeningen.dk.

Indholdsfortegnelse

| | |
|--|----|
| Forord | 3 |
| Indholdsfortegnelse..... | 4 |
| Tabelfortegnelse..... | 5 |
| Figurfortegnelse..... | 6 |
| Resumé | 7 |
| Indledning..... | 7 |
| Metode | 7 |
| Resultater | 8 |
| 1. Indledning | 11 |
| 2. Metode | 12 |
| 2.1 Anvendte definitioner..... | 12 |
| 2.2 Litteratursøgning | 16 |
| 2.3 Databearbejdning | 16 |
| 2.4 Dataanalyse..... | 17 |
| 3. Resultater..... | 19 |
| 3.1 Omfang af utilsigtede lægemiddelhændelser som konsekvens af lægemiddelrelaterede problemer..... | 19 |
| 3.1.1 Forekomst af nye tilfælde af utilsigtede lægemiddelhændelser på tværs af aldersgrupper | 19 |
| 3.1.2 Forekomst af nye tilfælde af utilsigtede lægemiddelhændelser hos ældre | 21 |
| 3.1.3 Forekomst af utilsigtede lægemiddelhændelser på tværs af aldersgrupper | 21 |
| 3.1.4 Forekomst af utilsigtede lægemiddelhændelser hos børn og ældre | 23 |
| 3.2 Forebyggelighed af utilsigtede lægemiddelhændelser..... | 23 |
| 3.3 Risikofaktorer for utilsigtede lægemiddelhændelser | 24 |
| 3.4 Økonomisk konsekvens af lægemiddelrelaterede problemer | 25 |
| 3.5 Forekomst og konsekvenser af non-compliance hos patienter med hjerte-kar-sygdom eller diabetes | 26 |
| 4. Diskussion | 29 |
| 4.1 Forekomst af utilsigtede lægemiddelhændelser | 29 |
| 4.2 Konsekvenser af non-compliance hos patienter med hjerte-kar-sygdom eller diabetes | 30 |
| 4.3 Økonomiske konsekvenser af lægemiddelrelaterede problemer..... | 30 |
| 4.4 Anvendte metoder..... | 30 |
| 4.5 Perspektivering..... | 31 |
| 5. Konklusion | 32 |
| 6. Referencer | 46 |
| Bilag 1. Litteratursøgning | 50 |

Tabelfortegnelse

| | |
|---|----|
| Tabel 1: Kategorier af lægemiddelrelaterede problemer | 12 |
| Tabel 2: Forekomst af utilsigtede lægemiddelhændelser som konsekvens af lægemiddelrelaterede problemer i befolkningen generelt og hos ældre og børn | 20 |
| Tabel 3: Compliancegrad og vedholdenhed (persistence) hos patienter med hjerte-kar-sygdom og diabetes..... | 27 |
| Tabel 4: Sammenhæng mellem compliancegrad og sundheds- udgifter ved diabetes | 28 |
| Tabel 5: Oversigtstabel over forekomst og konsekvenser af lægemiddelrelaterede problemer, baseret på data fra litteraturgennemgange, observationsstudier og rapporter. | 33 |

Figurfortegnelse

| | |
|---|----|
| Figur 1: Medicineringsprocessen | 13 |
| Figur 2: Sammenhæng mellem manglende sikkerhed i medicineringsprocessen, lægemiddelrelaterede problemer og utilsigtede hændelser. | 15 |
| Figur 3: Fakta om utilsigtede hændelser ifølge dansk lovgivning | 16 |
| Figur 4: Forekomsten af nye tilfælde af utilsigtede lægemiddelhændelser | 21 |
| Figur 5: Forekomsten af indlæggelser forårsaget af utilsigtede lægemiddelhændelser | 22 |
| Figur 6: Sammenhængen mellem medicineringsfejl og utilsigtede lægemiddelhændelser | 24 |
| Figur 7: Risikofaktorer for utilsigtede lægemiddelhændelser | 25 |
| Figur 8: sundhedsudgifter forbundet med utilsigtede lægemiddelhændelser | 26 |
| Figur 9: Compliance ved hjerte-karsygdom og diabetes | 28 |

Resumé

Indledning

Forebyggende indsatser målrettet lægemiddelrelaterede problemer forudsætter, at omfang og konsekvenser heraf kendes. Et overblik over konsekvenser af og omkostninger ved lægemiddelrelaterede problemer er ikke samlet beskrevet i dag.

Denne rapport har til formål at kortlægge konsekvenser af lægemiddelrelaterede problemer på samfundsniveau ved hjælp af centrale oversigtsartikler og rapporter.

Metode

Anvendte definitioner

I undersøgelsen er anvendt en række begreber, som omhandler uhensigtsmæssigheder i patienters lægemiddelbehandling.

Lægemiddelrelaterede problemer

Et lægemiddelrelateret problem er en uønsket situation, som patienten oplever, der skyldes eller mistænkes at skyldes lægemiddelterapi, og som indebærer eller muligvis indebærer problemer for det ønskede resultat af lægemiddelbehandlingen.

Medicineringsfejl

Medicineringsfejl er fejl i medicineringsprocessen – ordination, dispensering, administration og effektmonitorering - som resulterer i skade eller indebærer risiko for skade for patienten. Medicineringsfejl kan være forårsaget af sundhedsprofessionelles handlinger eller mangel på samme, samt mangelfuld implementering af behandling hos patienten.

Utilsigtede lægemiddelhændelser

Utilsigtede lægemiddelhændelser er skadevoldende helbredsmæssige konsekvenser for patienten forårsaget af lægemiddelrelaterede problemer. Utilsigtede lægemiddelhændelser kan resultere i øget brug af sundhedsvæsenet, flere administrative omkostninger, øgede lægemiddeludgifter, øget sygelighed, forværring af symptomer, nedsat livskvalitet, tabt arbejdsfortjeneste eller død.

Litteratursøgning

Der blev foretaget en litteratursøgning i maj 2012 i PubMed efter:

- 1) litteraturgennemgange publiceret i perioden januar 2006 – maj 2012
- 2) epidemiologiske studier af nyere dato, som ikke indgik i en publiceret litteraturgennemgang.

Der blev desuden søgt efter grå litteratur i form af rapporter via søgemaskinen Google og på skandinaviske hjemmesider.

Artikler og rapporter publiceret på skandinavisk eller engelsk blev inkluderet, såfremt de opfyldte de opstillede kriterier. Artiklerne skulle omhandle forekomst (prævalens) eller opståen af nye tilfælde (incidens) af lægemiddelrelaterede problemer, eller konsekvenser heraf.

Dataanalyse

Data fra de inkluderede artikler er aggregeret og angivet som median med tilhørende interval.

Konsekvenser af lægemiddelrelaterede problemer blev bredt vurderet i denne undersøgelse. Det kunne være brug af sundhedsvæsenet, administrative omkostninger, øgede lægemiddeludgifter, øget sygelighed, oplevede symptomer, nedsat livskvalitet, tabt arbejdsfortjeneste eller død.

Det var som oftest ikke muligt ud fra litteraturen at sætte konkrete omkostningstal på konsekvenser af lægemiddelrelaterede problemer, da disse er systemspecifikke. Hvis beregningerne var foretaget i litteraturen, blev beregningerne refereret.

Resultater

Søgningen i PubMed resulterede i, at 25 artikler og et epidemiologisk afsnit fra en rapport blev inkluderet. De var publiceret i årene 2001 til 2012.

De inkluderede studier var enten gennemført blandt patienter i den primære sundhedssektor eller gennemført i hospitalssektoren med det formål at identificere indlæggelser forårsaget af lægemiddelrelaterede problemer opstået i den primære sundhedssektor.

Data fra studierne blev ekstraheret og samlet i en tabel (Tabel 5).

Forekomst af utilsigtede hændelser

Undersøgelser over forekomst af nye (incidente) tilfælde af utilsigtede lægemiddelhændelser viste, at man hver måned blandt 1.000 lægemiddelbrugere kan forvente:

- 18,5 [fra 14,9 til 21,6] nye tilfælde af utilsigtede lægemiddelhændelser
- 4,2 [fra 2,8 til 5,6] nye tilfælde af forebyggelige utilsigtede lægemiddelhændelser
- 0,45 [fra 0,10 til 13,1] nye tilfælde af indlæggelseskrævende utilsigtede lægemiddelhændelser

Litteraturen viser, at man hos ældre lægemiddelbrugere tilsvarende kan forvente:

- 27,0 [fra 16,5 til 57,6] nye tilfælde af utilsigtede lægemiddelhændelser
- 6,9 [fra 1,3 til 21,3] nye tilfælde af forebyggelige utilsigtede lægemiddelhændelser.

Forekomst af indlæggelser, der skyldes utilsigtede lægemiddelhændelser

Undersøgelser over andelen af alle indlæggelser, som skyldes utilsigtede lægemiddelhændelser har vist, at man kan forvente, at:

- 6,4 % [fra 5,1 % til 33,2 %] af alle indlæggelser skyldes utilsigtede lægemiddelhændelser
- 3,7 % [fra 2,6 % til 4,3 %] af alle indlæggelser skyldes forebyggelige utilsigtede lægemiddelhændelser
- 16,6 % [fra 10,7 % til 22,6 %] af alle indlæggelser af ældre skyldes utilsigtede lægemiddelhændelser
- 5,6 % [fra 2,7 % til 8,2 %] af alle indlæggelser af ældre skyldes forebyggelige utilsigtede lægemiddelhændelser
- 2,8 % [fra 2,1 % til 4,1 %] af alle indlæggelser af børn skyldes utilsigtede lægemiddelhændelser.

Sammenhæng mellem medicineringsfejl og utilsigtede lægemiddelhændelser

Medicineringsfejl opstår i medicineringsprocessen og kan resultere i forebyggelige utilsigtede lægemiddelhændelser, hvoraf nogle ikke vil have potentiale til at gøre skade, andre vil være potentielt skadevoldende utilsigtede hændelser, mens atter andre vil være faktisk skadevoldende. I denne undersøgelse fandtes, at:

- 19 % [fra 17 % til 21 %] af de utilsigtede lægemiddelhændelser opstået i den primære sundhedssektor kunne have været forebygget
- 41 % [fra 36 % til 46 %] af de utilsigtede lægemiddelhændelser hos ældre kunne have været forebygget
- 53 % [fra 20 % til 73 %] af de lægemiddelrelaterede indlæggelser kunne have været forebygget.

Resultaterne antyder, at ældre oftere udsættes for medicineringsfejl, der fører til utilsigtede hændelser end resten af befolkningen, idet andelen af forebyggelige utilsigtede lægemiddelhændelser er mere end dobbelt så høj. De antyder også, at ca. halvdelen af de lægemiddelrelaterede indlæggelser kunne have været undgået. At der er langt flere forebyggelige lægemiddelrelaterede indlæggelser, end der er forebyggelige utilsigtede lægemiddelhændelser i primærsektoren antyder, at medicineringsfejl og mangelfuld implementering af behandlinger oftere resulterer i alvorlige utilsigtede lægemiddelhændelser, som kræver indlæggelse, end andre lægemiddelrelaterede problemer.

Risikofaktorer for utilsigtede lægemiddelhændelser

De vigtigste risikofaktorer for at opleve utilsigtede lægemiddelhændelser var: flere diagnoser, nedsat kognitiv funktion, polyfarmaci og høj alder. Det viser, at svage ældre med kroniske sygdomme må forventes at være i større risiko for at opleve utilsigtede lægemiddelhændelser end andre, og dermed er en vigtig fokusgruppe.

Sundhedsudgifter forbundet med utilsigtede lægemiddelhændelser

Utilsigtede lægemiddelhændelser var forbundet med øgede sundhedsudgifter, hvilket især skyldes ekstra indlæggelsesdage. De anvendte økonomiske modeller var meget forskellige, og inkluderede sjældent indirekte udgifter til fx tabt arbejdsfortjeneste.

Udgifter til en utilsigtet lægemiddelhændelse i almen praksis blev i de inkluderede studier estimeret til mellem 926 USD og 1.310 USD, svarende til mellem ca. 5.460 DKK og 7.730 DKK. Udgifter til forebyggelige utilsigtede lægemiddelhændelser blev i et studie fundet til at være 50 % højere end til ikke-forebyggelige utilsigtede lægemiddelhændelser (1.983 USD, svarende til 11.700 DKK). Udgifter til en forebyggelig lægemiddelrelateret indlæggelse blev i et studie estimeret til 6.009 €, svarende til ca. 45.000 DKK.

Compliance ved hjerte-kar-sygdom og diabetes

Compliance ved hjerte-kar-sygdom og diabetes var meget svingende, men var, som vist i tidligere undersøgelser, lavest ved forhøjet blodtryk og ved flere samtidige lægemidler. Compliance virker til at afhænge af, hvilket lægemiddel man anvender, og synes at være lavere for de samme lægemidler på kort sigt end på lang sigt. Det antyder, at patienter, der vælger at stoppe deres behandling, ofte gør det i opstartsfasen, og at der kan være usikkerhed om brug af lægemidlet i starten. Non-compliance viste sig at føre til en stigning i sundhedsudgifter. Stigningen var på ca. 50 % ved diabetes og dyslipidæmi, og 30 % ved forhøjet blodtryk.

Overordnet konklusion

Undersøgelsen viser, at mange patienter i den primære sundhedssektor oplever utilsigtede lægemiddelhændelser som følge af lægemiddelrelaterede problemer. Svage ældre med kroniske sygdomme synes at være i særlig risiko for at opleve utilsigtede lægemiddelhændelser.

Vi fandt, at ca. halvdelen af de lægemiddelrelaterede indlæggelser kunne have været undgået, og at medicineringsfejl og mangelfuld implementering af behandlinger oftere resulterer i indlæggelseskrævende utilsigtede lægemiddelhændelser.

Utilsigtede lægemiddelhændelser var forbundet med øgede sundhedsudgifter, hvilket især skyldtes ekstra indlæggelsesdage. De anvendte økonomiske modeller var dog meget forskellige og inkluderede sjældent indirekte udgifter til fx tabt arbejdsfortjeneste, ekstra plejebenhov mm. Data fra denne undersøgelse kan kvalificere en cost of illness-undersøgelse, der har som mål at vurdere omkostninger forbundet med lægemiddelrelaterede problemer i en dansk setting.

Perspektivering til danske forhold

Viden om forekomsten af utilsigtede lægemiddelhændelser i den danske befolkning er vigtig for både samfund og sundhedsvæsen. Undersøgelsens resultater er derfor forsøgt omregnet til danske forhold ved hjælp af data om lægemiddelforbrug og indlæggelser i den danske befolkning.

Den slags omregninger indebærer naturligvis visse forbehold.

For det første kan man ikke vide om de forhold, der har været gældende i de enkelte undersøgelser, også er gældende for andre patienter og i andre lande. For det andet er det ikke de samme studier, som har leveret data til de forskellige estimater af forekomst af utilsigtede lægemiddelhændelser. Det gør, at de omregnede tal ikke umiddelbart kan sammenlignes.

Vi ved dog fra et tidligere studie, at forekomsten af utilsigtede lægemiddelhændelser i Danmark er på niveau med forekomsten i andre vestlige lande⁶¹.

Omregningen viser, at man i den danske primære sundhedssektor årligt kan forvente

- ca. 904.300 utilsigtede lægemiddelhændelser blandt lægemiddelbrugere
- ca. 205.300 forebyggelige utilsigtede lægemiddelhændelser blandt lægemiddelbrugere
- ca. 292.000 utilsigtede lægemiddelhændelser blandt ældre lægemiddelbrugere
- ca. 74.500 forebyggelige utilsigtede lægemiddelhændelser blandt ældre lægemiddelbrugere.

På basis af hospitalsstudier hvor man har undersøgt hvilken andel af indlæggelser, som skyldtes utilsigtede lægemiddelhændelser opstået i primærsektoren, kan man årligt forvente

- ca. 76.600 indlæggelser, som skyldes utilsigtede lægemiddelhændelser
- ca. 44.300 indlæggelser, som skyldes forebyggelige utilsigtede lægemiddelhændelser
- ca. 27.100 indlæggelser af ældre, som skyldes forebyggelige utilsigtede lægemiddelhændelser.

1. Indledning

Problemer, som opstår i relation til lægemiddelbehandlingen, kan have alvorlige menneskelige og økonomiske konsekvenser.

International litteratur har vist, at 6-14 % af alle indlæggelser må forventes at være lægemiddelrelaterede, at op imod 80 % af disse er alvorlige, og 2-3 % dødelige. Desuden kræver lægemiddelrelaterede indlæggelser længere indlæggelsestid og flere udgifter end andre indlæggelser¹.

Visse patientgrupper synes at være i særlig risiko for at opleve lægemiddelrelaterede problemer. Fx er det vist, at risikoen for lægemiddelrelaterede indlæggelser stiger med alderen og øget antal lægemidler, samt at lægemidler mod hjerte-kar-sygdom hyppigst er involverede i lægemiddelrelaterede indlæggelser^{1;2}.

Antallet af kronisk syge er størst i den ældre del af befolkningen, hvor 71 % af befolkningen over 67 år har mindst en kronisk sygdom³. I danske medicingennemgangsstudier på plejehjem findes typisk lægemiddelrelaterede problemer hos alle ældre med i gennemsnit 2,5 lægemiddelrelaterede problemer pr. person^{4;5}.

Non-compliance og bivirkninger er hyppige lægemiddelrelaterede problemer⁶⁻⁸. Overordnet anslås, at mellem en tredjedel og halvdelen af alle kronikere er nonkompliance^{9;10}. Non-compliance er vist at være relateret til dårligere helbredsresultater for patienterne^{11;12}. Non-compliance anslås at være årsag til 17-58 % af alle lægemiddelrelaterede skadestuehenvendelser og 2-30 % af alle lægemiddelrelaterede indlæggelser, hvor bivirkninger er årsag til 3-52 % af indlæggelser¹. Non-compliance alene anslås at koste det amerikanske sundhedsvæsen 100 milliarder USD i ekstra indlæggelser årligt¹².

Johnson og Bootman udarbejdede i 1995 en cost of illness-analyse af konsekvenser af lægemiddelrelaterede problemer i den amerikanske primære sundhedssektor. Modellen blev opdateret af Ernst og Grizzle i 2001, og af NEHI i 2007¹²⁻¹⁴. Undersøgelsen fra 1995 estimerede omkostningerne ved konsekvenser af lægemiddelrelaterede problemer opstået i den primære sundhedssektor i USA til 76,6 milliarder USD. Undersøgelsen fra 2001 og 2007 opdaterede omkostningerne til hhv. 177,4 milliarder USD 290 milliarder USD årligt. Undersøgelserne refereres ofte, men er også kritiserede, idet de ikke alene er baserede på empiriske data, men også på ekspertudsagn, ligesom der ikke er taget hensyn til, at indlæggelser forårsaget af lægemiddelrelaterede problemer er mere omkostningstunge end øvrige indlæggelser.

I Tyskland blev samme cost of illness-model anvendt til en undersøgelse af sundhedsomkostninger forbundet med konsekvenser af lægemiddelrelaterede problemer i primærsektoren. Undersøgelsen estimerede omkostningerne til 816 millioner € i Tyskland i 2007¹⁵. I to svenske studier blev de årlige omkostninger til lægemiddelrelaterede problemer i primærsektoren estimeret til mellem 2.500 og 6.600 millioner €, hvor forskellen beroede på om det var læger eller farmaceuter, som vurderede omfang og omkostninger^{16;17}. Disse modeller er grundlæggende baseret på den samme økonomiske model som i de amerikanske studier, men med et empirisk grundlag tilpasset henholdsvis tyske og svenske forhold. Data fra en række større undersøgelser indgår dog ikke i disse studier. Som i de øvrige undersøgelser indgår indirekte omkostninger som fx tabt arbejdsfortjeneste ikke i modellerne, hvilket underestimerer omkostningerne ved lægemiddelrelaterede problemer.

Forebyggende indsatser målrettet lægemiddelrelaterede problemer forudsætter, at omfang og konsekvenser heraf kendes. Et overblik over konsekvenser af og omkostninger ved lægemiddelrelaterede problemer er ikke samlet beskrevet i dag.

Denne rapport har til formål at kortlægge konsekvenser af lægemiddelrelaterede problemer på samfundsniveau ved hjælp af centrale oversigtsartikler/rapporter.

2. Metode

2.1 Anvendte definitioner

Som oftest forløber en lægemiddelbehandling som den skal, men det kan ske, at der opstår uhensigtsmæssigheder i behandlingen. Det er disse problemer som denne undersøgelse har fokus på. I undersøgelsen anvendes en række begreber, som omhandler uhensigtsmæssigheder i patienters lægemiddelbehandling. Begreberne defineres forskelligt både i Danmark og internationalt, og dermed er der også forskellig forståelse af dem. I det følgende afklares hvordan begreberne og sammenhængen mellem dem er anvendt i denne rapport, som anvender en teoretisk referenceramme baseret på kvalitetssikring og patientsikkerhed.

Hvor intet andet er nævnt, er begreberne afgrænset til kun at omhandle lægemiddelbehandling.

Lægemiddelrelaterede problemer

Lægemiddelrelaterede problemer relaterer sig til medicineringsprocessen. I denne rapport defineres lægemiddelrelaterede problemer som: *En uønsket situation, som patienten oplever, der skyldes eller mistænkes at skyldes lægemiddelterapi, og som indebærer eller muligvis indebærer problemer for det ønskede resultat af lægemiddelbehandlingen*¹⁸.

Lægemiddelrelaterede problemer kan både opstå hvor der er sket fejl i behandlingsforløbet og ved hensigtsmæssig behandling. Der kan ved hensigtsmæssig behandling stadig opstå uforudsigelige komplikationer fx ved at patienten får en allergisk reaktion over for lægemidlet eller at patienten af genetiske årsager ikke responderer på behandlingen.

Lægemiddelrelaterede problemer kan omhandle problemer relateret til behandlingens effektivitet, det vil sige hvor vidt patienten opnår behandlingssucces (herunder manglende implementering af behandlingen). De kan også omhandle problemer relateret til sikkerhed og uønskede virkninger, hvor en iværksat behandling forårsager nye lægemiddelrelaterede problemer for patienten^{19;20}.

Hepler og Strand inddelte lægemiddelrelaterede problemer i følgende otte kategorier, som omfatter indikation, effektivitet og sikkerhed. De otte kategorier oversat til dansk ses i Tabel 1^{21;22}:

| Problemer relateret til behandlingens effektivitet og manglende behandlingssucces | |
|--|--|
| 1. Mulig ubehandlet indikation: | Patienten har muligvis et medicinsk problem, som burde behandles med lægemidler. |
| 2. Mulig uhensigtsmæssigt lægemiddelvalg: | Patienten har en behandlingskrævende tilstand, men det anvendte præparat er muligvis ikke det optimale. |
| 3. Mulig subterapeutisk dosering: | Patienten får det rigtige lægemiddel, men muligvis i for lav dosis til, at det har den ønskede virkning. |
| 4. Mangelfuld implementering af behandling: | Patienten får det rigtige lægemiddel, men anvender det muligvis ikke hensigtsmæssigt på grund af tekniske, psykiske, sociale eller økonomiske årsager. |
| Problemer relateret til sikkerhed og uønskede virkninger | |
| 5. Mulig overdosering: | Patienten får det rigtige lægemiddel, men muligvis i for høj dosis, så der er risiko for forgiftning. |
| 6. Mulig bivirkning: | Patienten oplever muligvis en bivirkning. |
| 7. Mulig interaktion: | Patienten har muligvis et medicinsk problem, som skyldes, at lægemidlet har interaktion med andre lægemidler eller med levnedsmidler. |
| 8. Mulig medicinering uden begrundet indikation: | Patienten anvender medicin, selvom der muligvis ikke er nogen medicinsk grund til det. |

Tabel 1: Kategorier af lægemiddelrelaterede problemer

Medicineringsprocessen

Ifølge rapporten Brug medicinen bedre - Perspektiver i klinisk farmaci udgivet af Lægemiddelstyrelsens arbejdsgruppe om klinisk farmaci i 2005 vil medicineringsprocessen basalt set være af samme karakter for alle patienter²³. I praksis vil et patientforløb dog typisk involvere mange aktører og informationskilder. Dermed er der flere faktorer, der kan påvirke lægemiddelbehandlingen og flere aktører med ansvar for opfangning af problemerne²³. Det basale medicineringsforløb kan ses i figur 1.

Ved en opfølgning/revurdering af behandlingen tages stilling til om behandlingen skal fortsætte (eventuelt med ændringer) eller seponeres. Medicineringsprocessen er derfor en kontinuert cirkulær proces. Som oftest foregår medicineringsprocessen problemfrit, men der kan opstå lægemiddelrelaterede problemer, som det er nødvendigt at tage hånd om. Ved en opfølgning bør der derfor også tages stilling til, om patienten oplever lægemiddelrelaterede problemer, og hvordan eventuelle lægemiddelrelaterede problemer kan afhjælpes.



Figur 1: Medicineringsprocessen

Medicineringsfejl

Fejl defineres i patientsikkerhedssammenhæng som mangelfuld gennemførelse af en plan eller valg af forkert plan til at opnå et bestemt mål. Fejl kan øge risikoen for skade eller føre direkte til skade²⁴. I et dansk studie defineredes en medicineringsfejl som en fejl i medicineringsprocessen – ordination, dispensering, administration og effektmonitorering - som resulterer i skade eller indebærer risiko for skade for patienten²⁵. Denne definition svarer til den meget anvendte definition af Bates: *“any error in the process of ordering, dispensing and administering drugs”*²⁶. Dansk lovgivning omfatter udelukkende fejl begået af sundhedsprofessionelle²⁷. I denne undersøgelse inkluderes medicineringsfejl forårsaget af sundhedsprofessionelles handlinger eller mangel på samme, samt mangelfuld implementering af behandling hos patienten, herunder non-compliance.

Utilsigtede lægemiddelhændelser

Utilsigtede lægemiddelhændelser defineres af WHO som skade forårsaget af lægemiddelbehandling, som ikke er relateret til selve sygdommen. Lægemiddelbehandling omfatter alle aspekter af behandlingen: diagnose eller manglende diagnosticering, behandling eller manglende iværksættelse af behandling, samt de systemer og værktøjer som anvendes i forbindelse med behandlingen. Utilsigtede lægemiddelhændelser kan være forebyggelige eller ikke-forebyggelige, hvor forebyggelige hændelser er forårsaget af fejl eller svigt af systemer og værktøjer²⁸.

Denne definition er meget lig den ofte anvendte definition af Bates, som beskriver en utilsigtet lægemiddelhændelse som *"an injury resulting from medical intervention related to a drug"*, hvor forebyggelige hændelser er hændelser forårsaget af medicineringsfejl og ikke-forebyggelige hændelser er hændelser, som på ingen måde kunne have været undgået²⁶.

I denne rapport defineres utilsigtede lægemiddelhændelser som helbredsmæssige konsekvenser for patienten forårsaget af lægemiddelrelaterede problemer og medicineringsfejl. Dette svarer til skadevoldende utilsigtede lægemiddelhændelser i den terminologi, som anvendes i Danmark i Patientsikkerhedssammenhæng. Utilsigtede lægemiddelhændelser kan resultere i øget brug af sundhedsvæsenet, flere administrative omkostninger, øgede lægemiddeludgifter, øget sygelighed, forværring af symptomer, nedsat livskvalitet, tabt arbejdsfortjeneste eller død.

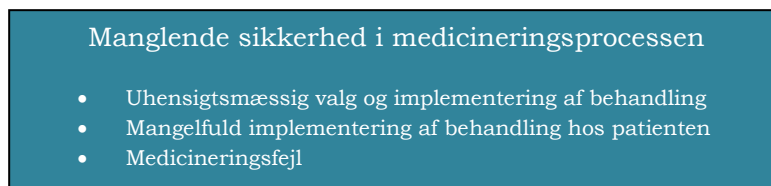
Forebyggelige utilsigtede lægemiddelhændelser.

I denne rapport defineres forebyggelige utilsigtede lægemiddelhændelser som utilsigtede lægemiddelhændelser forårsaget af medicineringsfejl. Disse hændelser anses for at være forebyggelige, idet fejl kan undgås. Man kan diskutere om mangelfuld implementering af behandlingen hos patienten i form af non-compliance også beror på fejl, der kan undgås. Compliance-problematikker beror dog ofte på mere komplekse problemstillinger.

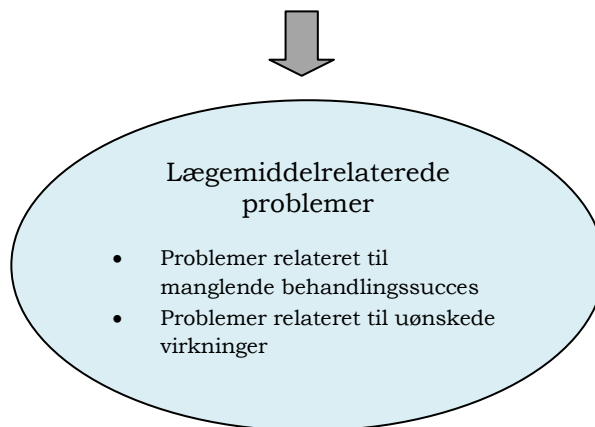
Et eksempel på en forebyggelig utilsigtet lægemiddelhændelse er en situation, hvor en patient udvikler en allergisk reaktion efter brug af penicillin, hvor lægen har ordineret penicillin på trods af, at patienten tidligere har oplyst, at han ikke kan tåle penicillin.

Utilsigtede lægemiddelhændelser som opstår i relation til velvalgt og hensigtsmæssig behandling er ikke forebyggelige lægemiddelhændelser. Disse skyldes ikke manglende sikkerhed i medicineringsprocessen. Et eksempel på en ikke forebyggelig lægemiddelhændelse kan være situationen oven for, men hvor hverken patient eller læge er vidende om, at patienten ikke kan tåle penicillin.

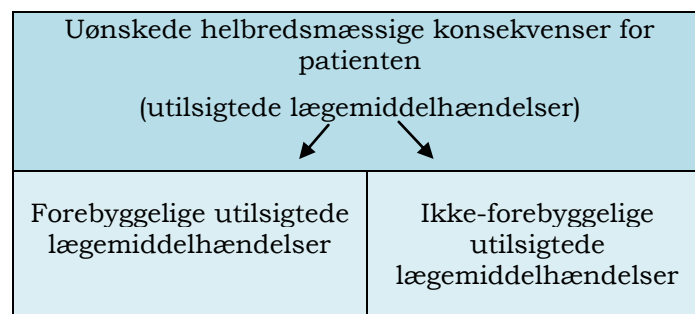
De forskellige begreber i et ikke optimalt medicineringsforløb kan illustreres ved hjælp af oversigtsdiagrammet i figur 2. Bemærk at de ikke-forebyggelige utilsigtede hændelser er med for fuldstændighedens skyld, men at de som beskrevet ovenfor ikke skyldes manglende sikkerhed i medicineringsprocessen.



Struktur og processer omkring behandlingen



Resultater af behandlingen



Figur 2: Sammenhæng mellem manglende sikkerhed i medicineringsprocessen, lægemiddelrelaterede problemer og utilsigtede hændelser.

Definitionerne i forhold til den danske sundhedslov

Ifølge den danske Sundhedslov er utilsigtede lægemiddelhændelser et resultat af sundhedsvæsenets handlinger (figur 3). Dermed anses konsekvenser af mangelfuld implementering af behandling hos patienten ikke for at være utilsigtede lægemiddelhændelser. Da omfanget af disse hændelser og konsekvenser heraf er vigtige at få belyst, og kan være konsekvenser af sundhedsvæsenets handlinger, er mangelfuld implementering af behandlinger taget med i referencerammen i denne undersøgelse.

Endvidere inkluderer utilsigtede hændelser både fejl og hændelser ifølge Sundhedsloven. Det vil sige, at der ikke sker en adskillelse af proces og resultat, som det specifikt gøres i denne rapport. Formålet med at adskille proces fra resultat er, at det i en kvalitetssikringstankegang er hensigtsmæssigt at se på årsags-virkningssammenhænge mellem sundhedsvæsenets struktur og indsats og patienters udbytte heraf. I den forbindelse differentieres mellem hændelser, der foregår på struktur, proces og resultatniveau. I figur 2 ses hvordan handlinger foretaget i

medicineringsprocessen og identifikation af lægemiddelrelaterede problemer har relation til struktur og processer omkring behandlingen, mens konsekvenser af lægemiddelrelaterede problemer i form af utilsigtede lægemiddelhændelser er resultater heraf.

Endvidere omfatter Sundhedslovens definition både skadevoldende hændelser og hændelser, der kunne have været skadevoldende. I denne rapport er fokus på skadevoldende utilsigtede hændelser, idet disse har samfundsøkonomisk konsekvens. De ikke skadevoldende utilsigtede hændelser vil i denne rapport være lægemiddelrelaterede problemer, men ikke utilsigtede hændelser, da de er uden helbredsmæssig konsekvens for patienten.

Utilsigtede hændelser ifølge dansk lovgivning

Ifølge Sundhedsloven §198 stk. 4 defineres en utilsigtet hændelse som: *en begivenhed, der forekommer i forbindelse med sundhedsfaglig virksomhed, herunder præhospital indsats, eller i forbindelse med forsyning af og information om lægemidler. Utilsigtede hændelser omfatter på forhånd kendte og ukendte hændelser og fejl, som ikke skyldes patientens sygdom, og som enten er skadevoldende eller kunne have været skadevoldende, men forinden blev afværget eller i øvrigt ikke indtraf på grund af andre omstændigheder.*

Autoriserede sundhedspersoner samt personer, der handler på disse ansvar, ambulancebehandlere, apotekere og apotekspersonale har pligt til at rapportere utilsigtede hændelser til DPSD.

Disse personer skal rapportere utilsigtede hændelser, som opstår i forbindelse med sundhedsfaglig virksomhed. De har pligt til at rapportere de utilsigtede hændelser, som de selv er impliceret i og hændelser, de bliver opmærksom på hos andre. Bivirkninger ved medicin skal ikke rapporteres.

Figur 3: Fakta om utilsigtede hændelser ifølge dansk lovgivning²⁷

2.2 Litteratursøgning

Der blev foretaget en litteratursøgning i maj 2012 i PubMed efter:

1. litteraturgennemgange publiceret i perioden januar 2006 – maj 2012
2. epidemiologiske studier af nyere dato, som ikke indgik i en publiceret litteraturgennemgang.

Der blev desuden søgt efter grå litteratur i form af rapporter via søgemaskinen Google og på skandinaviske hjemmesider. Søgestrategien ses i Bilag 1.

Artikler og rapporter publiceret på skandinavisk eller engelsk blev inkluderet, såfremt de opfyldte de opstillede kriterier. Artiklerne skulle omhandle forekomst (prævalens) eller opståen af nye tilfælde (incidens) af lægemiddelrelaterede problemer eller konsekvenser heraf i form af sundhedsøkonomiske eller helbredsmæssige konsekvenser. Desuden skulle litteraturen omhandle studier af patienter i den primære sundhedssektor. Det vil sige, at studier over lægemiddelrelaterede problemer opstået hos indlagte patienter ikke blev inddraget.

2.3 Databearbejdning

En tabel til dataekstraktion blev udarbejdet. Følgende data blev ekstraheret fra de inkluderede studier: Forfatter, publikationsår, design, anvendte metoder og definitioner, antal studier inkluderet i litteraturgennemgangsartikler, forekomst af lægemiddelrelaterede problemer og konsekvenser af lægemiddelrelaterede problemer, type af lægemiddelrelaterede problemer og type af konsekvenser af lægemiddelrelaterede problemer.

2.4 Dataanalyse

Data er rapporteret, som de forekommer i de originale studier. Data fra de inkluderede studier (litteraturgennemgange eller originalartikler) er aggregeret og angivet som median med tilhørende interval.

Forekomst af lægemiddelrelaterede problemer kan opgøres som *prævalens* eller *incidens*. Prævalens betyder forekomst og angiver det antal personer, som har et lægemiddelrelateret problem på et givent tidspunkt, mens incidens angiver det antal personer, som i løbet af en given periode *udvikler* fx et lægemiddelrelateret problem (altså nye problemer). Det er for både *prævalens* og *incidens* nødvendigt at angive det tidsrum, målingen er gældende for. I rapporten anvendes hhv. forekomst og forekomst af nye tilfælde i stedet for prævalens og incidens. Incidens angives ofte ved hjælp af persontid, som tager højde både for antallet af personer, og for hvor lang tid, hver enkelt person er blevet fulgt i et studie. Da de fleste studier angav incidens med anvendelse af personmåneder, blev alle opgørelser af nye tilfælde (incidens) af lægemiddelrelaterede problemer eller utilsigtede lægemiddelhændelser omregnet på basis heraf. En opgørelse af antal hændelser pr. 1.000 personmåneder betyder altså det antal hændelser, man kan forvente blandt 1.000 personer, som er fulgt 1 måned.

Konsekvenser af lægemiddelrelaterede problemer blev bredt vurderet i denne undersøgelse. Det kunne være sundhedsrelaterede konsekvenser: brug af sundhedsvæsenet, administrative omkostninger, øgede lægemiddeludgifter eller øget sygelighed, eller det kunne være mere samfundsøkonomiske konsekvenser som tabt arbejdsfortjeneste eller død.

Det var som oftest ikke muligt ud fra litteraturen at sætte konkrete omkostningstal på konsekvenser af lægemiddelrelaterede problemer, da disse er systemspecifikke. Hvis beregningerne var foretaget i litteraturen, blev der refereret til beregningsmodellerne.

Perspektivering til danske forhold

Viden om forekomsten af utilsigtede lægemiddelhændelser i den danske befolkning er vigtig for både samfund og sundhedsvæsen. Undersøgelsens resultater er derfor forsøgt omregnet til danske forhold ved hjælp af data om lægemiddelforbrug og indlæggelser i den danske befolkning.

Den slags omregninger indebærer naturligvis visse forbehold.

For det første kan man ikke vide om de forhold, der har været gældende i de enkelte undersøgelser, også er gældende for andre patienter og i andre lande. For det andet er det ikke de samme studier, som har leveret data til de forskellige estimater af forekomst af utilsigtede lægemiddelhændelser. Det gør, at de omregnede tal ikke umiddelbart kan sammenlignes.

Vi ved dog fra et tidligere studie, at forekomsten af utilsigtede lægemiddelhændelser i Danmark er på niveau med forekomsten i andre vestlige lande⁶¹.

Som basis for omregningerne er anvendt en række oplysninger om den danske befolkning. Befolkningstallet var ifølge Danmarks Statistik pr. 1. januar 2012 5.580.000 personer, mens antallet af ældre (65 år eller derover) var 968.084.

En opgørelse af lægemiddelforbruget i den danske befolkning fordelt på aldersgrupper foretaget af Lægemiddelstyrelsen (nu Sundhedsstyrelsen) for Danmarks Apotekerforening viser, at 73 % af befolkningen i 2009 anvendte lægeordineret medicin, mens det hos de ældre var 93 %.

Antallet af indlæggelser i den samlede befolkning var 1.197.206 ifølge Danmarks Statistiks opgørelse af sygehusbenyttelse i 2010, mens det hos ældre var 484.084. I omregningerne er antaget, at alle indlagte anvendte medicin, og dermed var i risiko for utilsigtede lægemiddelhændelser.

3. Resultater

Søgningen i PubMed resulterede i 163 abstracts, som alle blev gennemset, og 25 artikler^{2;29-50}, og et epidemiologisk afsnit fra 1 rapport⁵¹ blev inkluderet. De var publiceret i årene 2001 til 2012. Ud over litteraturgennemgangsstudier indgik 5 retrospektive kohortestudier^{30;31;36;47;48}, 2 prospektive kohortestudier^{32;33}, 1 prospektiv case-kontrolstudie⁴⁰, 1 retrospektiv gennemgang af survey-data³⁵, 2 metaanalyser^{41;43} og 1 økonomisk studie³⁹.

Der blev inkluderet studier gennemført blandt patienter i den primære sundhedssektor og studier gennemført i hospitalssektoren med det formål at identificere indlæggelser forårsaget af lægemiddelrelaterede problemer, opstået i den primære sundhedssektor.

Data fra studierne ses i Tabel 5 side 33.

3.1 Omfang af utilsigtede lægemiddelhændelser som konsekvens af lægemiddelrelaterede problemer

Der var 8 studier, som rapporterede data om omfang af utilsigtede lægemiddelhændelser i befolkningen på tværs af aldersgrupper.

Af de 8 studier var der et prospektivt case-kontrolstudie⁴⁰, 1 prospektivt kohortestudie³³, 1 retrospektiv gennemgang af surveys³⁵ og 5 systematiske litteraturgennemgange^{2;34;37;38;50}. Der var 6 studier, som rapporterede data om forekomst af utilsigtede lægemiddelhændelser hos ældre. Af de 6 studier var der 5 litteraturgennemgange^{29;34;37;38;51} og 1 retrospektivt kohortestudie³⁰.

Data ses i Tabel 2¹.

3.1.1 Forekomst af nye tilfælde af utilsigtede lægemiddelhændelser på tværs af aldersgrupper

Tre studier rapporterede forekomst af nye tilfælde af utilsigtede lægemiddelhændelser i befolkningen^{2;29;51}. Derudover indeholdt studiet af Taché data, som gjorde det muligt i dette studie at estimere forekomst af nye tilfælde af utilsigtede lægemiddelhændelser i primærsektoren ud fra 6 studier³⁴.

Forekomsten af nye tilfælde af utilsigtede lægemiddelhændelser på tværs af aldersgrupper blev i et studie estimeret til 14,9 (fra 4,0 til 91,3) per 1.000 personmåneder, mens forekomsten af nye tilfælde af forebyggelige utilsigtede lægemiddelhændelser blev estimeret til 5,6 (fra 1,1 til 10,1) per 1.000 personmåneder².

Forekomsten af nye tilfælde af utilsigtede lægemiddelhændelser, som var så alvorlige, at de krævede indlæggelse, blev estimeret til 0,45 [fra 0,10 til 13,1] per 1.000 personmåneder. Der var meget stor spredning på dette resultat. Det tilsvarende estimat for forebyggelige hændelser var 4,5 per 1.000 personmåneder (baseret på ét enkelt studie)².

På baggrund af studiet af Taché estimeredes forekomsten af nye tilfælde af utilsigtede lægemiddelhændelser på tværs af aldersgrupper til 21,6 [fra 2,4 til 78,9] per 1.000 personmåneder, og forekomsten af nye tilfælde af forebyggelige utilsigtede lægemiddelhændelser til 2,8 [fra 0,30 til 15,9] per 1.000 personmåneder³⁴.

Sammenfattes data, resulterer dette i 18,5 [fra 14,9 til 21,6] nye tilfælde af utilsigtede lægemiddelhændelser per 1.000 personmåneder i primærsektoren og 4,2 [fra 2,8 til 5,6] nye tilfælde af

¹ I undersøgelsen anvendes både begrebet lægemiddelrelaterede problemer og utilsigtede lægemiddelhændelser som beskrevet i metodeafsnittet. Lægemiddelrelaterede problemer relaterer sig til processen i den medicinske behandling af patienten og omfatter fx medicineringsfejl. Utilsigtede lægemiddelhændelser relaterer sig til resultatet af behandlingen og er dermed konsekvenser af lægemiddelrelaterede problemer.

| | Forekomst af nye tilfælde af utilsigtede lægemiddelhændelser Angivet per 1.000 personmåneder Median [interval] | | | Forekomst af utilsigtede lægemiddelhændelser (%) Median [interval] | | |
|------------------------------------|--|-------------------------------------|----------|---|--|---|
| | På tværs af alder | Hos ældre | Hos børn | På tværs af alder | Hos ældre | Hos børn |
| Tasché et al. ³⁴ | UTH: 21,6 [2,4-78,9] fUTH: 2,8 [0,30-15,9] | UTH: 16,5 [4,6-26,7] fUTH:1,3 | | UTH: 12,8 [2,8-4,7] LRI: 5,1 [0,2-41,3] | UTH: 9,9 [7,7-22,3] LRI: 22,6 | UTH: 15,8 LRI: 2,8 |
| Thomsen et al. ² | UTH: 14,9 [4,0-91,3] fUTH: 5,6 [1,1-10,1] LRI: 0,45 [0,10-13,1] fLRI: 4,5 | | | | | |
| Kongkaew et al. ³⁷ | | | | LRI: 5,3 [2,7-9,0] ^a | LRI:10,7 [9,6-13,3] ^a | LRI: 4,1 [0,2-5,3] ^a |
| Howard et al. ³⁸ | | | | LRI: 6,4 [2,5-30,7] fLRI: 3,7 [1,4-15,4] | LRI: 25,2 [5,3-30,7] fLRI: 8,2 [3,1-15,4] | |
| Leendertse et al. ⁴⁰ | | | | LRI: 5,6 fLRI: 2,6 | | |
| Garcia-Caballos ²⁹ | | UTH:57,6 fUTH: 21,3 | | | UTH: 20,0 ^b | |
| Kalisch et al. ³⁰ | | | | | LRI: 13,3 fLRI: 2,7 | |
| Lægemiddels tyrelsen ⁵¹ | | UTH: 27,0 fUTH: 6,9 | | | | |
| Sarkar et al. ³⁵ | | | | UTH: 0,05 | | |
| Baena et al. ³⁶ | | | | LRI: 33,2 | | |
| Winterstein et al. ⁵⁰ | | | | LRI: 7,1 [5,7-16,2] fLRI: 4,3 [3,1-9,5] ^a | | |
| Smyth et al. ⁴² | | | | | | UTH: 1,4 [1,3-11,0] LRI: 2,9 [2,6-3,1] |
| Impicciatore et al. ⁴³ | | | | | | UTH: 1,5 [0,7-3,0] LRI: 2,1 [1,0-3,8] |
| Hohl et al. ³³ | | | | LRI: 12,2 | | |
| Median [interval] | | | | | | |
| - UTH: | 18,5[14,9-21,6] | 27,0[16,5-57,6] | - | 6,6 [0,05-12,8] | 15,0[9,9-20,0] | 1,5[1,4-15,8] |
| - fUTH: | 4,2[2,8-5,6] | 6,9 [1,3-21,3] | - | - | - | - |
| - LRI: | 0,45 | - | - | 6,4 [5,1-33,2] | 16,6[10,7-22,6] | 2,8 [2,1-4,1] |
| - fLRI: | 4,5 | - | - | 3,7 [2,6-4,3] | 5,6 [2,7-8,2] | - |

Tabel 2: Forekomst af utilsigtede lægemiddelhændelser som konsekvens af lægemiddelrelaterede problemer i befolkningen generelt og hos ældre og børn

UTH = utilsigtede lægemiddelhændelser, fUTH = forebyggelige utilsigtede lægemiddelhændelser, LRI = lægemiddelrelaterede indlæggelser, fLRI = forebyggelige lægemiddelrelaterede indlæggelser.

^aData er opgjort som mediantal med det tilhørende interkvartile interval.

^bOpgjort første måned efter udskrivelse.

forebyggelige utilsigtede lægemiddelhændelser per 1.000 personmåneder på tværs af aldersgrupper.

Af de 6 studier i Tachés litteraturgennemgang indgår de 4 også i litteraturgennemgangen af Thomsen.

3.1.2 Forekomst af nye tilfælde af utilsigtede lægemiddelhændelser hos ældre

Blandt ældre blev forekomsten af nye tilfælde af utilsigtede lægemiddelhændelser rapporteret til 16,5 [fra 4,6 til 26,7], 27,0 og 57,6 per 1.000 personmåneder i 3 studier, mens forekomsten af nye tilfælde af forebyggelige utilsigtede lægemiddelhændelser blev rapporteret til hhv. 1,3, 6,9 og 21,3 per 1.000 personmåneder i de tre studier^{29;34;51}.

Sammenfattes data, resulterer dette i 27,0 [fra 16,5 til 57,6] tilfælde af nye utilsigtede hændelser per 1.000 personmåneder, og 6,9 nye tilfælde af forebyggelige utilsigtede lægemiddelhændelser [fra 1,3 til 21,3] per 1.000 personmåneder hos ældre.

Hvad kan forskningsresultaterne fortælle os om forekomsten af nye tilfælde af utilsigtede lægemiddelhændelser i den danske primære sundhedssektor?

Viden om forekomsten af utilsigtede lægemiddelhændelser i den danske befolkning er vigtig for både samfund og sundhedsvæsen. Forskningsresultaterne er derfor forsøgt omregnet til danske forhold ved hjælp af data om lægemiddelforbrug i den danske befolkning.

Den slags omregninger indebærer naturligvis visse forbehold.

For det første kan man ikke vide om de forhold, der har været gældende i de enkelte undersøgelser, også er gældende for andre patienter og i andre lande. For det andet er det ikke de samme studier, som har leveret data til de forskellige estimater af forekomst af utilsigtede lægemiddelhændelser. Det gør, at de omregnede tal ikke umiddelbart kan sammenlignes.

Forskningsresultaterne viste, at man hver måned blandt 1.000 lægemiddelbrugere kan forvente:

- 18,5 [fra 14,9 til 21,6] nye tilfælde af utilsigtede lægemiddelhændelser
- 4,2 [fra 2,8 til 5,6] nye tilfælde af forebyggelige utilsigtede lægemiddelhændelser

Andre studier som specifikt undersøgte forekomsten af nye tilfælde af utilsigtede lægemiddelhændelser hos ældre viste, at man blandt 1000 ældre lægemiddelbrugere kan forvente:

- 27,0 [fra 16,5 til 57,6] nye tilfælde af utilsigtede lægemiddelhændelser
- 6,9 [fra 1,3 til 21,3] nye tilfælde af forebyggelige utilsigtede lægemiddelhændelser.

Omregning af disse tal til danske forhold viste, at man på årsbasis i den danske primærsektor må forvente:

- ca. 904.300 tilfælde af utilsigtede lægemiddelhændelser blandt lægemiddelbrugere
- ca. 205.300 forebyggelige utilsigtede lægemiddelhændelser blandt lægemiddelbrugere

Blandt ældre (65 år eller derover) lægemiddelbrugere må man tilsvarende på årsbasis forvente:

- ca. 292.000 utilsigtede lægemiddelhændelser
- ca. 74.500 forebyggelige utilsigtede lægemiddelhændelser.

Figur 4: Forekomsten af nye tilfælde af utilsigtede lægemiddelhændelser

3.1.3 Forekomst af utilsigtede lægemiddelhændelser på tværs af aldersgrupper

Forekomsten af utilsigtede lægemiddelhændelser opstået i den primære sundhedssektor på tværs af aldersgrupper blev i en retrospektiv gennemgang af to forskellige amerikanske surveys vurderet til 0,05 %³⁵. Det er meget lavere end de 12,8 % [fra 2,8 til 34,7 %] estimeret i en litteraturgennemgang³⁴. Her varierede prævalensen fra 4,15 % i retrospektive studier til 20,1 % i

prospektive studier³⁴. Det lave estimat i gennemgangen af de to amerikanske surveys skyldes antageligt, at de to surveys ikke havde opgørelse af utilsigtede hændelser som hovedformål. Det var et tema blandt andre i de to større surveys, hvor praktiserende læger blev bedt om at angive, om de havde oplevet utilsigtede hændelser i deres praksis.

Syv studier analyserede indlæggelser eller skadestuehenvendelser forårsaget af lægemiddelrelaterede problemer^{33;34;36-38;40;50}. Sammenfattes data, resulterer det i en forekomst af lægemiddelrelaterede indlæggelser på 6,4 % [fra 5,1 % til 33,2 %].

En række af de lægemiddelrelaterede indlæggelser kunne have været forebygget, idet de var forårsaget af medicineringsfejl eller mangelfuld implementering af behandlingen hos patienten. Tre studier havde valgt specifikt at opgøre forekomsten af forebyggelige lægemiddelrelaterede indlæggelser. På baggrund af data fra disse tre studier estimeredes forekomsten af forebyggelige utilsigtede lægemiddelehændelser til 3,7 % [fra 2,6 % til 4,3 %]^{38;40;50}.

Hvad kan forskningsresultaterne fortælle os om forekomsten på danske hospitaler af indlæggelser forårsaget af utilsigtede lægemiddelehændelser?

Viden om forekomsten af utilsigtede lægemiddelehændelser i den danske befolkning er vigtig for både samfund og sundhedsvæsen. Undersøgelsens resultater er derfor forsøgt omregnet til danske forhold ved hjælp af data om lægemiddelforbrug og indlæggelser i den danske befolkning.

Den slags omregninger indebærer naturligvis visse forbehold. For det første kan man ikke vide om de forhold, der har været gældende i de enkelte undersøgelser, også er gældende for andre patienter og i andre lande. For det andet er det ikke de samme studier, som har leveret data til de forskellige estimater af forekomst af utilsigtede lægemiddelehændelser. Det gør, at de omregnede tal ikke umiddelbart kan sammenlignes.

Forskningsresultaterne viste, at man kan forvente, at:

- 6,4 % [fra 5,1 % til 33,2 %] af alle indlæggelser skyldes utilsigtede lægemiddelehændelser
- 3,7 % [fra 2,6 % til 4,3 %] af alle indlæggelser skyldes forebyggelige utilsigtede lægemiddelehændelser

Andre studier har specifikt undersøgt forekomsten af indlæggelser forårsaget af utilsigtede lægemiddelehændelser hos ældre. Disse studier viste, at

- 16,6 % [fra 10,7 % til 22,6 %] af alle indlæggelser af ældre skyldes utilsigtede lægemiddelehændelser
- 5,6 % [fra 2,7 % til 8,2 %] af alle indlæggelser hos ældre skyldes forebyggelige utilsigtede lægemiddelehændelser

Omregning af disse tal til danske forhold viste, at man må forvente, at der i den danske befolkning årligt sker:

- ca. 76.600 indlæggelser, som skyldes utilsigtede lægemiddelehændelser
- ca. 44.300 indlæggelser, som skyldes forebyggelige utilsigtede lægemiddelehændelser

Blandt ældre (65 år eller derover) må man tilsvarende forvente, at der årligt sker:

- ca. 27.100 indlæggelser af ældre, som skyldes forebyggelige utilsigtede lægemiddelehændelser.

Figur 5: Forekomsten af indlæggelser forårsaget af utilsigtede lægemiddelehændelser

3.1.4 Forekomst af utilsigtede lægemiddelhændelser hos børn og ældre

Baseret på to studier var forekomsten af utilsigtede lægemiddelhændelser opstået blandt ældre i den primære sundhedssektor 15,0 % [fra 9,9 % til 20,0 %]^{29;34}. Hos børn var forekomsten 1,5 % [fra 1,4 % til 15,8 %]^{34;42;43}.

To af litteraturgennemgangene undersøgte desuden den aldersafhængige risiko for indlæggelse med utilsigtede lægemiddelhændelser. Studierne fandt, at børn har signifikant mindre, og ældre signifikant øget risiko for indlæggelse med utilsigtede lægemiddelhændelser i forhold til befolkningen generelt^{34;37}.

Sammenfattes data om hhv. børn og ældre, var 2,8 % [fra 2,1 % til 4,1 %] af indlæggelser hos børn lægemiddelrelaterede, mens 16,6 % [fra 10,7 % til 22,6 %] af indlæggelserne hos ældre var lægemiddelrelaterede. Prævalensen af forebyggelige indlæggelser hos ældre var 5,6 % [fra 2,7 % til 8,2 %]; tilsvarende data fandtes ikke for børn.

3.2 Forebyggelighed af utilsigtede lægemiddelhændelser

To studier vurderede, at 19 % [fra 17 % til 21 %] af de utilsigtede lægemiddelhændelser i den primære sundhedssektor kunne have været forebygget, når man ser på tværs af aldersgrupper^{2;34}. Hos ældre vurderedes 41 % [fra 36 % til 46 %] af de utilsigtede lægemiddelhændelser at kunne have været forebygget^{29;51}.

Seks studier vurderede, at 53 % [fra 20 % til 73 %] af de lægemiddelrelaterede indlæggelser kunne have været forebygget, når man ser på tværs af aldersgrupper^{34;36;38;40;50;52}. Hos ældre kunne 20 % være forebygget (ét studie)³⁰.

Samlet set kan siges, at mellem 19 % og 41 % af de utilsigtede lægemiddelhændelser opstået i den primære sundhedssektor og 53 % af indlæggelser forårsaget af utilsigtede lægemiddelhændelser kunne have været forebygget.

Resultaterne antyder, at ældre oftere oplever utilsigtede lægemiddelhændelser forårsaget af medicineringsfejl eller mangelfuld implementering af deres behandling end resten af befolkningen, idet andelen af forebyggelige utilsigtede lægemiddelhændelser er mere end dobbelt så høj hos ældre. Resultaterne antyder også, at ca. halvdelen af de lægemiddelrelaterede indlæggelser kunne have været undgået. At der er langt flere forebyggelige lægemiddelrelaterede indlæggelser, end der er forebyggelige utilsigtede lægemiddelhændelser i primærsektoren antyder, at medicineringsfejl og mangelfuld implementering af behandlinger oftere resulterer i alvorlige utilsigtede lægemiddelhændelser, som kræver indlæggelse, end andre lægemiddelrelaterede problemer.

Hvad kan forskningsresultaterne fortælle os om sammenhængen mellem medicineringsfejl og utilsigtede lægemiddelhændelser?

Forebyggelige utilsigtede hændelser er forårsaget af medicineringsfejl. Det vil sige, at der opstod en eller flere fejl i medicineringsprocessen, som resulterede i en utilsigtet lægemiddelhændelse.

- 19 % [fra 17 % til 21 %] af de utilsigtede lægemiddelhændelser opstået i den primære sundhedssektor kunne have været forebygget.
- 41% [fra 36 % til 46 %] af de utilsigtede lægemiddelhændelser hos ældre kunne have været forebygget.
- 53% [fra 20 % til 73 %] af de lægemiddelrelaterede indlæggelser kunne have været forebygget.

Forskningsresultaterne antyder, at:

- ældre oftere udsættes for medicineringsfejl, der fører til utilsigtede hændelser end resten af befolkningen
- Ca. halvdelen af de lægemiddelrelaterede indlæggelser kunne have været undgået.
- Medicineringsfejl og mangelfuld implementering af behandlinger oftere resulterer i alvorlige utilsigtede lægemiddelhændelser, som kræver indlæggelse, end andre lægemiddelrelaterede problemer.

Figur 6: Sammenhængen mellem medicineringsfejl og utilsigtede lægemiddelhændelser

3.3 Risikofaktorer for utilsigtede lægemiddelhændelser

En række epidemiologiske studier havde som formål at bestemme, hvilke faktorer indebar særlig risiko for at opleve utilsigtede lægemiddelhændelser. Det blev gjort statistisk ved at sammenligne forekomsten af utilsigtede lægemiddelhændelser blandt personer med og uden den undersøgte risikofaktor, fx ved at sammenligne forekomst af utilsigtede hændelser blandt ældre og yngre. Risikoen angives med en odds ratio, som viser hvor mange gange højere risikoen er hos personer med risikofaktoren i forhold til personer uden risikofaktoren. En odds ratio på 2 viser altså, at risikoen var dobbelt så stor blandt personer med risikofaktoren end uden risikofaktoren.

Et studie fandt en række vigtige risikofaktorer for lægemiddelrelateret indlæggelse, hvoraf de vigtigste var nedsat kognitiv funktion og det at have flere sygdomme. Risikofaktorerne for lægemiddelrelateret indlæggelse var: mindst 4 diagnoser (odds ratio 8,1), nedsat kognitiv funktion (odds ratio 11,9), nedsat nyrefunktion (odds ratio 2,6), non-compliance (odds ratio 2,3), polyfarmaci (odds ratio 2,7) og afhængighed i boform (odds ratio 3,0)⁴⁰.

Et andet studie fandt ligeledes, at polyfarmaci øgede risikoen for at opleve en utilsigtet lægemiddelhændelse i almen praksis (odds ratio 3,83), ligesom der var større risiko for, at en utilsigtet hændelse opstod i almen praksis end i specialpraksis (odds ratio 2,22)³⁵.

Et tredje studie fandt, at stigende alder var en risikofaktor, og i langt højere grad, stigende antal lægemidler. I forhold til ikke at bruge medicin var der en høj risiko for utilsigtede lægemiddelhændelser ved brug af 1-2 lægemidler (odds ratio 19,91), som var endnu højere ved brug af mindst 3 lægemidler (odds ratio 22,71)³⁶.

Samme undersøgelse viste, at patienter i alderen 45-64, som tog mindst 3 lægemidler havde en meget høj risiko for utilsigtede lægemiddelhændelser (odds ratio 64,07), mens den også var høj hos ældre over 65, som tog mindst 3 lægemidler (odds ratio 31,5)³⁶.

Opsummerende er de vigtige risikofaktorer for utilsigtede lægemiddelhændelser: flere diagnoser, nedsat kognitiv funktion, polyfarmaci, høj alder. Det viser, at svage ældre med kroniske sygdomme er i høj risiko for at opleve utilsigtede lægemiddelhændelser og dermed er en vigtig fokusgruppe.

Hvad kan forskningsresultaterne fortælle os om risikofaktorer for utilsigtede lægemiddelhændelser?

De vigtige risikofaktorer for at opleve utilsigtede lægemiddelhændelser er:

- flere diagnoser
- nedsat kognitiv funktion
- polyfarmaci
- høj alder.

Det viser, at svage ældre med kroniske sygdomme må forventes at være i større risiko for at opleve utilsigtede lægemiddelhændelser end andre, og dermed er en vigtig fokusgruppe.

Figur 7: Risikofaktorer for utilsigtede lægemiddelhændelser

3.4 Økonomisk konsekvens af lægemiddelrelaterede problemer

To studier estimerede omkostningerne forbundet med utilsigtede lægemiddelhændelser opstået i den primære sundhedssektor^{31;32}. Begge studier fandt, at utilsigtede lægemiddelhændelser øgede sundhedsudgifterne.

Det ene studie undersøgte omkostninger forbundet med 1.210 utilsigtede lægemiddelhændelser opstået hos ældre patienter i almen praksis, og fandt at de øgede omkostninger efter en utilsigtet lægemiddelhændelse var 1.310 USD højere i forhold til en kontrolgruppe uden utilsigtede lægemiddelhændelser. Tilsvarende var de øgede omkostninger efter en forebyggelig utilsigtet lægemiddelhændelse 1.983 USD højere end i kontrolgruppen.

Baseret på resultaterne blev beregnet, at der årligt vil være omkostninger relateret til utilsigtede lægemiddelhændelser på 65.631 USD per 1.000 ældre patienter, hvoraf de 27.365 USD skyldes omkostninger til forebyggelige utilsigtede lægemiddelhændelser³¹.

Det andet studie fandt, at omkostningerne forbundet med utilsigtede lægemiddelhændelser steg lineært, og at omkostninger forbundet med en utilsigtet lægemiddelhændelse var 926 USD i 2006, svarende til at de årlige omkostninger til utilsigtede lægemiddelhændelser opstået i primærsektoren i 2006 var 8 milliarder USD. Tre studier estimerede omkostninger forbundet med utilsigtede lægemiddelhændelser, der forårsagede skadestuehenvendelser eller hospitalsindlæggelse^{33;36;39}.

I det hollandske HARM-studie blev de sundhedsøkonomiske konsekvenser af forebyggelige lægemiddelrelaterede indlæggelser estimeret på baggrund af 715 indlæggelser, hvoraf 332 var forebyggelige. Det gennemsnitlige antal indlæggelsesdage var 8, og 7,2 % af patienterne blev indlagt på intensiv afdeling. De gennemsnitlige sundhedsomkostninger forbundet med en forebyggelig indlæggelse var 5.461 €, mens omkostninger pga. tabt arbejdsfortjeneste for en person under 65 år var 1.712 €. De samlede gennemsnitlige omkostninger estimeredes til 6.009 € på tværs af aldersgrupper³⁹.

Det andet studie fandt, at signifikant flere patienter med utilsigtet lægemiddelhændelser måtte tilbringe ekstra dage på hospitalet, idet 6,3 % af patienterne med utilsigtede hændelser måtte tilbringe ekstra dage på hospitalet mod kun 3,4 % af andre patienter. Disse patienter gjorde også signifikant mere brug af sundhedsydelser i primærsektoren, idet 1,73 % vs. 1,22 % brugte ydelser i primærsektoren. De månedlige omkostninger var 1,9 gange højere ved utilsigtede lægemiddelhændelser (325 CAD vs. 96 CAD³³).

Det tredje studie fandt, at de gennemsnitlige omkostninger ved utilsigtede lægemiddelhændelser der førte til skadestuehenvendelse, var 329,5 €³⁶.

Hvad kan forskningsresultaterne fortælle os om sundhedsudgifter forbundet med utilsigtede lægemiddelhændelser?

- Utilsigtede lægemiddelhændelser er forbundet med øgede sundhedsudgifter, hvilket især skyldes ekstra indlæggelsesdage.
- De anvendte økonomiske modeller er meget forskellige, men inkluderer sjældent indirekte udgifter til fx tabt arbejdsfortjeneste.
- Udgifter til en utilsigtet lægemiddelhændelse i almen praksis blev i studierne estimeret til mellem 926 USD og 1.310 USD, svarende til mellem ca. 5.460 DKK og 7.730 DKK
- Udgifter til forebyggelige utilsigtede lægemiddelhændelser blev i ét studie fundet til at være 50 % højere end til ikke-forebyggelige utilsigtede lægemiddelhændelser (1.983 USD, svarende til 11.700 DKK)
- Udgifter til en forebyggelig lægemiddelrelateret indlæggelse blev i ét studie estimeret til 6.009 €, svarende til ca. 45.000 DKK

Figur 8: sundhedsudgifter forbundet med utilsigtede lægemiddelhændelser

3.5 Forekomst og konsekvenser af non-compliance hos patienter med hjerte-kar-sygdom eller diabetes

Non-compliance er lægemiddelrelaterede problemer, som kan resultere i utilsigtede lægemiddelhændelser. Forebyggelige utilsigtede lægemiddelhændelser skyldes i en patientsikkerhedstankegang medicineringsfejl. Compliance-problematikker beror dog ofte på komplekse problemstillinger, og det kan derfor være vanskeligt at vurdere hvorvidt non-compliance skyldes fejl i medicineringsprocessen.

Langt de fleste inkluderede studier anvendte den såkaldte *medication possession ratio* (MPR) som mål for compliancegrad. MPR angiver forholdet mellem det tidsinterval, en person har købt medicin til i forhold til det tidsinterval, der går mellem fx to receptindløsninger. Det vil sige, at en ratio på 1 angiver perfekt compliance; MPR på mindre end 1 angiver underforbrug, og MPR over 1 angiver overforbrug. Ved mange sygdomme sættes grænseværdien mellem compliance og non-compliance ved 80 % (svarende til 0,8).

Vedholdenhed (persistence) angiver den tid, en person fortsætter sin medicinske behandling i forhold til den tid, personen burde have fortsat behandlingen. På samme måde som for MPR angiver en ratio på 1, at personen vedholder sin behandling som aftalt, og en ratio på under 1 angiver, at personen stopper behandlingen før tid. Værdien angives ofte omregnet til %, hvor en ratio på 0,5 svarer til 50%.

Et studie refereret i Ho et al. fandt, at 50 % med hypertension havde stoppet behandlingen efter 1 år, og at i gennemsnit undlades 10 % af dosis hver dag. I samme studie fandtes, at 11 % af patienter med hjerteinsufficiens anvendte mindre end 80 % af deres medicin⁴⁶.

Et studie fandt, at patienterne var mere vedholdende og kompliance med diabetesbehandling end med behandling for hjerte-kar-sygdom⁴⁷.

Et retrospektivt kohortestudie fandt, at nyopdagede blodtrykspatienter havde følgende compliance beregnet ved hjælp af PDC (proportion of days covered, svarende til MPR): 25,7 % havde lav compliance (MPR \leq 40 %), 14,8 % havde moderat compliance (MPR 41 – 60 %), 18,1 % havde god compliance (MPR 61 – 80 %), og 41,5 % havde høj compliance (MPR $>$ 80 %). Risikoen for enten død, slagtilfælde eller AMI (akut myokardieinfarkt) faldt signifikant med stigende compliance. I alt fik 263 patienter (4,0 %) et af de tre endpoints: 768 døde, 370 fik et slagtilfælde, og 191 et AMI⁴⁸.

I to litteraturgennemgange fandtes, at 10 % øgning i MPR var associeret med 2 % til 9 % fald i årlige sundhedsomkostninger, og 13 % øgning i MPR medførte 16,1 % fald hos patienter med hjerte-kar-sygdom eller diabetes^{44;45}. Heri indgik et studie, som viste, at hos to grupper af hypertonicere med MPR på hhv. 74 % og 81 % var de årlige sygdomsspecifikke omkostninger hhv. 1.600 USD og 726 USD⁴⁵.

| | Compliancegrad (MPR) (%) Median [interval] | Vedholdenhed (Persistence) (%) Median [interval] |
|-------------------|---|---|
| Diabetes | 72 % [45 - 80 %] | 60 % [54 % - 66 %] (½-1 år) |
| | 65 % [52 - 93 %] | 73 % [71 % - 76 %] |
| Forhøjet blodtryk | 25 % [15 - 35 %] >=80 hos 75 % ved monoterapi | Generelt: 72 % [63 - 81 %] Calciumantagonister: 26,7 % |
| | 66 % (ARB) | ARB: 50 % [42 - 63 %] |
| | ACE-hæmmer: 79 [74 - 84 %] (½-1 år) | ACE-hæmmer: 79 % (2-5 år) |
| | | Diuretika: 26 % (½-1 år), 56 % (2-5år) |
| Dyslipidæmi | 38 % [15 - 61 %] | ASA: 71 % (½-1 år) |
| Hjertesygdom | 78 % [60 - 96 %] | Betablokker: 42 % [37-46 %] (½-1år), 65 % (2-5 år) |
| | | Statin: 42 % [25 - 56 %] (½-1 år), 83 % (2-5 år) |
| | | ASA, betablokker og statin; 21 % (½-1 år) |

Tabel 3: Compliancegrad og vedholdenhed (persistence) hos patienter med hjerte-kar-sygdom og diabetes

Tabellen er baseret på studier af Salas et al.⁴⁴, Muszbek et al.⁴⁵, Ho et al.⁴⁶, Yeaw et al.⁴⁷, Esposti et al.⁴⁸ og Breitchaidel et al.⁴⁹

ARB=angiotensin-2-receptorblokker, MPR = medication possession ratio.

MPR angiver forholdet mellem det tidsinterval, en person har købt medicin til i forhold til det tidsinterval, der går mellem fx to receptindløsninger.

Vedholdenhed (persistence) angiver den tid, en person fortsætter sin medicinske behandling i forhold til den tid, personen burde have fortsat behandlingen.

Hos patienter i behandling for diabetes, forhøjet blodtryk eller dyslipidæmi fandtes, at kompliance patienter havde signifikant færre ikke-lægemiddelomkostninger end nonkompliance^{44;45;49}. Et studie fandt følgende omkostninger hos hhv. kompliance og non-kompliance: 6.377 USD vs. 9.363 USD (diabetes), 6.570 USD vs. 7.658 - 10.286 USD (hypertension), og 4.780 USD vs. 5.509 - 9.849 USD (dyslipidæmi)^{45;49}.

Hos diabetikere fandtes, at sundhedsudgifterne efter 5 år hos hhv. kompliance og nonkompliance patienter var 4.000 USD og 10.500 USD⁴⁴. Sundhedsudgifterne var signifikant lavere, når compliancegraden var over 75 % - 80 %⁴⁴. Sammenhængen mellem compliance og sundhedsudgifter ses i Tabel 4. Bemærk, at opgørelsen er lavet over en 5-års periode. Udgifterne var meget lave, når der slet ikke blev anvendt medicin (compliancegrad på 0 %) og ved 100 % compliance. Det skal bemærkes, at kun et studie leverer data hertil, og at der vil være tale om meget få personer i disse meget specifikke grupper, hvor de øvrige grupper opfatter et interval og dermed langt flere personer.

| Compliancegrad | Sundhedsudgifter (USD) median [interval] |
|-----------------------|---|
| 0 % | 6.500 |
| 1 – 19 % | 8.058 [7.250 - 8.867] |
| 20 – 39 % | 7.437 [7.124 - 7.750] |
| 40 – 59 % | 7.011 [6.522 - 7.500] |
| 60 – 79 % | 6.995 [6.291 - 7.700] |
| 80 – 99 % | 5.935 [4.570 ^a - 7.300] |
| 100 % | 7.900 |

Tabel 4: Sammenhæng mellem compliancegrad og sundhedsudgifter ved diabetes⁴⁴

^a MPR=80-100 %

Samlet set er compliance ved hjerte-kar-sygdom og diabetes meget svingende, men synes lavest ved forhøjet blodtryk og ved flere samtidige lægemidler. Desuden synes compliance at være lægemiddelfafhængig. Compliance var lavere for de samme lægemidler på kort sigt end på lang sigt (se Tabel 3). Det antyder, at patienter, der vælger at stoppe deres behandling, ofte gør det i opstartsfasen, og at der kan være usikkerhed om brug af lægemidlet i starten.

Non-compliance viste sig at føre til en stigning i sundhedsudgifter. Stigningen var på ca. 50 % ved diabetes og dyslipidæmi, og 30 % ved forhøjet blodtryk^{44;45;49}.

Hvad kan forskningsresultaterne fortælle os om compliance ved hjerte-kar-sygdom og diabetes?

- Samlet set er compliance ved hjerte-kar-sygdom og diabetes meget svingende, men synes lavest ved forhøjet blodtryk og ved flere samtidige lægemidler.
- Compliance virker til at afhænge af, hvilket lægemiddel man anvender.
- Compliance synes at være lavere for de samme lægemidler på kort sigt end på lang sigt. Det antyder, at:
 - patienter, der vælger at stoppe deres behandling, ofte gør det i opstartsfasen
 - der kan være usikkerhed om brug af lægemidlet i starten
- Non-compliance viste sig at føre til en stigning i sundhedsudgifter. Stigningen var på ca. 50 % ved diabetes og dyslipidæmi, og 30 % ved forhøjet blodtryk.

Figur 9: Compliance ved hjerte-karsygdom og diabetes

4. Diskussion

4.1 Forekomst af utilsigtede lægemiddelhændelser

Forekomsten af utilsigtede lægemiddelhændelser som et resultat af lægemiddelrelaterede problemer (herunder medicineringsfejl) beregnet i denne undersøgelse viser, at mange patienter i den primære sundhedssektor udsættes for utilsigtede lægemiddelhændelser. En stor andel af de utilsigtede lægemiddelhændelser viste sig at kunne have været forebygget, hvilket vil sige, at de var forårsaget af medicineringsfejl eller mangelfuld implementering af lægemiddelbehandlinger.

Forekomsten af utilsigtede lægemiddelhændelser estimeret i de inkluderede studier var meget spredte, hvilket er kendt for denne type studier^{53;54}. De inkluderede studier havde forskellige definitioner på en utilsigtet lægemiddelhændelse, spændende fra kun at omfatte fx bivirkninger til langt bredere definitioner, som fx inkluderede alle former for hændelser, nogle inklusiv hændelser opstået pga. manglende lægemiddelbehandling. En bredere definition vil typisk resultere i identifikation af flere utilsigtede lægemiddelhændelser⁵³. Desuden er det kendt, at prospektive studier resulterer i højere forekomst af utilsigtede lægemiddelhændelser end retrospektive studier, idet man i prospektive studier har bedre data specifikt om utilsigtede lægemiddelhændelser og ikke er påvirket af recall bias forstået således, at retrospektive studier bygger på bagudrettede data, hvor hukommelsen kan spille en rolle^{34;53}. Systematisk journalgennemgang resulterer typisk i højere forekomst end elektronisk screening, da man ved journalgennemgang både kan anvende implicite og eksplicite kriterier, hvor man ved elektronisk screening kun kan anvende eksplicite kriterier^{53;54}.

Ældre viste sig at være mere og børn mindre udsat for utilsigtede lægemiddelhændelser end befolkningen generelt. Dette stemmer overens med resultater fundet i andre større studier af lægemiddelrelaterede indlæggelser^{53;54}. Resultatet er forventeligt, idet ældre har flest kroniske sygdomme og dermed anvender flere lægemidler end yngre, og yderligere kan være mere følsomme over for lægemidlers virkning. Børn kan også være følsomme over for lægemidlers virkning, men har et mindre lægemiddelforbrug og vil dermed også være i mindre risiko for lægemiddelrelaterede problemer.

Vigtige risikofaktorer for utilsigtede lægemiddelhændelser viste sig at være flere diagnoser, nedsat kognitiv funktion, polyfarmaci og høj alder, hvilket viser, at svage ældre med kroniske sygdomme er en vigtig gruppe at have fokus på i studier af konsekvenser af lægemiddelrelaterede problemer.

Vi fandt, at det er muligt at forebygge 19 % af de utilsigtede lægemiddelhændelser (41 % hos ældre). Dette er lavere end den andel af utilsigtede lægemiddelhændelser, der tidligere er vurderet til at være forebyggelige hos indlagte patienter (35 %)⁵⁵, og lidt lavere end et andet studie på plejehjemsbeboere (51 %)⁵⁶. Vi fandt, at 53 % af indlæggelser forårsaget af utilsigtede lægemiddelhændelser kunne have været forebygget. Dette tyder på, at patienter i den primære sundhedssektor ikke i lige så høj grad er udsat for medicineringsfejl som patienter på plejehjem eller på sygehus. Det tyder også på, at det er medicineringsfejl eller mangelfuld implementering af lægemiddelbehandling, som er årsag til de alvorligste indlæggelseskrævende utilsigtede lægemiddelhændelser, hvilket også er set i andre studier^{2;57}. Det understreger vigtigheden af at forebygge medicineringsfejl, primært hos ældre, i den primære sundhedssektor.

Det er langt fra alle lægemiddelrelaterede problemer, der får helbredsmæssige konsekvenser for patienterne. Denne undersøgelse har haft fokus på at afdække konsekvenser af lægemiddelrelaterede problemer i langt højere grad end omfang af lægemiddelrelaterede problemer, da det er konsekvenserne, der har betydning for både patient og samfund. Viden om, hvor i medicineringsprocessen de lægemiddelrelaterede problemer opstår, karakteristika af oplevede lægemiddelrelaterede problemer og årsager til, at disse opstår, er dog vigtig i arbejdet med kvalitetssikring af lægemiddelbehandlinger.

4.2 Konsekvenser af non-compliance hos patienter med hjerte-kar-sygdom eller diabetes

Det er kendt, at hjerte-kar-lægemidler oftest er involveret i utilsigtede lægemiddelhændelser^{2;38}. Ofte anvender patienter med hjerte-kar-sygdomme en række af disse lægemidler i kombination. Polyfarmaci er en risiko for utilsigtede lægemiddelhændelser, men også for non-compliance¹⁰. Denne undersøgelse viste, at compliance ved hjerte-kar-sygdom og diabetes er meget svingende, men synes lavest ved forhøjet blodtryk og ved brug af flere lægemidler samtidigt. Dette stemmer overens med fund fra andre studier¹⁰. Vi fandt desuden, at compliance synes at være lægemiddelafhængig for denne patientgruppe, hvilket også er fundet i andre studier^{58;59}.

Yderligere fandt vi, at compliance var lavere på kort sigt end på lang sigt for de samme hjerte-kar-lægemidler og diabeteslægemidler. Det tyder på, at patienter, der vælger at stoppe deres behandling, ofte gør det i opstartsfasen, og at der kan være usikkerhed om brug af lægemidlet i opstartsperioden. Det er derfor vigtigt at være opmærksom på implementering af lægemidler det første år efter opstart af en ny behandling og at identificere årsager til non-compliance.

4.3 Økonomiske konsekvenser af lægemiddelrelaterede problemer

Utilsigtede lægemiddelhændelser er forbundet med øgede sundhedsudgifter, hvilket især skyldes ekstra indlæggelsesdage. Non-compliance viste sig også at føre til en stigning i sundhedsudgifter. Sundhedsudgifter forbundet med hhv. høj og lav compliance er opgjort meget forskelligt, men ses på forholdet i sundhedsudgifter mellem de to grupper, var sundhedsudgifterne ca. 50 % højere ved non-compliance ved diabetes og dyslipidæmi, og 30 % højere ved non-compliance ved hypertension.

I tidligere cost-of-illness studier er fundet omkostninger forbundet med utilsigtede lægemiddelhændelser i primærsektoren på 376 € og 997 € pr. patient i svenske studier^{16;17}. I amerikanske studier fandtes tilsvarende omkostninger på 194 USD pr. patient i 1995 og 376 USD pr. patient i 2001^{13;14}. I et tysk studie estimeredes omkostningerne til 434 € pr. patient¹⁵. Selv om estimaterne ikke er direkte sammenlignelige på grund af metodiske forskelle i de anvendte modeller, er de af samme størrelsesorden.

Meget få studier rapporterer indirekte omkostninger forbundet med utilsigtede lægemiddelhændelser, og der er behov for mere viden om, hvordan utilsigtede lægemiddelhændelser påvirker omkostninger til fx tabt arbejdsfortjeneste, øget behov for pleje og støtte, tidlig overgang til hjemmepleje/plejehjem, eller tidlig tilbagetrækning fra arbejdsmarkedet⁶⁰. I det hollandske HARM-studie er indregnet tabt arbejdsfortjeneste for indlæggelser med forebyggelige utilsigtede lægemiddelhændelser hos personer under 65 år³⁹; men vi ved meget lidt om andre omkostninger. Desuden tager de økonomiske analyser ofte udgangspunkt i utilsigtede lægemiddelhændelser, der har ført til indlæggelse, mens der er mindre viden om omkostningerne uden for hospitalssektoren.

Denne undersøgelse har ikke haft fokus på de kliniske årsager til indlæggelse. For at kunne vurdere de menneskelige og økonomiske konsekvenser af lægemiddelrelaterede problemer er det dog væsentligt at afdække, hvilke symptomer eller diagnoser de utilsigtede lægemiddelhændelser dækker over. Disse data kan udtrages af en række studier^{2;38;54}.

4.4 Anvendte metoder

Denne undersøgelse har begrænsninger. Først og fremmest er beregninger af forekomst af utilsigtede lægemiddelhændelser påvirket af følgende faktorer:

- 1) de indgående studier har anvendt meget forskellige metoder til identifikation af utilsigtede lægemiddelhændelser
- 2) der er anvendt forskellige definitioner på utilsigtede lægemiddelhændelser i studierne
- 3) der er anvendt forskellige kriterier til at afgøre, om en utilsigtet lægemiddelhændelse fandt sted
- 4) den undersøgte population og setting varierer studierne imellem. Data er derfor ikke homogene nok til en metaanalyse, og de angivne intervaller skal fortolkes med dette in mente.

Der er dog enighed om, at forskellige metoder til afgørelse af, om der har fundet en utilsigtet lægemiddelhændelse sted, typisk supplerer hinanden, og at incidensen af utilsigtede lægemiddelhændelser dermed sandsynligvis er højere, end det ofte angives^{61;62}.

4.5 Perspektivering

Der er ikke foretaget undersøgelser af konsekvenser af lægemiddelrelaterede problemer i den danske primære sundhedssektor, men en tidligere undersøgelse har vist, at der ikke er grundlag for at antage, at forekomsten af utilsigtede lægemiddelhændelser er anderledes i Danmark end i andre vestlige lande⁶³. Viden om forekomsten af utilsigtede lægemiddelhændelser i den danske befolkning er vigtig for både samfund og sundhedsvæsen, derfor var det naturligt at anvende resultaterne af litteraturgennemgangen til at estimere forekomsten af utilsigtede lægemiddelhændelser som en konsekvens af lægemiddelrelaterede problemer i Danmark. Dette er forsøgt gjort i rapporten på baggrund af data om lægemiddelforbrug og indlæggelsesdata i den danske befolkning, med de skitserede forbehold.

Resultaterne viser, konsekvenser af lægemiddelrelaterede problemer i form af utilsigtede lægemiddelhændelser er stort. Rapporten giver mulighed for at prioritere en indsats målrettet patienter i særlig risiko for at opleve utilsigtede lægemiddelhændelser. Desuden kan data fra denne undersøgelse kvalificere en cost of illness-undersøgelse, der har som mål at vurdere omkostninger forbundet med lægemiddelrelaterede problemer i en dansk setting.

5. Konklusion

Overordnet konklusion

Undersøgelsen viser, at mange patienter i den primære sundhedssektor oplever utilsigtede lægemiddelhændelser som følge af lægemiddelrelaterede problemer. Svage ældre med kroniske sygdomme synes at være i særlig risiko for at opleve utilsigtede lægemiddelhændelser. Vi fandt, at ca. halvdelen af de lægemiddelrelaterede indlæggelser kunne have været undgået, og at medicineringsfejl og mangelfuld implementering af behandlinger oftere resulterer i indlæggelseskrævende utilsigtede lægemiddelhændelser. Utilsigtede lægemiddelhændelser var forbundet med øgede sundhedsudgifter, hvilket især skyldtes ekstra indlæggelsesdage. De anvendte økonomiske modeller var dog meget forskellige og inkluderede sjældent indirekte udgifter til fx tabt arbejdsfortjeneste, ekstra plejebehov mm.

Delkonklusioner

Hver måned kan man blandt 1000 lægemiddelbrugere i den primære sundhedssektor forvente

- 18,5 [fra 14,9 til 21,6] nye tilfælde af utilsigtede lægemiddelhændelser
- 4,2 [fra 2,8 til 5,6] nye tilfælde af forebyggelige utilsigtede lægemiddelhændelser
- 0,45 [fra 0,10 til 1,3] nye tilfælde af indlæggelseskrævende utilsigtede lægemiddelhændelser

På baggrund af undersøgelser specifikt på ældre kan man forvente

- 27,0 [fra 16,5 til 57,6] nye tilfælde af utilsigtede lægemiddelhændelser hos ældre lægemiddelbrugere
- 6,9 [fra 1,3 til 21,3] nye tilfælde af forebyggelige utilsigtede lægemiddelhændelser hos ældre lægemiddelbrugere.

På basis af undersøgelser af utilsigtede lægemiddelhændelser som årsag til indlæggelse kan man forvente, at

- 6,4 % [fra 5,1% til 33,2 %] af alle indlæggelser skyldes utilsigtede lægemiddelhændelser
- 3,7 % [fra 2,6 % til 4,3 %] af alle indlæggelser skyldes forebyggelige utilsigtede lægemiddelhændelser

På baggrund af undersøgelser specifikt på ældre kan man forvente, at

- 16,6 % [fra 10,7 % til 22,6 %] af alle indlæggelser af ældre skyldes utilsigtede lægemiddelhændelser
- 5,6 % [fra 2,7 % til 8,2 %] af alle indlæggelser af ældre skyldes forebyggelige utilsigtede lægemiddelhændelser

Undersøgelsen viste, at 19 % [fra 17 % til 21 %] af de utilsigtede lægemiddelhændelser opstået i den primære sundhedssektor kunne have været forebygget; hos ældre var det 41 % [fra 36 % til 46 %] af de utilsigtede lægemiddelhændelser. 53 % [fra 20 % til 73 %] af de lægemiddelrelaterede indlæggelser vurderedes at kunne have været forebygget.

De vigtigste risikofaktorer for at opleve utilsigtede lægemiddelhændelser viste sig at være: flere diagnoser, nedsat kognitiv funktion, polyfarmaci og høj alder.

- Udgifter til en utilsigtet lægemiddelhændelse i almen praksis blev i de inkluderede studier estimeret til mellem 926 USD og 1.310 USD svarende til mellem ca. 5.460 DKK og 7.730 DKK.
- Udgifter til forebyggelige utilsigtede lægemiddelhændelser blev i et studie fundet til at være 50 % højere end til ikke-forebyggelige utilsigtede lægemiddelhændelser (1.983 USD, svarende til 11.700 DKK).
- Udgifter til en forebyggelig lægemiddelrelateret indlæggelse blev i et studie estimeret til 6.009 €, svarende til ca. 45.000 DKK.

Compliance ved hjerte-kar-sygdom og diabetes var meget svingende, men lavest ved forhøjet blodtryk og ved brug af bestemte lægemidler eller flere lægemidler samtidig.

Sundhedsudgifterne steg med faldende compliance. Stigningen var ca. 50 % ved diabetes og dyslipidæmi, og 30 % ved forhøjet blodtryk.

Tabel 5: Oversigtstabel over forekomst og konsekvenser af lægemiddelrelaterede problemer, baseret på data fra litteraturgennemgange, observationsstudier og rapporter.

| Fakta | Design og metode | Antal inkluderede studier Patientgruppe | Omfang af lægemiddelrelaterede problemer | Konsekvenser af lægemiddelrelaterede problemer |
|---|--|--|---|--|
| <p>Drug-related problems in older people after hospital discharge and interventions to reduce them. Garcia-Caballós M et al. (2010)²⁹</p> | <p>Litteraturgennemgang. Søgning i Cochrane Controlled Trials database, EMBASE og Psychinfo for perioden januar 1998 – december 2009. Sprog: spansk, engelsk, fransk, italiensk eller portugisisk. Der blev suppleret med en søgning i referencelister fra inkluderede artikler. Data på forekomst og type af lægemiddelrelaterede problemer som discontinuity, compliance, fejl, interaktioner og utilsigtede lægemiddelhændelser blev ekstraheret.</p> | <p>23 Ældre patienter</p> | <p>Forekomst af lægemiddelrelaterede problemer varierede fra 18,4 % til 37,5 %. Et studie viste, at 14,1 % havde fejl i medicinering før indlæggelse, og at 46 % var nonkompliance. Et studie estimerede, at 38 % af de lægemiddelrelaterede problemer var forebyggelige. Et studie viste, at 85 % anvendte deres medicin forkert: 67 % anvendte for meget medicin, 33 % for lidt, og 54 % fulgte ikke anvisninger. Et studie viste, at lægemiddelrelaterede problemer omhandlede stop af behandling (57 %), dosisændring (21 %) og substitution (7 %). Et andet studie viste, at lægemiddelrelaterede problemer omhandlede udeladelse (58 %), dosisændring (18 %), ordination af lægemidler, som ikke var til rådighed (12 %), ufuldstændige recepter (6 %), unødvendigt lægemiddel (3 %) eller forkert lægemiddel (1 %). Et studie viste, at 13 % af behandlingsændringer skyldtes non-compliance, og 8 % bivirkninger.</p> | <p>En ændring i lægemiddelbehandlingen resulterede i et studie i en 4,4 % risiko for utilsigtet lægemiddelhændelse. Et studie viste en forekomst af utilsigtede lægemiddelhændelser på 1,92 pr. 1.000 persondage og en forekomst af forebyggelige utilsigtede lægemiddelhændelser på 0,71 pr. 1.000 persondage.</p> |
| <p>Rapport om lægemidler involveret i alvorlige utilsigtede hændelser Lægemiddelstyrelsens netværk ”Forebyggelse af medicineringsfejl”</p> | <p>Delundersøgelsen Litteraturgennemgang af forekomst og konsekvenser af utilsigtede lægemiddelhændelser hos plejehjemsbeboere.</p> | <p>7 Plejehjemsbeboere</p> | | <p>Forekomst af nye tilfælde af ADE var 27,0 per 1000 personmåneder. Forekomst af nye tilfælde af pADE var 6,9 per 1000 personmåneder. Forebyggeligheden vurderedes til 46 %. De lægemidler, som hyppigst var årsag til hændelserne, var kardiovaskulære lægemidler, CNS-virkende lægemidler, analgetika og</p> |

| Fakta | Design og metode | Antal inkluderede studier Patientgruppe | Omfang af lægemiddelrelaterede problemer | Konsekvenser af lægemiddelrelaterede problemer |
|--|--|--|--|---|
| (2011) ⁵¹ | | | | antibiotika. |
| Prevalence of preventable medication-related hospitalizations in Australia: an opportunity to reduce harm. Kalisch LM et al (2012) ³⁰ | Retrospektivt kohortestudie af database med den australske veteranpopulation fra 1. januar 2004 til 31. december 2008. Data om forebyggelige utilsigtede lægemiddelhændelser blev udtrukket ved hjælp af kliniske indikatorer. | 109.044 ældre veteraner | | I alt blev 1.630.008 hospitalsindlægger vurderet, hvoraf 216.527 (13,3 %) viste sig at skyldes utilsigtede lægemiddelhændelser. Andelen af forebyggelige indlæggelser var 20,3 % (n=43.963). Af de 109.044 veteraner inkluderet i studiet havde 28.044 (25,7 %) mindst 1 forebyggelig indlæggelse, og 7.245 (6,6 %) veteraner havde 2 eller flere potentielle forebyggelige indlæggelser. Følgende var associeret med både en høj indlæggelsesfrekvens og forebyggelighed: astma/KOL, depression og cerebral infarkt (hhv. 23,3, 18,5 og 18,3 % var potentielt forebyggelige). Andre mindre hyppige indlæggelser med mindst 20 % forebyggelighedsgrad var: hoftebrud, forstoppelse, nyreinsufficiens, akut konfusion, bipolar affektiv sygdom og hyperkalæmi. |
| The costs associated with adverse drug events among older adults in the ambulatory setting. Field TS et al. (2005) ³¹ | Et-årigt, retrospektivt kohortestudie af patienter med utilsigtede lægemiddelhændelser. Omkostningsestimering af utilsigtede lægemiddelhændelser | 1.210 ældre patienter. | | 1.210 ældre patienter med utilsigtede lægemiddelhændelser. De øgede omkostninger efter en utilsigtet lægemiddelhændelse i forhold til før hændelsen var 1.310 USD [95 % CI 625-1.995 USD] større i forhold til kontrolgruppen. Tilsvarende var de øgede omkostninger efter en forebyggelig utilsigtet lægemiddelhændelse 1.983 USD [95 % CI 193-3.773 USD] højere end i kontrolgruppen. Baseret på resultaterne er beregnet, at 1.000 ældre patienter årligt vil have omkostninger forbundet med utilsigtede lægemiddelhændelser på 65.631 USD, hvoraf de 27.365 USD skyldes omkostninger til forebyggelige utilsigtede |

| Fakta | Design og metode | Antal inkluderede studier Patientgruppe | Omfang af lægemiddelrelaterede problemer | Konsekvenser af lægemiddelrelaterede problemer |
|--|---|--|--|---|
| | | | | lægemiddelhændelser. |
| The cost of adverse drug events in ambulatory care. Burton MM et al. (2007) ³² | Identifikation af utilsigtede lægemiddelhændelser hos patienter i en almen praksis og estimering af omkostninger relateret til disse hændelser. | Patienter generelt. | | Omkostningerne var højere hos patienter, der efter et besøg i almen praksis blev vurderet at have haft en utilsigtet lægemiddelhændelse. Omkostningerne var lineære: 0 hændelser: 1.943 USD, 1 hændelse: 2.337 USD og 2 hændelser: 4.976 USD. Omkostningerne relateret til 1 utilsigtet lægemiddelhændelse var 643 USD i 2001 og 926 USD i 2006. De årlige omkostninger til utilsigtede lægemiddelhændelser opstået i primærsektoren er på baggrund af disse tal vurderet til 8 milliarder USD årligt. |
| Outcomes of emergency department patients presenting with adverse drug events. Hohl CM et al. (2011) ³³ | Prospektivt observationsstudie, hvor en farmaceut og en læge gennemgik hver skadestuehenvendelse for utilsigtede lægemiddelhændelser. | 1.000 skadestuehenvendelser. Patienter generelt | | 122 (12,2 % [95 % CI 10,3-14,4] henvendte sig på skadestue pga. en utilsigtet lægemiddelhændelse. Af disse havde 48 (39 %) en bivirkning. Der var ingen signifikant forskel i mortalitet på patienter med og uden utilsigtet lægemiddelhændelse. Signifikant flere patienter med utilsigtet lægemiddelhændelser måtte tilbringe ekstra dage på hospitalet (6,3 % vs. 3,4 %, OR 1,52 [95 % CI 1,42-1,62]). De gjorde også signifikant mere brug af sundhedsydelser i primærsektoren (1,73 % vs. 1,22 [95 % CI 1,03-1,40]). De justerede månedlige omkostninger var 1,90 gange højere ved utilsigtede lægemiddelhændelser (325 CAD vs. 96 [95 % CI 1,18-3,08]). |
| Prevalence of adverse drug events in ambulatory care: a systematic review. Taché SV et al | Systematisk litteraturgennemgang, søgning i PubMed, IPA, EMBASE og Cochrane i perioden fra deres start og frem til marts 2011. | 43 Patienter generelt. | | Forekomsten af utilsigtede lægemiddelhændelser fordelt på aldersgrupper var i almen praksis 15,8 % for børn (1 studie), 13,6 % (interval 2,8-24,5 %) hos voksne og 9,9 % (interval 7,7-22,3 %) for ældre. |

| Fakta | Design og metode | Antal inkluderede studier Patientgruppe | Omfang af lægemiddelrelaterede problemer | Konsekvenser af lægemiddelrelaterede problemer |
|---|--|--|--|---|
| (2011) ³⁴ | Definition på utilsigtet lægemiddelhændelse baseret på Bates et al: "injury resulting from medical intervention related to a drug". Forebyggelige utilsigtede lægemiddelhændelser er hændelser forårsaget af medicineringsfejl. | | | Forebyggelige utilsigtede lægemiddelhændelser i almen praksis var 16,5 % (11-27,5 %). Hjerter-kar-midler var involveret i 17,6 % (interval 0-36,3 %), analgetika i 16 % (interval 9,5-25 %) og infektionsmidler i 13,9 % (interval 9,6-35,7 %), og midler med virkning på centralnervesystemet i 13,3 (interval 9,6-35,7 %) af utilsigtede lægemiddelhændelser. Forekomsten af utilsigtede lægemiddelhændelser, der resulterede i indlæggelser, var 2,85 % hos børn (interval 0,2-15,6 %), 8,5 % hos voksne (interval 5,5-11,2 %) og 22,6 % hos ældre (interval 18,9-30,6 %). For indlagte patienter var forekomsten af utilsigtede lægemiddelhændelser opstået i primærsektoren 5,1 % (interval 0,2-41,3 %). Andelen af forebyggelige utilsigtede lægemiddelhændelser hos indlagte på hospital var 52,9 % (interval 5-85,4 %). |
| Adverse drug events in U.S. adult ambulatory medical care. Sarkar U et al. (2011) ³⁵ | Retrospektiv analyse af to amerikanske undersøgelser: The National Ambulatory Medical Care Survey og the National Hospital and Ambulatory Medical Care Survey, hvor utilsigtede lægemiddelhændelser specifikt har været repræsenteret i 2005-2007. | Patienter generelt. | | 13,5 millioner lægebesøg pga. utilsigtede lægemiddelhændelser fandt sted i årene 2005-2007, svarende til 0,5 % af alle lægebesøg. 72 % af lægebesøgene var i almindelig lægepraksis og de øvrige var skadestuebesøg. Risiko for lægebesøg pga. utilsigtet lægemiddelhændelse var højere hos polyfarmacipatienter (OR 3,83 [95 % CI 2,20-6,65] ved 6-8 lægemidler vs. 0 lægemidler). Der var større risiko for at opleve en utilsigtet lægemiddelhændelse relateret til almen praksis end ved speciallæge [OR 2,22 [95 % CI 1,70-2,89]]. |
| Medicine-related problems resulting in | Retrospektiv analyse af et stratificeret men tilfældigt | Patienter generelt. | | Forekomst af uønskede resultater af behandlingen blev estimeret til 33,17 % [95 % |

| Fakta | Design og metode | Antal inkluderede studier Patientgruppe | Omfang af lægemiddelrelaterede problemer | Konsekvenser af lægemiddelrelaterede problemer |
|---|--|--|--|--|
| emergency department visits. Baena MI et al. (2006) ³⁶ | udtræk af skadestuehenvendelser. Forekomst af uønskede behandlingsresultater blev estimeret. | | | <p>CI 31,09-35,25] af alle skadestuehenvendelser.</p> <p>Resultaterne kunne inddeles i 3 kategorier: Manglende effekt: 19,76 [95 % CI 17,92-21,60] Behov/brug: 10,52 % [95 % CI 9,48-11,56] Sikkerhed: 2,89 %</p> <p>73 % [95 % CI 70,03-76,23] af hændelserne blev vurderet som forebyggelige.</p> <p>De gennemsnitlige omkostninger pr. hændelse var 329,5 € [95 % CI 185,4-476,5].</p> <p>Risikofaktorer for uønsket hændelse var stigende alder og (i langt højere grad) stigende antal lægemidler. I forhold til ikke at bruge medicin var risikoen ved brug af 1-2 lægemidler OR19,91 [95 % CI 8,28-47,87] og mindst 3 lægemidler OR 22,71 [95 % CI 3,05-69,26]. Risikoen for patienter i alderen 45-64, som tog mindst 3 lægemidler, var OR 64,07, mens den hos ældre over 65, som tog mindst 3 lægemidler, var 31,5.</p> |
| Hospital admissions associated with adverse drug reactions: a systematic review of prospective observational studies. Kongkaew C et al (2008) ³⁷ | Systematisk litteraturgennemgang. Søgning i Cinahl, EMBASE og Medline. Der er søgt fra basernes start og frem til august 2007. Der var ingen sproglige restriktioner på søgningen. WHO's definition på en bivirkning blev anvendt. Data om bivirkningsrate og lægemidler resulterende i bivirkningsrelaterede indlæggelser blev ekstraheret. | 25 Patienter generelt | Samlet for alle studier var der 106.586 patienter, som blev indlagt. 2.143 af indlæggelserne var forbundet med bivirkninger. Tre studier (n=41.056) har undersøgt hospitalsindlæggelser forårsaget af bivirkninger (ADR) hos børn på 4,1 % (interval 0,16-5,3 %). Ti studier fandt en forekomst af bivirkninger hos voksne (n=11.477) på 6,3 % (interval 3,9 - 9,0 %). Fem studier fandt en forekomst af bivirkninger hos ældre (n=2.029) på 10,7 % (interval 9,6 - 13,3 %). | <p>Af en population på 11.477 voksne blev 620 indlagt pga. en bivirkning. Hjerte-kar-midler var skyld i 45,7 %, nonsteroid antiinflammatoriske midler 14,6 %, og midler til centralnervesystemet i 9,7 % af bivirkninger. Blandt 2.029 ældre blev 201 indlagt pga. bivirkninger. Hjerte-kar-midler var skyld i 42,5 %, nonsteroid antiinflammatoriske midler i 18,8 % og midler til centralnervesystemet i 13,8 % af bivirkningerne.</p> <p>Af en population på 41.056 børn blev 133 indlagt pga. bivirkninger. Infektionsmidler var årsag til 42,6 %, respirationsmidler 17,5 % og</p> |

| Fakta | Design og metode | Antal inkluderede studier Patientgruppe | Omfang af lægemiddelrelaterede problemer | Konsekvenser af lægemiddelrelaterede problemer |
|--|---|--|---|---|
| | | | | vacciner 8,4 % af bivirkninger hos børn. |
| Which drugs cause preventable admissions to hospital? A systematic review Howard RL et al (2006) ³⁸ | Systematisk litteraturgennemgang, søgning i Cochrane, Index UK, US dissertation abstracts, IPA, MEDLINE, EMBASE, Cinahl, Pharmline, National Research Register, Psychinfo, Science Citation Index og SIGLE. Der blev suppleret med en søgning i referencelister fra inkluderede artikler. Analyse af forekomst af: Indlæggelser med forebyggelige lægemiddelrelaterede hændelser. Lægemidler involveret i en indlæggelse. Indlæggelser, som skyldtes ordination, non-compliance eller mangelfuld monitorering. | 17 Patienter generelt | Årsager til forebyggelige lægemiddelrelaterede indlæggelser var knyttet op til lægemiddelordinationer og problemer med compliance som de hyppigste årsager (henholdsvis 30,6 % (interval 11,1-41,8) og 33,3 % (interval 20,9-41,7). Problemer med monitorering var årsag til 22,2 % af de forebyggelige indlæggelser (interval 0-31,3). | Forekomst af forebyggelige lægemiddelrelaterede indlæggelser blev estimeret til 3,7 % (interval 1,4-15,4 %). 16 % af indlæggelserne involverede blodfortyndende medicin, 11 % nonsteroidie antiinflammatoriske midler og 8 % koagulationshæmmere. |
| Systematic review of the incidence and characteristics of preventable adverse drug events in ambulatory care Thomsen LA et al (2007) ² | Systematisk litteraturgennemgang, søgning i PubMed, IPA, Cochrane, EMBASE og Web of Science i perioden fra basernes opståen og frem til marts 2007. Definitioner taget fra IOM report on medical errors. | 29 Patienter generelt | Forekomsten af utilsigtede lægemiddelhændelser generelt var 14,9 (interval 4,0-91,3) per 1.000 personmåneder, mens forekomsten af forebyggelige utilsigtede lægemiddelhændelser var 5,6 (interval 1,1-10,1) per 1.000 personmåneder. Andelen af forebyggelige hændelser var i gennemsnit 21 % (11-38 %). Kardiovaskulære lægemidler, analgetika og blodsukkersænkende lægemidler var årsag til 86,5 % af de forebyggelige utilsigtede lægemiddelhændelser. De hyppigste lægemiddelrelaterede problemer forbundet med forebyggelige utilsigtede | Forekomst af indlæggelseskrævende utilsigtede lægemiddelhændelser generelt var 0,45 (0,10-13,1) per 1.000 personmåneder, mens forekomsten af indlæggelseskrævende forebyggelige utilsigtede lægemiddelhændelser var 4,5 pr. 1000 personmåneder. Kardiovaskulære lægemidler var årsag til 47 % (6-80 %), CNS-virkende lægemidler i 14,9 % (interval 5-44 %) og respiratoriske lægemidler i 12,2 % (interval 5,3-14 %) af indlæggelseskrævende forebyggelige utilsigtede lægemiddelhændelser. De hyppigste lægemiddelrelaterede problemer forbundet med forebyggelige |

| Fakta | Design og metode | Antal inkluderede studier Patientgruppe | Omfang af lægemiddelrelaterede problemer | Konsekvenser af lægemiddelrelaterede problemer |
|--|---|---|--|--|
| | | | lægemiddelhændelser i primærsektoren generelt var brug af uhensigtsmæssigt lægemiddel (42,7 %, interval 40,4-45 %), undlade at reagere på kliniske mål (36,6 %) og mangelfuld monitorering (36,1 %). | indlæggelseskrævende hændelser var mangelfuld monitorering (45,4 %, interval 22,2-69,8 %), non-compliance (36,6 %, interval 20,9-46 %), fejl i dosis/frekvens (26,8 %, interval 1,1-53,1 %). |
| Frequency of and risk factors for preventable medication-related hospital admissions in the Netherlands Leendertse AJ et al. (2008) ⁴⁰ | Et prospektivt multicenter case-control-studie, der havde til formål at bestemme hyppighed og konsekvens af lægemiddelrelaterede indlæggelser. Risikofaktorer for potentielt forebyggelige indlæggelser blev bestemt ved at vurdere alle ikke-planlagte indlæggelser på 21 hospitaler i Holland i 40 dage. Kontrolpatienter var patienter indlagt med elektiv kirurgi. Patienterne blev fuldt til udskrivelse. | 12.793 indlæggelser af voksne > 18 år på 21 hospitaler (patienter generelt) | De lægemiddelrelaterede problemer, som hyppigst resulterede i lægemiddelrelaterede indlæggelser, var mangelfuld indikation for påbegyndt behandling, non-compliance, mangelfuld monitorering og lægemiddelinteraktioner. 56 % af de indlagte havde mindst 4 diagnoser (OR 8,1 CI 3,1-21,7). Andre identificerede risikofaktorer var nedsat kognitiv funktion (OR 11,9 CI 3,9-36,3), nedsat nyrefunktion (OR 2,6 CI 1,6-4,2), non-compliance (OR 2,3 CI 1,4-3,8), polyfarmaci (OR 2,7 CI 1,6-4,4) og afhængighed i boform (OR 3,0 CI 1,4-6,5). | |
| Preventable hospital admissions related to medication (HARM): Cost analysis of the HARM study Leendertse AJ et al. (2011) ³⁹ | Gennemsnitlige direkte omkostninger og tabt arbejdsfortjeneste ved lægemiddelrelaterede indlæggelser blev estimeret under hensyntagen til de forskellige hospitalstyper og patienternes alder. | 12.793 indlæggelser af voksne > 18 år på 21 hospitaler (patienter generelt) | | Studiet fandt 714 (5,6 %) indlæggelser forårsaget af utilsigtede lægemiddelhændelser, heraf var 332 (46 %) forebyggelige. Årsager til indlæggelse var gastrointestinale blødninger, diaré/obstipation, kardiovaskulære symptomer, respiratoriske symptomer, hyper- eller hypoglykæmi. Det gennemsnitlige antal indlæggelsesdage var 8, og 24 (7,2 %) af patienterne blev indlagt på intensiv afdeling. De gennemsnitlige sundhedsomkostninger forbundet med 1 indlæggelse forårsaget af en forebyggelig utilsigtet lægemiddelhændelse var 5.461 €, mens tabt arbejdsfortjeneste for en person under 65 år var 1.712 €. De samlede |

| Fakta | Design og metode | Antal inkluderede studier Patientgruppe | Omfang af lægemiddelrelaterede problemer | Konsekvenser af lægemiddelrelaterede problemer |
|--|--|--|---|--|
| | | | | gennemsnitlige omkostninger estimeredes til 6.009 €(for alle aldersgrupper). |
| A meta-analysis of the association between adherence to drug therapy and mortality Simpson SH et al. (2006) ⁴¹ | Meta-analyse af RCTs og observationsstudier som har analyseret associationen mellem compliance og mortalitet. Søgning i AMED, CINAHL, Embase, Educational Research Information Center, HealthSTAR, Medline, PsycINFO og Web of Science til og med 2005. Compliance blev defineret og inddelt som i de originale artikler. Resultatmål: død | 21 Patienter generelt | Blandt 46.847 patienter havde 15.408 (32,9 %) patienter lav compliance. | 2.779 (5,9 %) dødsfald blandt 46.847 patienter. Af disse var 1.462 (4,7 %) dødsfald blandt de 31.439 patienter med høj compliance, og 1.317 (8,5 %) dødsfald blandt de 15.408 patienter med lav compliance. OR for død var 0,56 (95 % CI 0,50-0,63) for patienter med høj compliance ift. patienter med lav compliance. Høj compliance til placebo var også associeret med lavere risiko for død (OR 0,56, 95 % CI 0,43-0,74). Høj compliance til skadelig lægemiddelbehandling medførte 53 dødsfald (6,8 %) blandt 778 patienter, svarende til OR 2,9 (95 % CI 1,04-8,11) for patienter med høj vs. lav compliance. |
| Adverse drug reactions in children – a systematic review Smyth RMD et al. (2012) ⁴² | Systematisk litteraturregning, søgning i 19 databaser op til 2009. Alle kliniske tilfælde beskrevet som utilsigtede lægemiddelhændelser. | 102 Børn | Af 62 utilsigtede lægemiddelhændelser var følgende angivet som årsag: Uhensigtsmæssigt valg af lægemiddel (14 ADE) Manglende patientundervisninger (14 ADE) Tvivlsom indikation (11 ADE) Manglende profylakse for kendt bivirkning (9 ADE) Manglende monitorering (5 ADE) For høj dosis (3 ADR) Forkert behandlingsvarighed (1 ADE) Ordination fulgte ikke protokol (1 ADE) | Forekomst af nye tilfælde af ADE, som forårsagede indlæggelse hos børn var mellem 0,4 % og 10,3 % (pooled estimat 2,9 % (2,6-3,1 %)). Forekomst af nye tilfælde af ADE opstået i primærsektoren hos børn var 1,39 [0,33-11,01]. Infektionsmedicin og epilepsimedisin var oftest involveret i bivirkningsrelaterede indlæggelser hos børn. I den primære sundhedssektor generelt var det som oftest infektionsmedicin og NSAID, der var skyld i bivirkningerne. |

| Fakta | Design og metode | Antal inkluderede studier Patientgruppe | Omfang af lægemiddelrelaterede problemer | Konsekvenser af lægemiddelrelaterede problemer |
|--|---|--|--|--|
| | | | | 14 studier vurderede forebyggeligheden til at være mellem 7 % og 98 %. |
| Incidence of adverse drug reactions in paediatric in/out patients: a systematic review and meta-analysis of prospective studies Impicciatore P et al. (2001) ⁴³ | Systematisk litteraturn gennemgang, søgning i Medline og Embase op til 2000 efter prospektive observationsstudier på ADE hos børn. Metaanalyse af Forekomst af nye tilfælde af ADE. | 15 Børn | | Forekomst af nye tilfælde af ADE der førte til indlæggelse var 2,09 [95 % CI 1,02-3,77 %]. Af disse var 39,3 % [95 % CI 30,7-47,9 %] vurderet som alvorlige hændelser. Forekomst af nye tilfælde af ADE i den primære sundhedssektor blandt børn var 1,46 [95 % CI 0,70-3.03 %]. |
| Costs of medication nonadherence in patients with diabetes mellitus: a systematic review and critical analysis of the literature Salas M et al (2009) ⁴⁴ | Systematisk litteraturn gennemgang, søgning i Medline, EMBASE, Cochrane Library, Cinahl fra 1/1 1997 – 30/9 2007. Lægetidsskrifter blev hånd søgt, og der blev søgt i referencelister fra andre oversigtsartikler. | 10 Patienter med diabetes | MPR (1-5 år) var hhv. 0,70, 0,71, 0,75, 0,77 og 0,78 MPR (insulin)= 0,62 MPR (ny medicin) = 0,59 | Lav MPR var generelt forbundet med højere omkostninger; eksempelvis giver en gennemsnitlig MPR på 60 % en gennemsnitlig sundhedsomkostning på 8.699 USD. 10 % stigning i MPR medførte 8,6 % fald i totale årlige sundhedsomkostninger og 13 % til et fald på 16,1 % fald). Efter 5 år var de årlige sundhedsudgifter ved høj compliance 4.000 USD og for lav compliance 10.500 USD. MPR > 75-80 % var associeret med signifikant lavere sundhedsomkostninger. MPR på 68 % var associeret med årlige sundhedsomkostninger på 8.056 USD (+/- 8.559), mens de tilsvarende tal for MPR på 59 % var 8.649 USD (+/- 9.268). Et studie har beregnet compliance-% som % dage, hvor patienten havde et hvilket som helst diabetesmiddel hen over året. Det fandt disse sammenhænge mellem compliance og omkostninger: 0 % = 6.500 USD, 1-19 % = 7.250 USD, 20-39 % = 7.750 USD, 60-79 % = 7.700 USD, 80-99 % = 7.300 USD og 100 % = 7.900 USD. Et andet studie brugte lignende beregning (%) |

| Fakta | Design og metode | Antal inkluderede studier Patientgruppe | Omfang af lægemiddelrelaterede problemer | Konsekvenser af lægemiddelrelaterede problemer |
|---|---|--|--|---|
| | | | | dage med ét eller flere vedligeholdelseslægemidler) og fandt 1-19 % = 8.867 USD, 20-39 % = 7.124 USD 40-59 % = 6.522 USD, 60-79 % = 6.291 USD, 80-100 % = 4.570 USD. |
| The economic consequences of noncompliance in cardiovascular disease and related conditions: a literature review Muszbek N et al (2008) ⁴⁵ | Systematisk litteraturgennemgang. Søgning i MEDLINE, EMBASE og NHSEED for engelsksproget litteratur, publiceret mellem januar 1995 og februar 2007. Definitioner på compliance, adherence og MPR er taget fra ISPOR. Data om MPR, persistence og omkostninger blev ekstraheret. | 23 Patienter med hjerte-kar- og relaterede sygdomme | Compliance rate var 45 - 80 % ved diabetes, 15-35 % ved hypertension, 15-35 % ved dyslipidæmi, og 60-96 % ved hjertesygdom. Persistence ved hypertension var 63-81 %. Andelen, der fortsatte behandlingen, var 26,7 % hos brugere af calcium-antagonister, 41,7 % hos angiotensin-2-receptorantagonister, 36,9 % for betablokkere, og 25,9 % for diuretika. MPR for ACE-hæmmer var efter ½-1 år mellem 73,8 % og 83,5 % (2 studier). | Øget compliance fører til øgede lægemiddelomkostninger, men færre andre sundhedsomkostninger (effekten sås ikke ved hjerteinsufficiens). 80-100 % compliance med behandling for diabetes, hypertension eller dyslipidæmi fører til signifikant færre ikke-lægemiddelomkostninger, end når compliance er under 80 % (6.377 USD vs. 9.363 USD for diabetes, 6.570 USD vs. 7.658-10.286 USD for hypertension og 4.780 USD vs. 5.509-9.849 USD for dyslipidæmi). To studier viste, at 10 % øget MPR var associeret med 2-9 % fald i årlige sundhedsomkostninger. Et studie viste, at en øgning i compliance (størrelsen er ikke angivet i artiklen) hos diabetikere førte til 7 % færre apoteksomkostninger, 26 % færre skadestueomkostninger, og at totale direkte sundhedsomkostninger faldt 6 % pr. patient fra 2001-2003. Et studie viste, at en forskel i MPR ved hypertension på 73,8 % (2.978 patienter) og 80,8 % (2.754 patienter) resulterede i årlige sygdomsspecifikke omkostninger på hhv. 1.600 USD og 726 USD. |
| Medication adherence: its importance in cardiovascular | Rapport om metoder til måling af compliance, forekomst af non-compliance, sammenhængen mellem non-compliance og | 79 Patienter med hjerte-kar-sygdomme | Non-compliance er almindelig blandt patienter med hjerte-kar-sygdomme. En undersøgelse har vist, at 7 dage efter udskrivning efter hjerteinfarkt havde 24 % af patienterne ikke | MPR over 80 gav OR 1,45 (95 % CI 1,04-2,02) for bedre BT. 25 % inkrementel øget MPR for statin gav 3,8- |

| Fakta | Design og metode | Antal inkluderede studier Patientgruppe | Omfang af lægemiddelrelaterede problemer | Konsekvenser af lægemiddelrelaterede problemer |
|---|---|---|---|---|
| outcomes Ho PM et al (2011) ⁴⁶ | resultater, årsager til non-compliance og interventioner til bedring af compliance. | | <p>indløst deres recepter på hjertemedicin.</p> <p>Persistence (6-12 mdr.): ASA (71 %) Betablokker (46 %) Statin (44 %) Alle 3 (21 %)</p> <p>Hypertension: 50 % stoppet efter 1 år 10 % af dosis undgås dagligt 75 % i monoterapi MPR>80</p> <p>Persistence (2-5 år) ACE-hæmmer (79 %) Beta-blokker (65 %) Diuretika (56 %) Statin (83 %) Statin (40 % efter indlæggelse, 36 % kronisk karsygdom, 25 % primær prævention)</p> <p>Hjerteinsufficiens: 11 % tog mindre end 80 % af ordineret medicin</p> | <p>mg/L reduktion i LDL.</p> <p>Non-compliance til statinbehandling efter AMI gav 12-25 % øget risiko for død. Non-compliance til clopidogrelbehandling (13,6 %) efter stent gav øget risiko for genindlæggelse og signifikant flere dødsfald de følgende 11 måneder. 7,5 % døde (vs. 0,7 %), OR 9,0, 23 % genindlagt vs. 14 % (ikke signifikant).</p> <p>Non-compliance til forebyggende behandling efter koronar hjertesygdom gav 10-40 % øget risiko for hjerte-relateret indlæggelse, og 50-80 % øget risiko for død.</p> <p>Non-compliance til medicinbehandling efter hjertesvigt gav øget antal hjerte-relaterede skadestuehenvendelser.</p> |
| Comparing adherence and persistence across 6 chronic medication classes Yeaw J et al. (2009) ⁴⁷ | <p>Retrospektiv kohortestudie af database over lægemiddelkøb.</p> <p>Persistence = antal dage med medicindækning</p> <p>compliance-grad målt som kontinuert dækning med medicin i 12 måneder efter opstart af behandling.</p> <p>Høj compliance = mindst 80 % dækning med medicin</p> | <p>167.907 patienter inden for følgende 6 lægemiddelgrupper: prostaglandin-analoger (3.310), statiner (94.700), bisphosphonater (10.268), orale antidiabetika (22.031), angiotensin-2-receptorantagonister (29.876) og OAB (7.722).</p> | | <p>Persistence efter 6 og 12 måneder: 47 % og 32 % (prostaglandinanaloger) 56 % og 43 % (statiner) 56 % og 41 % (bisphosphonater) 66 % og 54 % (orale antidiabetika) 63 % og 50 % (ARB) 28 % og 18 % (OAB)</p> <p>Diabetespatienter var signifikant mere vedholdende med behandlingen.</p> <p>Compliance efter 6 og 12 måneder: 37 % (SD=26 %) (prostaglandinanaloger) 61 % (SD=33 %) (statiner)</p> |

| Fakta | Design og metode | Antal inkluderede studier Patientgruppe | Omfang af lægemiddelrelaterede problemer | Konsekvenser af lægemiddelrelaterede problemer |
|--|---|---|--|--|
| | | | | 60 % (SD=34 %) (bisphosphonater) 72 % (SD=32 %) (orale antidiabetika) 66 % (SC=32 %) (ARB) 35 % (SC=32 %) (OAB) Diabetespatienter var i signifikant højere grad i gruppen med høj compliance. |
| Adherence to antihypertensive medications and health outcomes among newly treated hypertensive patients Esposti LC et al. (2011) ⁴⁸ | Retrospektivt kohortestudie af database med patientdata. Compliance = % af dage med medicindækning. Lav compliance = højst 40 % dækning Moderat compliance = 41-60 % dækning God compliance = 61-80 % dækning Høj compliance = over 80 % dækning Resultater = død, død efter kardiovaskulær episode, kardiovaskulær episode | 31.306 patienter med nyopdaget hypertension | | Compliancegrad: Lav: 8.038 patienter (25,7 %) Moderat: 4.640 patienter (14,8 %) God: 5.651 patienter (18,1 %) Høj: 12.977 patienter (41,5 %) 1.263 patienter (4,0 %) oplevede slutmål: 768 døde, 370 fik et slagtilfælde, og 191 et akut myokardieinfarkt. Risiko for at opleve et af de tre slutmål faldt signifikant med stigende compliance (hhv. 29,5, 24,8, 19,6 og 16,1 per 1.000 personår ved lav, moderat, god og høj compliance). |
| Economic impact of compliance to treatment with antidiabetes medication in type-2 diabetes mellitus: a review paper Breitscheidel L et al. (2010) ⁴⁹ | Systematisk litteratur med søgning i PubMed 2000-2009. Compliance blev målt med MPR i 10 af 12 studier. | 12 Patienter med type 2-diabetes | MPR var 0,52-0,93 i 10 studier og afhang af lægemiddelbehandlingen. Median MPR kan udregnes til 0,65 [interval 0,52-0,93]. Persistence var 0,73 [interval 0,71-0,76 (1 studie)]. | De gennemsnitlige omkostninger pr. patient var 4.570-17.338 USD (alle studier var amerikanske). MPR>=0,80 medførte færre omkostninger til hypoglykæmiske episoder. I 7 af studierne blev påvist en sammenhæng mellem stigende compliance og faldende sundhedsmkostninger. |

ADE = adverse drug event = utilsigtet lægemiddelhændelse

pADE = preventable adverse drug event = forebyggelig utilsigtet lægemiddelhændelse

Konsekvenser af lægemiddelrelaterede problemer

Version 1.1 - 2012

©Pharmakon

MPR = medication possession ratio. Det tidsinterval en person har købt medicin til i forhold til det tidsinterval han burde have købt medicin til.
Persistence = tidsintervallet en person fortsætter en behandling i forhold til den målte tidsperiode
OR = odds ratio
95% CI = 95% confidence interval
ARB = angiotensin-2-receptorblokker
OAB = medicin mod overaktiv blære

6. Referencer

1. Søndergaard B, Herborg H, Knudsen P, Rossing C. Evidensrapport 7. Kortlægning af lægemiddelrelaterede problemer. Version 2.1. Pharmakon; 2006.
2. Thomsen LA, Winterstein AG, Søndergaard B et al. Systematic review of the incidence and characteristics of preventable adverse drug events in ambulatory care. *Ann Pharmacother* 2007;41(9):1411-1426.
3. Monitorering af kronisk sygdom [online]. [Hentet 6 Aug 2012.] Hentet fra www.sst.dk.
4. El Souri M, Agine J, Egsgaard J, Herborg H, Kjærsgaard J, Pedersen K, Pultz K, Riise M, Rossing C, Søndergaard B. Bedre medicinanvendelse på plejehjem - et implementeringsprojekt. Pharmakon; 2012.
5. Rossing C, El-Souri M, Herborg H, Pultz K, Thomsen LA. Bedre brug af medicin i hjemmepleje og på plejehjem. Et udviklings- og pilotprojekt for en kontrolleret undersøgelse. Pharmakon; 2010.
6. Dam P, Herborg H, Pultz K, Rossing C, Thomsen LAa. Sikker og effektiv medicinbrug for type 2-diabetikere. Færdigudvikling og evaluering af en regionalt forankret model. Pharmakon; 2011.
7. Dam P, Herborg H, Rossing C, Pultz K, Sørensen L. Sikker og effektiv medicinbrug for type 2-diabetikere: evaluering af implementering og procesmål. Pharmakon; 2007.
8. Dam P, Herborg H, Rossing C, Sørensen L. Sikker og effektiv medicinbrug for brugere af blodtryksmedicin: evaluering af implementering og procesmål. Pharmakon; 2007.
9. Adherence to long-term therapies: Evidence for action. World Health Organization; 2003.
10. Lindberg MJH, Andersen SE, Christensen HR et al. Komplians ved behandling med lægemidler. *Ugeskr Læger* 2008;170(22):1912-1916.
11. DiMatteo MR, Giordani PJ, Lepper HS et al. Patient adherence and medical treatment outcomes: a meta-analysis. *Med Care* 2002;40(9):794-811.
12. Thinking Outside the Pillbox: A System-wide Approach to Improving Patient Medication Adherence for Chronic Disease. New England Healthcare Institute; 2009.
13. Johnson JA, Bootman L. Drug-related morbidity and mortality: A cost-of-illness model. *JMCP* 1995;2(1):39-47.
14. Ernst FR, Grizzle AJ. Drug-related morbidity and mortality: updating the cost-of-illness model. *J Am Pharm Assoc* 2001;41(2):192-199.
15. Stark RG, John J, Leidl R. Health care use and costs of adverse drug events emerging from outpatient treatment in Germany: A modelling approach. *BMC Health Services Research* 2011;11(9).

16. Hakkarainen KM ADHSCAGH. Modelling drug-related morbidity in Sweden using an expert panel of physicians. *Eur j Clin Pharmacol* 2012;68(9):1309-1319.
17. Gyllensten H, Hakkarainen K, Jönsson AK et al. Modelling drug-related morbidity in Sweden using an expert panel of pharmacists. *Int J Clin Pharm* 2012;34(4):538-546.
18. Strand LM, Morley P, Cipolle RJ et al. Drug-related problems: their structure and function. *DICP Ann Pharmacother* 1990;24:1093-1097.
19. Hepler CD, Strand LM. Opportunities and responsibilities in pharmaceutical care. *Am J Health-Syst Pharm* 1990;47:533-543.
20. Hepler CD, Segal R. Preventing medication errors and improving drug therapy outcomes. A management systems approach. First ed. Washington DC: CRC Press, 2003.
21. Hepler CD, Grainger-Rousseau T. Pharmaceutical care versus traditional drug treatment. Is there a difference? *Drugs* 1995;49(1):1-10.
22. Hepler C, Strand LM. Opportunities and responsibilities in pharmaceutical care. *Am J Hosp Pharm* 1990;47(3):533-543.
23. Lægemiddelstyrelsens arbejdsgruppe om klinisk farmaci. Brug medicinen bedre - Perspektiver i klinisk farmaci. Lægemiddelstyrelsen; 2005.
24. Patientsikkerhed i primærsektoren - eksempler på utilsigtede hændelser. Dansk Selskab for Patientsikkerhed; 2010.
25. Lisby M. Clinically important medication errors: Definition and intervention. Ph.d. afhandling. Faculty of Health Sciences, Aarhus University, 2010.
26. Bates DW, Boyle DL, Vander-Vliet MB et al. Relationship between medication errors and adverse drug events. *J Gen Intern Med* 1995;10(4):199-205.
27. Indenrigs- og Sundhedsministeriet. Sundhedsloven. 2010.
28. WHO draft guidelines for adverse event reporting and learning systems. World Health Organization; 2005.
29. Garcia-Caballos M, Ramos-Diaz F, Jimenez-Moleon JJ et al. Drug-related problems in older people after hospital discharge and interventions to reduce them. *Age Ageing* 2010;39(4):430-438.
30. Kalisch LM, Caughey GE, Barratt JD et al. Prevalence of preventable medication-related hospitalizations in Australia: an opportunity to reduce harm. *Int J Qual Health Care* 2012;24(3):239-249.
31. Field TS, Gilman BH, Subramanian S et al. The costs associated with adverse drug events among older adults in the ambulatory setting. *Med Care* 2005;43(12):1171-1176.
32. Burton MM, Hope C, Murray MD et al. The cost of adverse drug events in ambulatory care. *AMIA Annu Symp Proc* 2007;11:90-93.
33. Hohl CM, Nosyk B, Kuramoti L et al. Outcomes of emergency department patients presenting with adverse drug events. *Ann Emerg Med* 2011;58(3):270-279.e4.

34. Tache SV, Sonnichsen A, Ashcroft DM. Prevalence of adverse drug events in ambulatory care: a systematic review. *Ann Pharmacother* 2011;45(7-8):977-989.
35. Sarkar U, López A, Maselli JH et al. Adverse drug events in U.S. adult ambulatory care. *Health Serv Res* 2011;46(5):1517-1533.
36. Baena MI, Faus MJ, Fajardo PC et al. Medicine-related problems resulting in emergency department visits. *Eur j Clin Pharmacol* 2006;62(5):387-393.
37. Kongkaew C, Noyce PR, Ashcroft DM. Hospital admissions associated with adverse drug reactions: a systematic review of prospective observational studies. *Ann Pharmacother* 2008;42(7):1017-1025.
38. Howard RL, Avery AJ, Slavenburg S et al. Which drugs cause preventable admissions to hospital? A systematic review. *Br J Clin Pharmacol* 2007;63(2):136-147.
39. Leendertse AJ, Van Den Bemt PM, Poolman JB et al. Preventable hospital admissions related to medication (HARM): cost analysis of the HARM study. *Value Health* 2011;14(1):34-40.
40. Leendertse AJ, Egberts AC, Stoker LJ et al. Frequency of and risk factors for preventable medication-related hospital admissions in the Netherlands. *Arch Intern Med* 2008;168(17):1890-1896.
41. Simpson SH, Eurich DT, Majumdar SR et al. A meta-analysis of the association between adherence to drug therapy and mortality. *BMJ* 2006;333(7557):15.
42. Smyth RMD, Gargon E, Kirkham J et al. Adverse drug reactions in children - a systematic review. *PLoS ONE* 2012;7(3):e24061.
43. Impicciatore P, Choonara I, Clarkson A et al. Incidence of adverse drug reactions in paediatric in/out-patients: a systematic review and meta-analysis of prospective studies. *Br J Clin Pharmacol* 2001;52:77-83.
44. Salas M, Hughes D, Zuluaga A et al. Costs of medication nonadherence in patients with diabetes mellitus: a systematic review and critical analysis of the literature. *Value Health* 2009;12(6):915-922.
45. Muszbek N, Brixner D, Benedict A et al. The economic consequences of noncompliance in cardiovascular disease and related conditions: a literature review. *Int J Clin Pract* 2008;62(2):338-351.
46. Ho PM, Bryson CL, Rumsfeld JS. Medication adherence: its importance in cardiovascular outcomes. *Circulation* 2009;119(23):3028-3035.
47. Yeaw J, Benner JS, Walt JG et al. Comparing adherence and persistence across 6 chronic medication classes. *J Manag Care Pharm* 2009;15(9):728-740.
48. Esposti LD, Saragoni S, Benemei S et al. Adherence to antihypertensive medications and health outcomes among newly treated hypertensive patients. *ClinicoEconomics and Outcomes Research* 2011;3:47-54.
49. Breitscheidel L, Stamenitis S, Dippel FW et al. Economic impact of compliance to treatment with antidiabetes medication in type 2 diabetes mellitus: a review paper. *J Med Econ* 2010;13(1):8-15.

50. Winterstein A, Schaefer M, Hepler CD et al. Preventable Drug-Related Hospital Admissions. *Ann Pharmacother* 2002;36:1238-1248.
51. Hellebek A, Dam B, Marinakis C, Glintborg D, Povlsen K, Thomsen LA, Petersen MN, Lisby M, Nielsen ML, Thirstrup S, Blicher T, Melskens M. Rapport om lægemidler involveret i alvorlige utilsigtede hændelser. Lægemiddelstyrelsen; 2011.
52. Woods D, Thomas EJ, Holl JL et al. Ambulatory care adverse events and preventable adverse events leading to hospitalisation. *Qual Saf Health Care* 2007;16(2):127-131.
53. Leendertse AJ, Visser D, Egberts ACG et al. The relationship between study characteristics and the prevalence of medication-related hospitalizations: A literature review and novel analysis. *Drug Saf* 2010;33(3):233-244.
54. Brvar M, Fokter N, Bunc M et al. The frequency of adverse drug reaction related admissions according to method of detection, admission urgency and medical department specialty. *BMC Clin Pharmacol* 2009;9(8)doi: 10.1186/1472-6904/9/8.
55. Kanjanarat P, Winterstein AG, Johns TE et al. Nature of preventable adverse drug events in hospitals : A literature review. *Am J Health-Syst Pharm* 2003;60(17):1750-1759.
56. Gurwitz JH, Field TS, Avorn J et al. Incidence and Preventability of Adverse Drug Events in Nursing Homes. *Am J Med* 2000;109:87-94.
57. Gurwitz JH, Field TS, Harrold LR et al. Incidence and preventability of adverse drug events among older persons in the ambulatory setting. *JAMA* 2003;289(9):1107-1116.
58. Gislason G, Rasmussen JN, Abilstrøm SZ et al. Long-term compliance with beta-blockers, angiotensin-converting enzyme inhibitors, and statins after acute myocardial infarction. *Eur Heart J* 2006;27:1153-1158.
59. Newby KL, LaPointe NMA, Chen AY et al. Long-term adherence to evidence-based secondary prevention therapies in coronary artery disease. *Circulation* 2006;113:203-212.
60. Gyllensten H, Jönsson AK, Rehnberg C et al. How are the costs of drug-related morbidity measure?: A systematic literature review. *Drug Saf* 2012;35(3):207-219.
61. Morimoto T, Gandhi TK, Seger AC et al. Adverse drug events and medication errors : detection and classification methods. *Qual Saf Health Care* 2004;13(4):306-314.
62. Jha AK, Kuperman GJ, Teich JM et al. Identifying adverse drug events. Development of a computer-based monitor and comparison with chart review and stimulated voluntary report. *J Am Med Inform Assoc* 1998;5(3):305-314.
63. Schiøler T, Lipczak H, Pedersen BL et al. Forekomsten af utilsigtede hændelser på sygehuse. En retrospektiv gennemgang af journaler. *Ugeskr Laeger* 2001;163(39):5370.

Bilag 1. Litteratursøgning

| Dato | Databaser | Søgeord | Limits | Antal hits |
|-----------|-----------|--|--|------------|
| Feb. 2012 | Pubmed | "Cost of Illness" AND "drug toxicity" OR "patient compliance" OR "medication adherence" OR "medication errors/adverse effects" | Dansk/engelsk sprog Feb 2007-feb 2012 | 82 |
| Feb. 2012 | Pubmed | #1 (adverse drug event*) and publication year and LA: English #2 (#1 not (ashp in so) or (accp in so)) #3 (adverse drug event*) and (hospital admission*) #4 (adverse drug event*) and (nursing home*) #5 (hospital admission*) and (adverse drug reaction*) #6 (drug related problem*) and publication year and LA: English #7 ((drug related problem*) or (drug-related problem*)) and (community pharmac*) #8 #2 and (ambulatory or outpatient or primary care or after discharge or community pharmac*) | Dansk/engelsk sprog Feb 2007-feb 2012 | 10 |
| Feb. 2012 | Pubmed | #1 (Medication error* i titlen) and publication year and LA: English #2 (#1 not (ashp in so) or (accp in so)) #3 (#2 not (congress* or conference*)) #4 (((Prescribing error*) or (prescription error*)) not hospital*) | Dansk/engelsk sprog Feb 2007-feb 2012 | 0 |

- #5 (#4 not (ashp in so))
- #6 (((Aministration error*) not (congress* or conference*)) not (ashp in so))
- #7 #3 and (review-litterature in pt)
- #8#3 and (metaanalysis in pt)
- #9..... #3 and (metaanalysis in pt)
- #10.....(Epidemiology of medication error*)
- 11 (((Medication error* and incidence) and (community or outpatient or ambulatory)) not (congress* or conference*))
- #12 (#11 not (ashp in so))
- #13 (((Medication error*) and incidence* and pharmacy*) not (ashp in so))

Feb.
2012

Pubmed

- #1: (compliance or adherence or concordance)
- #2: #1 and (cost of illness)
- #3: #1 not ASHP, not ACCP)
- #4: #3 and (cost of illness)
- #5: #4 and (intervention*)
- #6: #4 and (medication* or medicin* or drug*)

Dansk/engelsk
sprog
Feb 2007-feb 2012

529

| | | | | |
|--------------|--------|--|---|-------------------|
| Maj. 2012 | Pubmed | #1 (adverse drug event*) and publication year and LA: English | Dansk/engelsk sprog Reviews maj 2007-maj 2012 | 163 |
| | | #2 (#1 not (ashp in so) or (accp in so)) | | |
| | | #3 (adverse drug event*) and (hospital admission*) | | |
| | | #4 (adverse drug event*) and (nursing home*) | | |
| | | #5 (hospital admission*) and (adverse drug reaction*) | | |
| | | #6 (drug related problem*) and publication year and LA: English | | |
| | | #7 ((drug related problem*) or (drug-related problem*)) and (community pharmac*) | | |
| | | #8 #2 and (ambulatory or outpatient or primary care or after discharge or community pharmac*) | | |
| | | #9 (cost of illness) | | |
| Maj 2012 | Google | "Cost of illness" | - | 5 |
| Aug 2012 | Pubmed | "Medication errors" AND "Adverse drug event" | Med og uden review | 528 og 33 |
| Aug 2012 | Pubmed | "Medication errors" AND "health care costs" | - | 82 |
| Aug 2012 | Google | "Adverse drug event" AND "outcome" AND ("cost" OR "cost of illness") | - | 9 bestilt hjem |

Der blev søgt efter yderligere artikler i artiklernes og rapporternes referencelister. Derudover har to af forfatterne bidraget med referencer fra egne arkiver.