

# Nya läkemedel och läkemedelsrelaterad sjuklighet

**Analysmöjligheter i svenska registerdata**

Hanna Gyllensten och Katarina Steen Carlsson

September 2013

Rapport från SNS forskningsprogram



SNS är en politiskt oberoende ideell förening som genom forskning, möten och bokutgivning bidrar till att beslutsfattare i politik, offentlig förvaltning och näringsliv kan fatta välgrundade beslut baserade på vetenskap och saklig analys.

SNS, Jakobsbergsgatan 18, Box 5629, SE-114 86 Stockholm, Tel +46 8 507 025 00, [info@sns.se](mailto:info@sns.se), [www.sns.se](http://www.sns.se)

## **Författare**

*Hanna Gyllensten*, apotekare och doktorand vid Nordic school of public health NHV, Göteborg.  
Forskare i DRUMS-projektet som studerar läkemedelsrelaterad sjuklighet. (DRUMS står för *drug-related morbidity in Sweden*.) hanna.gyllensten@nhv.se

*Katarina Steen Carlsson*, fil.dr i nationalekonomi och forskningsledare vid Institutet för hälso- och sjukvårdsekonomi, IHE, Lund, samt forskare i hälsoekonomi vid Lunds universitet, Institutionen för kliniska vetenskaper, Malmö. katarina.steen\_carlsson@ihe.se

## **Referensgrupp**

Nedanstående företag, organisationer och myndigheter representeras i referensgruppen genom angivna medarbetare. Ordförande är Michael Sohlman.

Nadia Bracken och Anna Brodowsky, AbbVie

Birgitta Karpesjö, Apotekarsocieteten

Eva Fernvall, Apoteket AB

Suzanne Håkansson och Martin Henriksson, AstraZeneca

Thomas Broberg, Finansdepartementet

Johan Christenson, HealthCap

Anna Käll, Janssen-Cilag AB

Anders Blanck, LIF – De forskande läkemedelsföretagen

Susanne Baltzer och Lars Dagerholt, Läkemedelsverket

Billie Pettersson och Jacob Tellgren, Merck Sharp & Dohme

Erik Fahlbeck, Näringsdepartementet

Johan Brun och Kerstin Falck, Pfizer

Bo Claesson, Sveriges kommuner och landsting

Magnus Thyberg, Stockholms läns landsting

Pontus Johansson, Socialdepartementet

Maarten Sengers, Socialstyrelsen

Stefan Odeberg, Tandvårds- och läkemedelsförmånsverket

Maria Landgren och Jenni Nordborg, VINNOVA

## **Granskning**

Värdefulla synpunkter har lämnats av ledamöter i referensgruppen samt av särskilt utsedda granskare: Karl Arnberg, hälsoekonom, Tandvårds- och läkemedelsförmånsverket, och Ulrika Gillespie, apotekare, farm.dr, Akademiska sjukhuset, Uppsala.

## Förord

Innan nya läkemedel introduceras i vården görs en bedömning av deras värde. Denna bedömning baseras i huvudsak på resultat i kliniska prövningar. Men hur blir det när ett läkemedel används i verkligheten, av många olika patienter under lång tid? Vilka värden skapas då för den enskilda patienten, vården och samhällsekonomin? Om detta vet vi förvånansvärt lite. Innebörden är att många beslut som rör användning av läkemedel bygger på bristfällig kunskap. SNS forskningsprogram *Värdet av nya läkemedel* syftar till att påvisa vägar till en mer effektiv läkemedelsanvändning.

Arbetet bedrivs stegvis. I februari 2013 presenterades fem studier som undersökte värdet av läkemedel genom att utgå från olika terapiområden: bröstcancer, leukemi, diabetes, reumatoid artrit och höga blodfetter. För vart och ett av dessa områden gjordes empiriska studier för att dels utveckla och pröva analysmetoder, dels göra illustrativa beräkningar av viktiga läkemedels värden och kostnader. En gemensam ansats var att fånga värden över en längre tidsperiod, när läkemedlen använts i rutinsjukvården. En övergripande slutsats var att bristande uppföljning och kunskapsspridning kan medföra stora välfärdsluster när nya läkemedel inte används på ett optimalt sätt. Det kan gälla både under- och överanvändning. Studierna visade också hur vi i Sverige skulle kunna minska osäkerheten om värdet av nya läkemedel genom att bättre utnyttja våra omfattande register.

Föreliggande rapport är en av sex som går vidare genom att ta upp var sin specifik policy-fråga: Vad betyder läkemedelsinnovationer ur ett övergripande perspektiv? Hur bör värdering, beslut och implementering av nya läkemedel gå till? Hur kan regionala skillnader i upptag och användning av läkemedel förklaras? Hur kan analyser av registerdata ge ny kunskap om läkemedelsrelaterad sjuklighet? Kan pragmatiska, registerbaserade randomiserade prövningar i rutinsjukvården ge bättre uppföljningsinformation? För vilka slag av läkemedel vore det rimligt att patienten själv betalar?

De sex studierna presenteras under maj-oktober 2013. (Såväl dessa som de tidigare rapporterna finns förtecknade i slutet av denna skrift). En sammanfattande slutrapport publiceras i november. Läs gärna mer på SNS hemsida: [www.sns.se](http://www.sns.se)

Arbetet har kunnat genomföras tack vare ekonomiskt bidrag från följande företag, myndigheter och organisationer: AbbVie, Apotekarsocieteten, Apoteket AB, AstraZeneca, HealthCap, Janssen-Cilag AB, LIF, Läkemedelsverket, Merck Sharp & Dohme, Pfizer, Sveriges Kommuner och Landsting, Stockholms läns landsting och VINNOVA.

Värdefulla synpunkter har lämnats av projektets referensgrupp. Ett särskilt tack framförs till för ändamålet utsedda granskare av preliminära rapportversioner. Varken granskarna eller referensgruppen ansvarar dock för studiernas innehåll. För analys, slutsatser och förslag svarar helt och hållet de olika studiernas författare. SNS som organisation tar inte ställning till dessa. SNS har som uppdrag att initiera och presentera forskningsbaserade analyser av viktiga samhällsfrågor.

Stockholm i september 2013  
Göran Arvidsson  
forskningsledare SNS

## Innehållsförteckning

<i>Sammanfattning</i> .....	4
Policykonklusioner .....	5
<i>Bakgrund</i> .....	7
<i>Övergripande syfte</i> .....	8
<i>Läkemedelsrelaterad sjuklighet</i> .....	8
Definitioner .....	9
Genomgång av myndighetsdokument .....	12
Läkemedelsrelaterad sjuklighet internationellt.....	15
<i>Analys av förekomst, konsekvenser och kostnader i Sverige</i> .....	18
Att studera läkemedelsrelaterad sjuklighet.....	18
Datakällor för att mäta förekomst av läkemedelsrelaterad sjuklighet i Sverige.....	21
Att studera kostnader för läkemedelsrelaterad sjuklighet.....	23
Datakällor för kostnader för läkemedelsrelaterad sjuklighet i Sverige .....	25
<i>Några kliniska exempel</i> .....	27
<i>Framtiden</i> .....	29
<i>Slutsatser</i> .....	31
Policykonklusioner .....	32
<i>Referenser</i> .....	33

## Sammanfattning

Nya läkemedel, liksom redan befintliga läkemedel, förväntas ha en positiv effekt på människors hälsa och välfärd. Precis som för andra sjukvårdsbehandlingar finns emellertid också en risk att läkemedel kan orsaka skada. I en förstudie till den nationella läkemedelstrategin (NLS) beräknades kostnaden för felaktig läkemedelsanvändning till 10 miljarder kronor för sjukhusinläggningar och produktionsbortfall. Resultat från en befolkningsenkät visade tidigare att 6 procent av den svenska befolkningen rapporterar minst en läkemedelsbiverkan under en tvåveckorsperiod. En ny befolkningsenkät som Nordic school of public health NHV genomfört visar att 19 procent av befolkningen rapporterar att de upplevt någon läkemedelsrelaterad sjuklighet under en 30-dagarsperiod. Läkemedelsrelaterad sjuklighet omfattade i enkäten läkemedelsbiverkningar, otillräcklig effekt av läkemedel, obehandlad indikation, läkemedelsberoende och läkemedelsförgiftningar.

Detta är idag väl känt och ett uttryck för detta faktum är att tillverkare av läkemedel har en skyldighet att informera om vanliga och mindre vanliga biverkningar för sina produkter. Som läkemedelskonsumenter hittar vi denna information på bipacksedeln för både receptfria och receptbelagda läkemedel. För att göra en sammantagen bedömning av de värden som läkemedel tillför samhället är det viktigt att också kunna väga in eventuella negativa effekter av läkemedelsterapi.

Läkemedelsrelaterad sjuklighet som begrepp innehåller flera aspekter som omfattar traditionella biverkningar men även negativa konsekvenser av felaktig eller utebliven läkemedelsanvändning och otillräcklig effekt av läkemedel vid normal användning. Den gemensamma faktorn är att läkemedelsbehandlingen inte når sin fulla potential, och att det realiserade värdet av läkemedlet både för den enskilda patienten och för samhället blir mindre än förväntat. Läkemedelsrelaterad sjuklighet i någon form är en komplikation som drabbar en stor del av befolkningen någon gång i livet och behöver alltså beaktas vid bedömningen av värdet av läkemedel från ett samhällsperspektiv.

Svenska registerdata kan vara en betydelsefull tillgång för att skatta förekomst av och kostnader för läkemedelsrelaterad sjuklighet för läkemedel i en tidig implementeringsfas. Varje analys behöver noggrant gå igenom på vilket sätt registerdata kan användas för att:

1. Identifiera *förekomst* av läkemedelsrelaterad sjuklighet. Möjligheten att göra detta beror på vilken definition av läkemedelsrelaterad sjuklighet som avses och vilka register som är aktuella för den specifika studien.
2. Identifiera *konsekvenser* och *omfattning av konsekvenser* av läkemedelsrelaterad sjuklighet. Rapporten diskuterar resultat från tidigare studier och möjligheter att genomföra analyser utifrån svenska förhållanden.
3. *Tillskriva kostnader för konsekvenser* till läkemedelsrelaterad sjuklighet. Hur stor andel av vårdkonsumtionen och de övriga konsekvenserna berodde på läkemedelsrelaterad sjuklighet och vad hade andra orsaker? En viktig aspekt är att identifiera orsaker som kan anses direkt relaterade till den underliggande sjukdomen.

Två nationella myndigheter i Sverige har nyckelroller i processen innan nya läkemedel förskrivs till patienter. Läkemedelsverket granskar att det nya läkemedlet har avsedd effekt och är säkert för den grupp som ska använda det. Tandvårds- och läkemedelsförmånsverket,

TLV, gör efter ansökan från företaget som tillhandahåller läkemedlet en bedömning av om värdet av läkemedlet är tillräckligt stort för att motivera det pris som företaget begär. Dessa nyckelaktörer har formella möjligheter att inkludera andra typer av läkemedelsrelaterad sjuklighet än traditionella läkemedelsbiverkningar vid sina beslut vid bedömning av säkerhet och effekt respektive kostnadseffektivitet. Däremot är kunskapen om sådan sjuklighet ofta begränsad när besluten fattas. Problemet är inte unikt för Sverige, men gör det svårt att avgöra om prissättningen av nya läkemedel verkligen överensstämmer med värdet av behandlingen i klinisk vardag. Därav följer ett behov av uppföljningsstudier med syfte att minska osäkerheten genom att sammanställa ny kunskap från den tidiga implementeringsfasen om exempelvis effekt och kostnadseffektivitet vid användning i bredare patientgrupper.

Utifrån översikten i rapporten kan vi se att svenska registerdata kan användas för att hitta förekomst av viss läkemedelsrelaterad sjuklighet, och framförallt fungera som underlag för att generera hypoteser för fortsatta studier. Det är dock viktigt att vara tydlig med vad det är som studeras, vilka metoder som används och i vilken patientgrupp, eftersom det kommer att påverka resultat och slutsatser. En utveckling av patientregistret till att omfatta även primärvård nationellt, och standardiserad rapportering av behandlingsresultat i exempelvis kvalitetsregister, bör öka möjligheterna att hitta förekomst av läkemedelsrelaterad sjuklighet. Registerstudier kommer dock alltid att vara känsliga för kvaliteten och täckningsgraden på registerdata, och kompletterande studier och analyser behövs för att fastställa information om orsakssamband.

Vi kan konstatera att register inte är hela lösningen. Den rika information som finns i svenska register kan användas för att sammanställa data över vissa konsekvenser av läkemedelsrelaterad sjuklighet, exempelvis vårdutnyttjande och även till viss del sjukdagar. Begränsningar finns dock i vilka uppgifter om omsorgskonsumtion och produktionsbortfall som registreras på individnivå. Det innebär att registerdata kan bidra med kunskapen om konsekvenser också utanför hälso- och sjukvården, men att kompletterande metoder behövs för att få en fullständig uppskattning av konsekvensernas omfattning. Den kanske viktigaste begränsningen är att nuvarande registerdata inte ensamma kan användas för att bedöma hur stor del av ett vårdtillfälle som orsakats av läkemedelsrelaterad sjuklighet.

## Policykonklusioner

1. Det ligger inom flera myndigheters ansvar att följa upp läkemedelsrelaterad sjuklighet som uppmärksammas efter godkännandet av ett nytt läkemedel. Värdefull kunskap skulle kunna vinnas på systematisk analys av utfall då nya läkemedel används i klinisk vardag. Nationella och regionala myndigheter behöver utarbeta strategier för att på ett effektivt sätt ta till vara den kunskap som genereras i tidig implementeringsfas för nya medicinska teknologier som nya läkemedel. I detta arbete kan nybildade Centrum för bättre läkemedelsanvändning vid Läkemedelsverket komma att spela en viktig samordnande roll.
2. Läkemedelsrelaterad sjuklighet är ett samlingsbegrepp som omfattar flera typer av konsekvenser av läkemedelsanvändning. Det finns därför inte en enskild metod eller datakälla som ensam kan svara för att generera kunskap. Studier behöver därför också tydligt ange vilken typ av läkemedelsrelaterad sjuklighet som analyseras.
3. Svenska registerdata är *en* datakälla för uppföljning och analys av läkemedelsrelaterad sjuklighet men kan inte ensamma förväntas belysa orsakssamband. Därför behövs också kompletterande datainsamling.

4. Registerstudier av läkemedelsrelaterad sjuklighet skulle främjas av vidareutvecklade register: genom tillägg av primärvårdsdata i patientregistret, genom utveckling av befintliga kvalitetsregister och genom förbättrad dokumentation och registrering av sådana utfall.
5. Kunskapen om kostnader för läkemedelsrelaterad sjuklighet är idag generellt begränsad till sjukvårdskostnader till följd av läkemedelsbiverkningar och felaktig användning av läkemedel. Det saknas studier som belyser konsekvenser i ett bredare samhällsperspektiv där exempelvis sjukfrånvaro och anhöriginsatser inkluderas.
6. Det är också viktigt att satsa på forskning för att utveckla och utvärdera metoder för tillämpade analyser av tillgängliga register och datakällor för att belysa olika typer av läkemedelsrelaterad sjuklighet.



## Bakgrund

Värdet av nya läkemedel är ett forskningsprogram inom Studieförbundet Näringsliv och Samhälle (SNS) med syftet att ur ett brett samhällsperspektiv belysa värdet av nya läkemedel. Värdet av nya läkemedel kan definieras som det värde som kommer användare av dessa läkemedel tillgodo såsom förbättrad hälsa och välfärd. Förbättringar i individens hälsa och välfärd påverkar också samhället i stort på flera sätt. Vid sidan av att hälsan i sig i befolkningen ökar kan också individer som mår bättre arbeta och delta i produktionen i större utsträckning. Arbete och produktion sker dels på arbetsmarknaden, dels i hemmet och på fritiden. Förbättringar i individens hälsa kan också minska behov av sjukvård och omsorg och därmed frigöra resurser. Inom ramen för SNS forskningsprogram omfattas värdet av nya läkemedel av alla dessa komponenter: förbättringar i individens hälsa, välfärd och produktivitet, samt effekter på behov av sjukvård och omsorg.

Nya läkemedel, liksom redan befintliga läkemedel, förväntas ha en positiv effekt på människors hälsa och välfärd. Precis som för andra sjukvårdsbehandlingar finns emellertid också en risk för att läkemedel kan orsaka skada. Detta är idag välkänt och ett uttryck för detta faktum är att läkemedelstillverkare har en skyldighet att informera om vanliga och mindre vanliga biverkningar för sina produkter. Som läkemedelskonsumenter hittar vi denna information på bipacksedeln för både receptfria och receptbelagda läkemedel. För att göra en sammantagen bedömning av de värden som läkemedel tillför samhället är det viktigt att också kunna väga in möjliga negativa effekter av läkemedelsterapi.

Patientsäkerhet och säker läkemedelsanvändning är idag högprioriterade områden nationellt och internationellt. I Patientsäkerhetsratsningen 2012<sup>1</sup> konstateras att felaktig läkemedelsanvändning är en av de vanligaste anledningarna till att patienter skadas i vården, och exempel på insatser för att öka säkerheten är arbetet med den nationella läkemedelstrategin. Begreppet läkemedelsrelaterad sjuklighet omfattar både otillräckliga och oönskade effekter av läkemedel. Det innebär att studier på området kan avse negativa konsekvenser av faktisk användning av läkemedel men också analysera negativa konsekvenser av bristande följsamhet eller utebliven förskrivning av läkemedel.

Ett sätt att bedöma de ekonomiska konsekvenserna av läkemedelsrelaterad sjuklighet är att värdera uppkomna negativa konsekvenser efter samma principer som nytta värderas. En viktig uppdelning av begrepp i ekonomiska utvärderingar är att skilja mellan resursåtgång i fysiska kvantiteter och hur sedan denna resursåtgång ska värderas och vilka priser som ska användas. Det är i Sverige och i de övriga nordiska länderna möjligt att i forskningssyfte sammankoppla register via personnummer. Det finns därmed unika möjligheter att på individnivå kombinera hälso- och sjukvårdsdata från olika register, och från journaler, samt relatera informationen till hela befolkningen som i Sverige finns i Registret över totalbefolkningen hos Statistiska centralbyrån (1).

Svenska registerdata kan vara en betydelsefull tillgång för att skatta kostnader för läkemedelsrelaterad sjuklighet. Varje analys behöver noggrant gå igenom på vilket sätt registerdata kan användas för att:

---

<sup>1</sup> Överenskommelse mellan staten och Sveriges Kommuner och Landsting om Patientsäkerhetsratsning 2012. Godkännande om en överenskommelse om förbättrad patientsäkerhet 2012, S2011/11008/FS. Beslutad den 15 december 2011 (s. 6).

1. Identifiera *förekomst* av läkemedelsrelaterad sjuklighet. Möjligheten att göra detta beror på vilken definition av läkemedelsrelaterad sjuklighet som avses och vilka register som är aktuella för den specifika studien.
2. Identifiera *konsekvenser* och *omfattning av konsekvenser* av läkemedelsrelaterad sjuklighet. Vi diskuterar resultat från tidigare studier och möjligheter att genomföra analyser utifrån svenska förhållanden.
3. *Tillskriva kostnader för konsekvenser* till läkemedelsrelaterad sjuklighet: Hur stor andel av vårdkonsumtionen och de andra konsekvenserna berodde på läkemedelsrelaterad sjuklighet och vad hade andra orsaker? En viktig aspekt är att klargöra vad som beror på den underliggande sjukdomen och vad som beror på läkemedelsbehandling.

## Övergripande syfte

Rapportens syfte är att mot bakgrund av en översikt av studier som belyst kostnader för läkemedelsrelaterad sjuklighet diskutera på vilket sätt analyser av nya läkemedel i tidig implementeringsfas utifrån svenska registerdata kan bidra till ökad kunskap om förekomst av och storleken på kostnader för läkemedelsrelaterad sjuklighet.

Först ger vi en översikt av centrala begrepp och definitioner av läkemedelsrelaterad sjuklighet med relevans för vår frågeställning. Därefter presenterar vi hur kunskap om läkemedelsrelaterad sjuklighet efterfrågas i regelverk hos myndigheter som med sitt beslutsfattande påverkar införande av nya läkemedel i Sverige. Därefter ger vi en översikt över centrala studier som belyst förekomst av och kostnad för läkemedelsrelaterad sjuklighet. Litteraturen på området är begränsad och vi valde därför en bred ansats och inkluderade studier av läkemedelsrelaterad sjuklighet för både nya och befintliga läkemedel. Följande avsnitt gör sedan en teoretisk analys av metoder och förutsättningar för att studera förekomst av, omfattning av konsekvenser och resulterande kostnader för läkemedelsrelaterad sjuklighet, från svenska registerdata. Vi illustrerar dessa möjligheter med några aktuella exempel. Avslutningsvis diskuterar vi behov för utveckling av register och beslutsprocesser för att utveckla möjligheter att i större utsträckning sammanställa och dra fördel av kunskap om läkemedelsrelaterad sjuklighet vid bedömning av nya läkemedel i tidig implementeringsfas.

## Läkemedelsrelaterad sjuklighet

När nya läkemedel förskrivs i den bredare befolkningen är det att betrakta som en ny fas där ny kunskap kan vinnas. Flera faktorer medför att ytterligare positiva och negativa effekter av det nya läkemedlet kan uppkomma som inte tidigare var kända från de kontrollerade kliniska prövningarna av nya läkemedels effekt och säkerhet. Under samlingsbegreppet farmakovigilans<sup>2</sup> samlas *kunskap om och aktiviteter för att identifiera, värdera, förstå och förebygga läkemedelsrelaterade skador och problem (egen översättning)* (2). Starkt förknippade med farmakovigilans är den rutinmässiga insamlingen av biverkningsrapporter, som görs i stora delar av världen, för att identifiera möjliga samband mellan rapporterade biverkningar och befintlig läkemedelsanvändning då biverkan uppkommer. De

---

<sup>2</sup> Ordstammen *vigil* har sina rötter i latin och fanns bland annat i medeltida engelska och franska där den ingick i ord som kan översättas med vaka och vaksamhet. Ordet *vigila* betyder till exempel vaka under en helgdagsafton/festlighet. I modern engelska betyder *vigilance* vaksamhet, försiktighet eller påpasslighet.

uppföljningsstudier som görs idag jämför vanligen risker identifierade genom spontanrapporter om biverkningar med effekter som uppmätts i den kliniska prövningen där patienter noggrant följs under en bestämd tid. Det finns därmed en inneboende skillnad i datainsamlingsmetod som leder till obalans i kunskaperna, vilket måste uppmärksammas vid bedömningen. Genom att relatera spontanrapporterade biverkningar till resultat från kliniska prövningar drar man inte heller nytta av eventuella nya kunskapsvinningar baserade på realiserade effekter i klinisk vardag. För att väga upp dessa brister i spontanrapporteringen omfattar farmakovigilans även annan farmakoepidemiologisk forskning som studerar läkemedels säkerhet i samhället, såsom uppföljning av förskrivning, registerstudier och fallkontrollstudier (2). Tidigare studier har visat att detektionsmetoden påverkar den observerbara förekomsten av läkemedelsrelaterad sjuklighet (3,4). Därmed kommer de insamlingsmetoder som används för att studera läkemedelsrelaterad sjuklighet att påverka nyttan och värdet som tillmäts nya läkemedel.

## Definitioner

Terminologin för patientsäkerhet relaterat till läkemedel varierar. En litteraturöversikt identifierade 189 olika definitioner kopplade till 60 begrepp som används inom området, och samma begrepp används ibland som processrelaterat, utfallsrelaterat, eller som en kombination av dessa (5). Det är alltså viktigt att notera att terminologin inte är helt konsekvent, uttrycken används ibland synonymt och det finns många definitioner föreslagna för respektive uttryck (6). Exempelvis används uttrycket ”adverse drug event” ibland synonymt med all läkemedelsrelaterad sjuklighet, ibland synonymt med ”traditionella” läkemedelsbiverkningar och ibland som ett samlingsbegrepp för läkemedelsbiverkningar och läkemedelsfel eller någon/några andra underkategorier. Förteckningen nedan har inte för avsikt att vara fullständig utan att ge en översikt över begrepp och definitioner.

Några viktiga uttryck inom läkemedels säkerhet listas nedan. Dessa kan definieras som:

- ”Drug-related problem” (DRP), läkemedelsrelaterade problem, omfattar den bakomliggande problematik som kan leda till läkemedelsrelaterad sjuklighet, en *oönskad patientupplevelse relaterad till läkemedel som faktiskt eller potentiellt inverkar på behandlingsresultatet (egen översättning)* (7).
- ”Läkemedelsrelaterad sjuklighet” omfattar traditionellt både otillräckliga och oönskade effekter av läkemedel (8).
- ”Adverse drug event” (ADE) omfattar *skada till följd av medicinsk intervention relaterad till läkemedel (egen översättning)* (9).
- ”Adverse drug reaction” (ADR), ”traditionella” biverkningar, är enligt WHO:s definition *en skadlig och oavsedd reaktion som uppstår vid normal användning av ett läkemedel för profylax mot, diagnostik av och behandling av sjukdom, eller för modifiering av fysiologisk funktion (egen översättning)* (10).
- ”Medication error” (ME), läkemedelsfel, omfattar *fel i läkemedelsprocessen som faktiskt eller potentiellt leder till skada för patienten (egen översättning)* (11), exempelvis vid diagnosticering, förskrivning, expediering, administrering och uppföljning av läkemedelsbehandling (12).

Man kan alltså se läkemedelsrelaterade problem som potentiella och faktiska problem som uppstår vid läkemedelsterapi. Läkemedelsfel är en sorts läkemedelsrelaterat problem som omfattar fel i läkemedelsprocessen, och som potentiellt eller faktiskt kan leda till skada för patienten. Läkemedelsrelaterad sjuklighet omfattar de läkemedelsrelaterade problem som leder till patientskada, i många sammanhang är det synonymt med uttrycket ADE (beroende

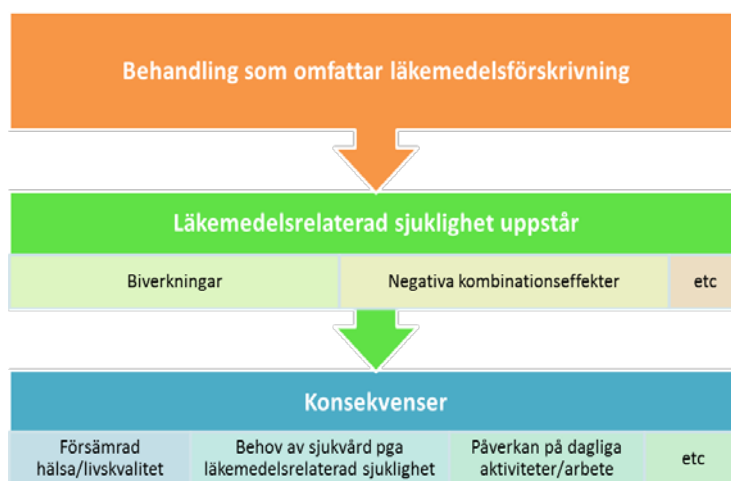
på definitionen av ADE). Läkemedelsbiverkningar är en sorts läkemedelsrelaterad sjuklighet, en reaktion som uppstår vid normal användning av läkemedlet.

Två begrepp inom patientsäkerhet som ligger nära ADE respektive ME är ”adverse event” och ”medical error”. ”Adverse event” omfattar alla typer av skador som uppstår på grund av vården snarare än patientens underliggande sjukdom (även efter exempelvis kirurgi) och ”medical error” omfattar alla typer av fel som sker vid interventioner i vården (13).

Från och med juli 2012 omfattar spontanrapporteringen av biverkningar alla ”suspected adverse drug reactions” (på svenska Misstänkta biverkningar), vilket definieras som *skadlig och oavsedd reaktion på ett läkemedel*. (LVFS 2012:14) Dessa omfattar alltså både ”traditionella” biverkningar vid normal användning av ett läkemedel, men också besvär som uppstår vid användning som inte omfattas av godkännandet och besvär som uppstår vid exponering i arbetet (SFS 1992:859), exempelvis *överdosering, felanvändning, missbruk, och läkemedelsfel samt misstänkta reaktioner vid yrkesmässig läkemedelsexponering (egen översättning)*. (EMA/259836/2012)

Variationen i definitioner och begrepp gör det extra viktigt att förklara vad som avses i respektive sammanhang. Avsikten med denna rapport är att teoretiskt diskutera läkemedelsrelaterad sjuklighet i samhället. Vi strävar därför efter att vara inkluderande snarare än avgränsande. I rapporten omfattar läkemedelsrelaterad sjuklighet kliniska utfall i form av otillräcklig effekt av befintlig läkemedelsbehandling eller på grund av utebliven behandling, och nya medicinska symtom som uppstår till följd av behandlingen såsom biverkningar, beroende och förgiftningar (14,15).

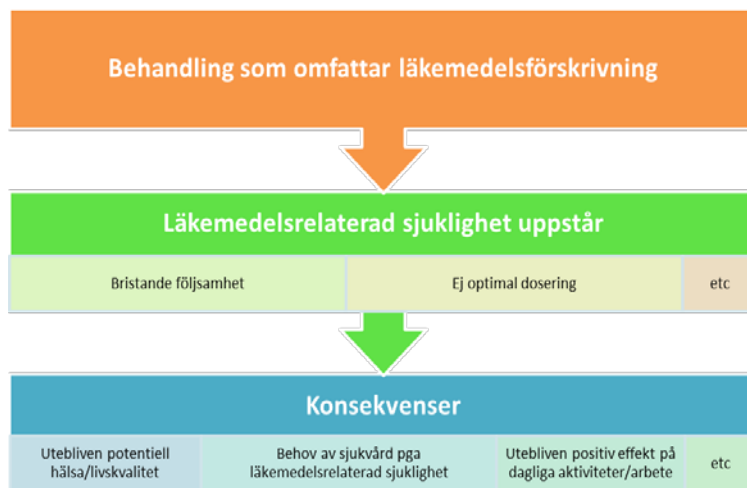
Figur 1 nedan illustrerar schematiskt faktorer att ta hänsyn till när läkemedelsrelaterad sjuklighet studeras. Den kan ses som en teoretisk modell för att organisera analysen. Utgångspunkten för figuren är att problemen uppstår trots att individen följt ordinationen.



**Figur 1:** Schematisk bild över läkemedelsrelaterad sjuklighet. Individen följer ordinerad dos.

I Figur 1 speglar förloppet patienter som följer ordinerad dos och situationen kan därför liknas vid den i en kontrollerad klinisk studie. Eventuella skillnader i effekt av läkemedlet, positiv eller negativ, kan då antas orsakas av skillnader mellan patientgruppen (från befolkningen i stort) som använder läkemedlet jämfört med den specifikt utvalda gruppen som ingick i den kliniska prövningen. Viktig ny kunskap kan genereras med uppföljningsstudier i befolkningen som helhet, särskilt i de fall när data över faktisk läkemedelsanvändning finns tillgå. Studier av förekomst, konsekvenser samt kostnader avser i detta fall läkemedelsrelaterad sjuklighet på grund av faktisk användning av läkemedel.

En likartad modell kan användas för att beskriva värden som uteblir eller negativa konsekvenser som uppstår då fel dos används. Fel dos kan i detta sammanhang omfatta ingen användning alls, antingen på grund av att ett relevant läkemedel inte förskrivits, eller på grund av att individen valt att inte hämta ut eller använda läkemedlet.



**Figur 2:** Schematisk bild över läkemedelsrelaterad sjuklighet. Avvikelse från optimal dos.

Det är en begreppsmässig skillnad mellan situationen i Figur 1 och Figur 2. I Figur 2 finns ytterligare en faktor utöver patientegenskaper i den behandlade gruppen som skiljer jämfört med de tidigare kliniska prövningarna. Den faktor som skiljer är att användningen av läkemedel kan avvika både uppåt och nedåt. Patienter kan antingen genom exempelvis egna beslut eller okunskap ta för stor eller för liten dos, och/eller med annan frekvens och under annan tid än som föreskrivet. Det är också möjligt att den förskrivna dosen kan avvika från den som prövats i den kliniska prövningen. Analysen av kostnader för läkemedelsrelaterad sjuklighet blir i dessa fall mer komplex. Det finns fler förklaringsfaktorer till det uppkomna utfallet mätt som exempelvis patienthälsa. Antingen beror skillnaden på att patientgruppen inte liknade den som deltog i de kliniska prövningarna (i likhet med Figur 1) eller på att dosen inte var optimal. Det är viktigt att uppföljningsstudier som inkluderar avvikande dosering också analyserar hur orsakssambandet till läkemedelsrelaterad sjuklighet ser ut. Har problem uppstått? Beror de i så fall på läkemedlet i sig, på en avvikande dosering eller på en kombination av dessa faktorer?

Gemensamt för situationerna i Figur 1 och Figur 2 är att analyser av förekomst, konsekvenser samt kostnader för läkemedelsrelaterad sjuklighet måste stödjas av underlag som visar på orsakssamband mellan läkemedlet och effekten.

## Genomgång av myndighetsdokument

Två nationella myndigheter i Sverige har nyckelroller i processen innan nya läkemedel förskrivs till patienter. Läkemedelsverket granskar att det nya läkemedlet har avsedd effekt och är säkert för den grupp som indikationen avser. Tandvårds- och läkemedelsförmånsverket, TLV, gör efter ansökan från företaget som tillhandahåller läkemedlet en bedömning av om värdet av läkemedlet är tillräckligt stort för att motivera det pris som företaget begär. Både Läkemedelsverket och TLV är därför med tidigt i processen för att bedöma effekt, säkerhet och kostnadseffektivitet. Två andra myndigheter, Socialstyrelsen och Statens beredning för medicinsk utvärdering, SBU, bistår med kunskapssammanställning, rekommendationer och utvärdering.

Socialstyrelsen tar inom ramen för Nationella riktlinjer fram rekommendationer som ska vara ett stöd i prioriteringsarbetet för beslutsfattare och verksamhetschefer inom hälso- och sjukvård och omsorg. Nationella riktlinjer finns för närvarande för tretton sjukdoms- och behandlingsområden. Stora folksjukdomar som hjärt-kärlsjukdom, cancer, diabetes och rörelseorganens sjukdomar omfattas av Nationella riktlinjer. Socialstyrelsens arbete med Nationella riktlinjer har emellertid inte som mål att vara heltäckande, vare sig inom ett sjukdomsområde eller för att täcka hela sjukvårdens ansvarsområde. Syftet är i stället att identifiera aktuella knäckfrågor där behov av vägledning kan finnas. Studier av läkemedelsrelaterad sjuklighet till följd av läkemedelsanvändning som visar på att sådan finns och även kvantifierar dess omfattning skulle få betydelse genom att det bör finnas med som underlag för såväl riktlinjernas bedömning av läkemedlets effekt som dess kostnadseffektivitet.

SBU publicerar varje år upp till ett 20-tal rapporter som går igenom kunskapsläget inom det medicinska området. SBU bedömer hälsoekonomiska utvärderingar enligt samma principiella förutsättningar som Socialstyrelsen.

De fyra myndigheterna har olika roller och har inflytande över de läkemedel som förskrivs genom beslut, underlag och rekommendationer. Vid själva förskrivningstillfället är det förskrivaren som ytterst ansvarar för de läkemedel som förskrivs till en patient, men beslut och rekommendationer från nationella myndigheter påverkar dessa beslut direkt och indirekt via omsättning och tolkningar som görs av det enskilda landstinget eller sjukvårdsregionen. För denna rapport belyser vi därför hur de olika myndigheterna idag arbetar med att belysa förekomst av och kostnader för läkemedelsrelaterad sjuklighet.

För Läkemedelsverket finns det tydliga krav att bedöma risker jämfört med nytta vid normalt bruk i samband med godkännandet av läkemedel för humant och veterinärt bruk i läkemedelslagen<sup>3</sup> och läkemedelsförordningen<sup>4</sup>. Läkemedelsverket ska också

---

<sup>3</sup> Socialdepartementet. Läkemedelslag (SFS 1992:859). Beslutad 18 juni 1992, med ändringar införda till och med SFS 2012:204.

<sup>4</sup> Socialdepartementet. Läkemedelsförordning (SFS 2006:272). Beslutad 12 april 2006, med ändringar införda till och med SFS 2012:347.

- ge möjlighet för spontanrapportering av misstänkta läkemedelsbiverkningar för hälso- och sjukvårdspersonal likväl som patienterna själva,
- att vid behov kräva särskilda säkerhetsstudier från företag efter godkännande, och
- att utvärdera periodiska säkerhetsrapporter från innehavare av ett godkännande för försäljning.

Motsvarande skrivning finns även på EU-nivå<sup>56</sup>, där man beskriver den EU-gemensamma databasen för biverkningsrapporter, Eudravigilance-databasen, och vad som avses med misstänkt läkemedelsbiverkan. Med misstänkt läkemedelsbiverkan avses då inte bara vid normal dosering, utan också orsakade av läkemedelsfel och icke-godkänd användning, vilket inkluderar överdosering, felanvändning och missbruk av produkten så som illustreras i Figur 2 ovan. I regelverket specificeras också kraven på EMA att samverka med WHO om säkerhetsövervakning av läkemedel, och med European Monitoring Centre for Drugs and Drug Addiction. Som stöd för införandet av de nya reglerna för farmakovigilans inom EU, som började gälla i juli 2012, håller EMA på att utveckla Good Pharmacovigilance Practices.

Den omfattande struktur som finns på Läkemedelsverket syftar till att kunna sammanställa uppgifter om förekomst av biverkningar och i viss utsträckning dess storlek. Det ligger emellertid inte inom myndighetens ansvarsområde att bedöma hur stora kostnaderna för läkemedelsrelaterad sjuklighet är. Data som samlas in av Läkemedelsverket utgör en viktig delkomponent för att beräkna kostnader men förutsätter kompletterande uppgifter och beräkningar.

Tandvårds- och läkemedelsförmånsverket, TLV, anger i sina allmänna råd från år 2003 att ”Samtliga relevanta kostnader förknippade med behandling och sjukdom bör identifieras, kvantifieras och värderas.”<sup>7</sup> De allmänna råden ger däremot inte specifik vägledning om olika typer av kostnader, och då inte heller de som kan relateras till biverkningar. I TLVs handbok för ansökan om pris och subvention för läkemedel från år 2012 påpekas att underlag som lämnas in ska omfatta ”Alla relevanta studier i sin helhet som kan belysa läkemedlets kliniska effekt och negativa verkningar och som är relevanta för den hälsoekonomiska analysen.”<sup>8</sup> En annan handbok som är framtagen för området förbrukningsartiklar har en liknande formulering: ”En allmän regel för god hälsoekonomisk utvärdering är att analys av patientnytta så långt som möjligt alltid styrks av vetenskapligt stöd för produktens kliniska effekt och risk för biverkningar.”<sup>9</sup>

Ett sätt att tolka dessa anvisningar och riktlinjer är att det klart framgår att biverkningar och andra negativa effekter av nya läkemedel ska både redovisas vid ansökan om att läkemedlet ska ingå i läkemedelsförmånen samt ingå i den hälsoekonomiska analysen som utgör underlag för det beslut som fattas. TLVs beslut om subvention av läkemedel omfattar därför en förväntad användning enligt indikationer och doser såsom Läkemedelsverket har godkänt. Beslutet fattas också mot grundval av den begränsade information som finns då ett läkemedel är nytt. I ett första steg bedömer TLV om det underlag som företaget/tillverkaren har lämnat

<sup>5</sup> Regulation (EU) No 1235/2010 of the European Parliament and of the Council. Beslutad 15 december 2010.

<sup>6</sup> Directives 2010/84/EU of the European Parliament and of the Council. Beslutad 15 december 2010.

<sup>7</sup> Läkemedelsförmånsnämnden. Läkemedelsförmånsnämndens allmänna råd om ekonomiska utvärderingar. LFNAR 2003:2. Beslutade den 24 april 2003 (s.2). Läkemedelsförmånsnämnden inrättades år 2002 och fick år 2008 utvidgat ansvarsområde samtidigt och bytte namn till Tandvårds- och läkemedelsförmånsverket.

<sup>8</sup> Tandvårds- och läkemedelsförmånsverket. Handbok för företag vid ansökan om subvention och pris för läkemedel. Version 2.0. Beslutad 2012-03-02 (s.27).

<sup>9</sup> Tandvårds- och läkemedelsförmånsverket. Handbok till Tandvårds- och läkemedelsförmånsverkets föreskrifter (TLVFS 2011:3) om ansökan om pris och subvention för förbrukningsartiklar. Beslutad 2011-09-06 (s.11)

in är av tillräcklig kvalitet för att utgöra grund för beslut. Underlaget granskas av personer med farmaceutisk, medicinsk och hälsoekonomisk kompetens. I nästa steg bedömer TLV om läkemedlet kan anses kostnadseffektivt och kan inkluderas i läkemedelsförmånen. Efter att detta beslut fattats finns det inte någon inbyggd automatik i systemet som gör att beslut om subvention ska uppdateras med bestämda tidsintervall. TLV har genomfört genomgångar av specifika läkemedelsområden vilka medfört att läkemedel som inte längre är kostnadseffektiva till följd av ändrad prisbild eller nya behandlingsalternativ har blivit av med subventionen. Företag har även valt att sänka priset för att läkemedel ska bedömas som kostnadseffektiva. Under ett läkemedels tidiga implementeringsfas kan ny kunskap om effekt och biverkningar vinnas, men det finns inte i dagsläget en systematisk process för att inkludera sådan kunskap i nationella beslut och rekommendationer.

En hälsoekonomisk analys jämför de förväntade kostnaderna för ett läkemedel med den förväntade nyttan. En faktor som kan framhållas av tillverkaren vid ansökan om subvention för ett nytt läkemedel är att det har en mer gynnsam biverkningsprofil jämfört med befintliga behandlingsalternativ. Den mer gynnsamma biverkningsprofilen kan då medföra ett mindre behov av annan vård- och omsorgskonsumtion (dvs. kostnadsminskning) och/eller förbättrad patientnytta (dvs. värdeökning). I de fall där tillverkaren kan visa att biverkningarna faktiskt är färre med det nya läkemedlet kan ett högre pris på produkten accepteras.<sup>10</sup> I praktiken innebär begränsade studiepopulationer och förhållandevis korta uppföljningstider att studieresultat bedöms innehålla förhållandevis stor osäkerhet. Det har i praktiken inneburit att förväntningar om minskade biverkningar inte har haft en avgörande roll för de beslut som fattas.

Vid tidpunkten för ett läkemedels introduktion råder alltså en situation med begränsad information. De strikt kontrollerade medicinska studierna är genomförda med målet att undersöka läkemedlets effekt och studierna genomförs i selekterade patientgrupper. Det betyder att för nya läkemedel, där endast data från kliniska prövningar finns tillgängliga, är det inte säkert att alla potentiellt negativa effekter har identifierats eller har kunnat studeras. En annan aspekt är att strikt kontrollerade medicinska studier i regel har begränsad uppföljningstid – 26 eller 52 veckor. Hur effekter, positiva och negativa, utvecklar sig över tid är därför viktigt att följa upp efter det att ett nytt läkemedel introducerats. Det är också viktigt att följa upp resultat inklusive rapporter om läkemedelsrelaterad sjuklighet när nya läkemedel används i en blandad befolkning utan inklusions- och exklusionskriterier liknande dem som tillämpats i kliniska prövningar,

Socialstyrelsen och SBU bidrar med riktlinjer och kunskapsunderlag om bland annat behandlingar och åtgärder inom vård och omsorg. Läkemedel är då en form av behandling/åtgärd. Socialstyrelsen och SBU har tagit fram arbetsmetoder och granskningskriterier för att bedöma om publicerade studier innehåller analyser som är relevanta för svenska förhållanden och om medicinska och hälsoekonomiska studier använder vedertagna metoder, dvs. håller tillräcklig vetenskaplig kvalitet. Granskningskriterierna håller sig på ett övergripande plan och innehåller inte specifikt omnämnande om hur biverkningar ska beaktas. De har som mål att på ett strukturerat sätt sammanställa information från granskade studier och förutsätter att den som genomför granskningen har hälsoekonomisk kompetens för att kunna bedöma studiedesign, material, val av metod och så vidare, samt samarbete med medicinsk kompetens som bedömer medicinska underlag om effektskattning.

---

<sup>10</sup> Det ligger utanför ramarna för denna studie att göra en systematisk genomgång av de beslut som TLV fattat för att belysa i vilken utsträckning biverkningar ingår i beslutsunderlaget för om läkemedlet ska ingå i läkemedelsförmånen och vilken roll biverkningars konsekvenser för kostnader och patientnytta spelar.



Utifrån genomgången kan vi se att av de två huvudaktörerna har Läkemedelsverket historiskt fokuserat på traditionella läkemedelsbiverkningar som uppstår vid normal användning av läkemedlet. Möjligen kommer detta att förändras något genom breddningen av biverkningsbegreppet, men fortfarande är myndighetens arbete begränsat till att vikta nytta mot skada utan att explicit inkludera en värdering av exempelvis konsekvenser för vårdbehov i monetära termer. Besluten hos Läkemedelsverket och TLV grundar sig därför framförallt på underlag som avser en normal användning där rätt patient får läkemedlet och följer ordinerad dos. Det är rimligt i ett skede när ett nytt läkemedel ännu inte använts utanför kliniska prövningar.

I en tidig implementeringsfas av nya läkemedel finns det därför ett betydande värde i att fortsätta sammanställa kunskap om effekt, säkerhet och eventuella biverkningar i bred bemärkelse. Sådana analyser kan också belysa kostnader som uppstår vid felaktig användning och på grund av otillräcklig behandlingseffekt. Dessa analyser bör också omfatta orsaker till felaktig användning (exempelvis bristande kunskap hos sjukvården och/eller patienten; förskrivning utanför indikation, så kallad offlabelanvändning; resursbrist hos landstingen; misstag etc.) och frågeställningar om varför behandlingseffekten är mindre än förväntat (exempelvis samsjuklighet, patientkaraktäristika, följsamhet). Flera aktörer är alltså med och påverkar faktiska (hälso)utfall: patienter och deras anhöriga, förskrivare, sjukvårdsorganisationen, läkemedelsföretag, politiska beslutsfattare. Inte minst patienten själv har tillsammans med förskrivaren en viktig roll i den tidiga implementeringsfasen. Ett av SNS projekt inom forskningsprogrammet om Värdet av nya läkemedel belyser registerdataanalys av läkemedelsuttag av statiner i förhållande till behandlingsrekommendationer och följsamhet bland personer som gör uttag (16).

### Läkemedelsrelaterad sjuklighet internationellt

Internationell forskning visar att ungefär 13 procent av patienter i öppenvården (4) och 5 procent av sjukhusinlagda patienter (3) drabbas av läkemedelsrelaterad sjuklighet när denna definierats som ADE. Det är dock viktigt att notera att definitioner och metoder skiljer sig något mellan studier som inkluderats i respektive översiktsartikel; dessutom skiljer sig patientgruppen mellan originalstudier vilket kan komma att påverka resultaten. Svenska studier har uppgett att var tredje akutinläggning inom internmedicin är orsakad av läkemedelsrelaterade problem, varav dosberoende läkemedelsbiverkningar stod för den största delen (17), och 3 procent av alla dödsfall orsakas av läkemedelsbiverkningar (18). En befolkningsenkät har visat att 10 procent av dem som använder förskrivna läkemedel, och totalt 6 procent av den svenska befolkningen, rapporterar att de upplevt minst en läkemedelsbiverkan orsakad av receptbelagda läkemedel under de senaste två veckorna (19). I samma studie rapporterades även biverkningar orsakade av receptfria läkemedel och naturläkemedel, av 1 respektive 0,1 procent av dem som använde sådana preparat.

Under 2008 initierades DRUMS-projektet vid Nordic school of public health NHV i Göteborg. DRUMS står för *Drug-related morbidity in Sweden*. Projektet syftar till att med olika metoder studera förekomst och förebyggbarhet av, samt kostnader för, läkemedelsrelaterad sjuklighet i den svenska befolkningen. I projektet ingår expertpanelstudier, en befolkningsenkät och granskning av patientjournaler. I studierna har valet av definition av läkemedelsrelaterad sjuklighet anpassats till frågeställning och studiedesign:

- Expertpanelstudierna genomfördes under 2010 och studerade läkemedelsrelaterad sjuklighet, vilket omfattade otillräcklig och oönskad effekt av läkemedel. Två expertpanelstudier med apotekare och läkare uppskattade att minst hälften av alla patienter i vården drabbas av läkemedelsrelaterad sjuklighet (14,15).
- Enkätstudien genomfördes under 2010 och undersökte ADE utifrån självrapporterade läkemedelsbiverkningar, otillräckliga effekter av läkemedelsbehandling, obehandlade indikationer, förgiftningar och läkemedelsberoende. Delar av resultaten har under 2012 presenterats vid bland annat den Medicinska riksstämman, och arbetet med manus pågår. Resultatet visar att 19 procent rapporterar någon ADE under en 30-dagars studieperiod (20).
- Journalstudien slutfördes under 2012, och identifierar ADE i form av läkemedelsbiverkningar, otillräckliga effekter av läkemedelsbehandling, obehandlade indikationer, förgiftningar, missbruk och läkemedelsberoende. Resultaten kommer att publiceras inom kort.

En litteraturgenomgång av internationellt publicerade studier identifierade att kostnaden för läkemedelsrelaterad sjuklighet under sjukhusinläggning var 20 948 – 51 729 kronor per patient<sup>11</sup>, och patienterna var i genomsnitt sjukhusinlagda 1,2–3,8 dagar längre än de utan läkemedelsrelaterad sjuklighet (21). Liknande siffror har visats vid genomgång av studier om läkemedelsbiverkningar som orsakat inläggning eller uppstått på sjukhus, 25 550 kronor<sup>12</sup> (22). Uppgifterna börjar dock bli inaktuella, både på grund av förändringar i prisbild och utvecklingen inom hälso- och sjukvården. I Sverige beräknades kostnaden för internmedicinsk inläggning på grund av läkemedelsbiverkningar till 20 158 kronor<sup>13</sup> per patient under 2002 (23).

De litteraturstudier som gjorts över kostnader orsakade av läkemedelsrelaterad sjuklighet har identifierat flera viktiga metodologiska skillnader med relevans för tolkningen av kostnadsresultaten: i studiens design och patienturval (21), terminologi för läkemedelsrelaterad sjuklighet (21), kausalitetsbedömning av de identifierade fallen (24), och för kostnadsanalysens perspektiv (25). För att undersöka de metoder som använts i kostnadsanalyser för läkemedelsrelaterad sjuklighet i befolkningen genomförde Gyllensten med kollegor en litteraturstudie baserad på 29 studier publicerade 1990–2011, där det även gick att se skillnader i hur kostnader beräknades och vilka kostnadskällor som användes (26). I studien identifierades flera nyare studier, men erfarenheten från arbetet visar att det var svårt att på ett meningsfullt sätt aggregera kostnader från mer än ett fåtal studier, på grund av den stora variationen i definitioner, metoder och patientpopulation.

Utifrån de internationella och det fåtal nationella studier som finns kan vi konstatera att läkemedelsrelaterad sjuklighet påverkar nyttan av läkemedelsterapi och kan leda till ökad vårdkonsumtion och vårdkostnader. En SBU-rapport om äldres läkemedelsanvändning konstaterade exempelvis att det finns ett starkt vetenskapligt underlag för att säga att läkemedelsbiverkningar ger upphov till ökade sjukvårdskostnader (27). Uppskattningar av förekomst och kostnader varierar dock kraftigt mellan studierna. Dessutom är det svårt att översätta resultaten från internationella studier till svenska förhållanden, eftersom vårdtraditioner, patientsammansättning och prissättning varierar mellan länder. Det faktum att studier främst fångat läkemedelsrelaterad sjuklighet som uppkommit i slutenvården eller som

<sup>11</sup> Växlingskurs: 1 USD = 9,1718 kronor, enligt Riksbankens ackumulerade årsgenomsnitt för år 2000.

<sup>12</sup> Växelkurs: 1 EUR = 9,1250 kronor, enligt Riksbankens ackumulerade årsgenomsnitt för år 2003.

<sup>13</sup> Växelkurs: 1 EUR = 9,1627 kronor, enligt Riksbankens ackumulerade årsgenomsnitt för år 2002.

orsakat behov av slutenvård, gör att det finns betydande kunskapsluckor kring förekomst, och i så fall omfattning, av problem från förskrivning i andra delar av sjukvården. En anledning till tidigare studiers fokus på sjukhusinlagda patienter kan förstås bero på tillgång till analyserbar data. I flera landsting och sjukvårdsregioner i Sverige finns möjligheter att redan idag sammanställa öppenvårds- och primärvårdsutnyttjande samt länka detta till uttag av läkemedel.

Såsom konstateras ovan finns ett särskilt stort behov att fylla kunskapsluckor om annan läkemedelsrelaterad sjuklighet än den som uppkommer i samband med sjukhusvård. Hur stor är förekomsten? Vilka är konsekvenserna och hur stora kostnader kan de förväntas motsvara? Detta är viktiga frågor där väl designade registerstudier kan bidra med ny kunskap. Registerstudier kan användas för att generera hypoteser och undersöka samband mellan läkemedelsanvändning och utfall som kan fångas i registerdata såsom vårdhändelser. Kompletterande studier behövs för att analysera om sambanden också kan beläggas som orsakssamband. Naturliga intressenter för dessa analyser är medborgarna/ patienterna/ skattebetalarna som vill ha en bra sjukvård, sjukvården som kan minska kostnader som orsakas av läkemedelsrelaterad sjuklighet och dessutom äger mycket av den viktiga informationen, samt nationella myndigheter med ansvar för tillsyn, godkännande och subvention.

## Analys av förekomst, konsekvenser och kostnader i Sverige

Att analysera effekter av läkemedelsrelaterad sjuklighet på värdet av nya läkemedel ställer särskilda krav på den snabbhet med vilken data behöver samlas in efter godkännandet och kan kompliceras av urvalet av patienter som förskrivs en nyligen godkänd behandling.

Spontanrapporterade läkemedelsbiverkningar har visat sig relativt effektiva för att identifiera nya och allvarliga läkemedelsbiverkningar som kan leda till att läkemedlet dras tillbaka från marknaden, men totalt sett är underrapporteringen stor (28). Under senare år har intresset vaknat för att istället använda administrativa hälso- och sjukvårdsregister för att snabbt identifiera läkemedelsrelaterad sjuklighet (29). Särskilt intressant blir det vid bedömning av värde om det dessutom går att koppla vårdkonsumtion och kostnader till sådana händelser.

För att få en uppfattning om de svenska förutsättningarna för att analysera förekomst av och storleken på kostnader för läkemedelsrelaterad sjuklighet utgår vi från metoder som använts internationellt för att studera förekomst och konsekvenser av, respektive kostnader för, läkemedelsrelaterad sjuklighet. Därefter ser vi över möjliga framtida datakällor för att göra sådana undersökningar i Sverige.

### Att studera läkemedelsrelaterad sjuklighet

Inom farmakovigilans används datoriserade metoder<sup>14</sup> för att på populationsbasis identifiera möjliga samband mellan läkemedel och symtom från biverkningregister, och numera i viss utsträckning även direkt från elektroniska patientunderlag (29). Metoder för att identifiera negativa händelser på patientnivå har kategoriserats av Murff och kollegor (13) baserat på om de består av manuell eller datoriserad detektion, eller en kombination av båda. Exempel på manuella metoder är:

- Spontanrapportering: både rapportering till biverkningsregistret och aktivt pådriven rapportering inom exempelvis ett sjukhus eller ett forskningsprojekt.
- Journalgranskning, vilket omfattar både prospektiv granskning av exempelvis patienter inlagda på sjukhus och retrospektiv granskning för att identifiera händelser i efterhand.
- Observationer som kan användas exempelvis för att identifiera feladministrering av läkemedel.
- Insamling direkt från patienter/läkemedelsanvändare genom exempelvis intervjuer.

Helt datoriserade detektionsmetoder är ovanligt, men kan exempelvis omfatta trigger-signaler som reagerar vid avvikande labvärden eller som reagerar på uttryck direkt i journaltext. Vanligare är dock att sådana instrument används som varningssignaler som kan granskas manuellt av vårdpersonal eller forskare (13). Fördelen är att man kan identifiera relevanta journaler snabbt, vilket minskar tidsåtgången och möjligen även kostnaden för granskningen. Flera sådana listor över trigger-signaler har föreslagits, och det är viktigt att notera att prediktionsvärdet har visats variera avsevärt mellan olika triggers (30).

---

<sup>14</sup> Datoriserade metoder, så kallad signaldetektion, omfattar automatiserade metoder för att utifrån databaser över rapporterade biverkningar och alla den biverkningsdrabbade patientens läkemedel, inte bara det läkemedel som antagits orsaka den rapporterade läkemedelsbiverkan, sortera fram överrepresenterade samband som kan vara tecken på orsakssamband.

Utöver detta används olika datoriserade metoder för att från förteckningar över förskrivna eller expedierade läkemedel identifiera läkemedelsrelaterade problem, såsom läkemedelsinteraktioner, potentiellt olämpliga läkemedel till äldre, följsamhet och uthållighet beträffande förskrivna behandling. Det är i sammanhanget viktigt att notera skillnaden mellan att undersöka läkemedelsrelaterad sjuklighet som kan förebyggas och studier av läkemedelsrelaterade problem och potentiella läkemedelsfel som inte mäter kliniskt utfall. Studier av exempelvis fel i läkemedelslistor (31) och dosdispenserade läkemedel (32), olämpliga läkemedel till äldre (33), patienters följsamhet till läkemedelsbehandling (34) och fel vid övergångar i vården (35) mäter inte alltid kliniskt utfall, och kan därför inte användas för att bedöma värdet av terapin, men de tillför viktig kunskap om hur man kan förbättra kvaliteten i patienters läkemedelsanvändning.

Oavsett om misstanken uppstått från befolkningsbaserade farmakovigilansstudier eller från helt eller delvis manuella individbaserade insamlingsmetoder, så krävs någon form av bedömning av relevansen hos det misstänkta sambandet. För signaler från befolkningsstudier kan misstanken leda till vidare forskningsinsatser för att jämföra drabbade individer mot matchade kontrollindivider utan den studerade läkemedelsrelaterade sjukligheten. För utredning av misstänkta fall hos specifika patienter krävs dock att någon form av kausalitetsbedömning görs, baserat enbart på klinisk erfarenhet hos bedömaren eller med stöd av algoritmer eller probabilistiska metoder för att öka objektiviteten i bedömningen (36). Det finns också kriterier utvecklade för bedömning enligt en mer inkluderande definition av ADE än enbart ”traditionella” läkemedelsbiverkningar (Tabell 1 nedan) (37). Även vid helt datoriserade detektionsmetoder kommer de indikatorer som används vara baserade på en bedömning av relevans i förhållande till olika typer av läkemedelsrelaterad sjuklighet, exempelvis baserade på bedömningar från en expertpanel.

**Tabell 1:** Kriterier för sambandsbedömning mellan misstänkt reaktion och misstänkt läkemedel (37), översatta av DRUMS-gruppen.

1	Väl dokumenterad ADE (läkemedelsbiverkan, toxisk reaktion, svar på utebliven behandling eller otillräcklig behandling).
2	Det finns ett rimligt tidssamband mellan behandlingsstart/slut och symtomdebut.
3	Risken för ytterligare problem kan antagligen minska med dosjustering (dosreduktion, dosökning, utsättning av läkemedel, intensivare övervakning eller insättning av läkemedel).
4	Symtomen kan inte förklaras av något annat känt sjukdomstillstånd hos patienten. Alternativt blir detta befintliga sjukdomstillstånd värre p.g.a. läkemedelsbehandlingen (eller frånvaro av läkemedelsbehandling).
5a	<ul style="list-style-type: none"><li>• Symtomen kom tillbaka när läkemedlet sattes in igen (rechallenge).</li><li>• Laboratorieprover visade toxiska nivåer eller läkemedelsinducerade metaboliska förändringar som kan förklara symtomen.</li><li>• Symtomen försvann när läkemedelsbehandlingen sattes ut eller reducerades (dechallenge).</li></ul>
5b	Symtomen försvann när läkemedlet sattes in eller dosen ökades (dechallenge).

Säkert samband: 5 kriterier måste vara uppfyllda

Troligt samband: 4 kriterier måste vara uppfyllda

Möjligt samband: 3 kriterier måste vara uppfyllda

Omöjligt att värdera eller inget samband: 2 eller färre kriterier uppfyllda

Anmärkning: 5a: För läkemedelstoxicitet. 5b: Vid utebliven/otillräcklig läkemedelsbehandling.

Varje detektionsmetod har sina styrkor och svagheter. Den observerbara läkemedelsrelaterade sjukligheten verkar till exempel vara beroende av insamlingsmetoden: prospektiv (framåtblickande) journalgranskning ger högre frekvens än retrospektiv (tillbakablickande) journalgranskning (4), och journalgranskning identifierar generellt en högre frekvens än datoriserade metoder och spontanrapportering (3). Viktigt att notera är också att den observerade frekvensen kan påverkas av andra faktorer: studier över samtliga sjukhusinläggningar identifierar fler än studier av enbart akuta sjukhusinläggningar (3) och studier som inkluderar ADE identifierar mer än studier som begränsas till ADR (3). Det finns också stor variation i värderingen av kausalitetssamband mellan läkemedel och biverkan beroende på metod som används för bedömningen (38).

Det verkar möjligt att använda svenska registerdata för att analysera förekomst av läkemedelsrelaterad sjuklighet för nya läkemedel i tidig implementeringsfas. Studier av enskilda läkemedel och specifika läkemedelstyper kan ha den fördelen att det på förhand är möjligt att designa den registerbaserade studien tillräckligt specifikt för att fånga misstänkta fall utan alltför stor mängd ”brus”. Det finns också en fara i att lägga alltför stor tilltro till att kunna hitta all förekomst genom endast registerstudier. Registerstudier behöver därför kompletteras med andra källor såsom rapportering från patienter och vårdpersonal samt enkätstudier. Det är dock viktigt att understryka att registerbaserade farmakovigilansstudier

kan vara hypotesgenererande och användas för att designa studier där kvalitativa metoder används för att förstå hur exempelvis vårdpersonal och patienter fattar sina beslut.

Inom DRUMS-projektet identifieras exempelvis läkemedelsrelaterad sjuklighet genom en befolkningsenkät för att fånga läkemedelsanvändarnas egna upplevelser och genom granskning av elektroniska journaler för att undersöka vad som skrivs i journalerna. Informationen sammankopplas med exempelvis uppgifter om expedierade läkemedel från Läkemedelsregistret för att kunna bedöma samband mellan identifierad läkemedelsrelaterad sjuklighet och individens läkemedelsbehandling.

## Datakällor för att mäta förekomst av läkemedelsrelaterad sjuklighet i Sverige

I Sverige finns register över biverkningar, vårdkonsumtion och diagnoser, samt läkemedelsförskrivning. I Sverige samlas spontanrapporterade läkemedelsbiverkningar in till biverkningsregistret swedis, Swedish drug information system, av Läkemedelverkets enhet för farmakovigilans. Rapporter lämnas av hälso- och sjukvårdspersonal och patienter. Därifrån rapporteras biverkningarna till EUs biverkningsdatabas, eudravigilance-databasen, och till Världshälsoorganisationens (WHO) biverkningsdatabas, vigibase, som drivs av WHO Collaborating Centre for International Drug Monitoring i Uppsala. Genom en lagändring som trädde i kraft 1 juli 2012 ska rapporteringen innefatta även andra misstänkta biverkningar än traditionella läkemedelsbiverkningar.

I det nationella patientregistret hos Socialstyrelsen finns vårdkontakter inom slutenvård och specialiserad öppenvård, med information om diagnos utifrån internationellt använda diagnoskoder (kodade enligt International Classification of Disease, ICD). På regional nivå finns besök i primärvård registrerade i administrativa vårdregister, även om detaljnehållet kan variera. I en nyligen presenterad rapport från Socialstyrelsen föreslås att det nationella patientregistret ska utökas med uppgifter från primärvården och med uppgifter motsvarande dem som registreras för den specialiserade öppenvården (39). Initialt föreslås ett sådant register omfatta läkarbesök i primärvården. För studier av vårdkonsumtion är det dock viktigt att också vårdkontakter med andra professioner ingår i registreringen. Ytterligare medicinsk information finns tillgänglig i ett hundratal sjukdomsspecifika kvalitetsregister<sup>15</sup>, i Socialstyrelsens medicinska födelseregister och dödsorsaksregister, i Rättsmedicinalverkets register över toxikologianalyser (ToxBase) och dödsfall (RättsBase), samt i Försäkringskassans register över sjukfrånvaro som innehåller viss information om diagnoser som orsak till nedsatt arbetsförmåga och att ersättning ska betalas ut.

En fullständig förteckning över läkemedel expedierade på apotek finns i Socialstyrelsens läkemedelsregister, vilket omfattar uthämtade förskrivna läkemedel och läkemedel som distribuerats via apodos. Däremot saknas i registret läkemedel som rekvirerats till vårdenheter utan att förskrivas.

I Sverige finns det därför goda möjligheter att sammankoppla exempelvis diagnoskoder i Socialstyrelsens patientregister med läkemedelsuttag i Socialstyrelsens läkemedelsregister, för att identifiera möjliga samband att undersöka närmare. Vi noterar att Socialstyrelsens läkemedelsregister omfattar öppenvårdsförskrivning, men nationella register som täcker

---

<sup>15</sup> Se även: <http://www.kvalitetsregister.se/>

öppen- och primärvårdsutnyttjandet saknas. Samtidigt täcker Socialstyrelsens patientregister slutenvårdsutnyttjande i hela Sverige sedan år 1987, men däremot saknas nationell registrering av läkemedelsanvändning på individnivå i slutenvården. Precisionen i analyser och möjligheten att dra slutsatser från studier av förekomst och konsekvenser av samt kostnader för läkemedelsrelaterad sjuklighet skulle förbättras av en vidareutveckling mot nationella register inom de områden som idag saknar sådana.

Det finns idag flera studier som visar att diagnoskoder enligt ICD-klassificeringen till viss del kan identifiera läkemedelsrelaterad sjuklighet hos patienter på sjukhus (40,41). I kombination med datoriserade trigger-signaler har man även kunnat identifiera läkemedelsrelaterad sjuklighet i öppenvården (42). När *Global Trigger Tool* användes för att identifiera vårdskador i somatisk slutenvård, på uppdrag av Socialstyrelsen (43), såg man att 14 procent av patienterna hade vårdskador, varav 12,2 procent orsakades av patientens läkemedelsbehandling. Metoden ger möjlighet att jämföra förändringen i specifika vårdskador över tid, men meningen med metoden är inte att hitta alla skador (44). Det är värt att notera att en studie där resultatet av 416 triggers jämfördes med journalgranskning, så identifierade trigger-signalerna något över hälften av alla ADE som orsakade sjukhusinläggning, men bara 10 procent av ADE som uppstod under vårdtiden (40). Tidigare studier har också uppmärksammat svårigheten att bedöma differentialdiagnosen mellan biverkningar och grundsjukdomen, vilket särskilt vid korta vårdtider kan leda till att den läkemedelsrelaterade sjukligheten inte identifieras (45).

Det saknas idag underlag för att bedöma om alla typer av läkemedelsrelaterad sjuklighet kan identifieras via diagnoskoder. Man kan föra ett teoretiskt resonemang om att studier som identifierar läkemedelsrelaterad sjuklighet baserat på datoriserade triggers eller signaldetektion är beroende av att det tillkommer ett symptom, och alltså i första hand identifierar oönskade effekter. Registerstudier kan emellertid utgöra en viktig bas för analys och hypotesgenerering. Det finns exempel på att man utifrån kunskap om expedierade läkemedel i kombination med diagnoser och viss hälsoinformation kunnat identifiera patienter med sjukdomsspecifik vårdkonsumtion i samband med underbehandling respektive obehandlad indikation (46).

Läkemedelsrelaterad sjuklighet kan via sina effekter på hälsa påverka individers dagliga aktiviteter och möjligheter att förvärvsarbeta, det vill säga orsaka produktionsbortfall. För personer i arbetsför ålder och som är på arbetsmarknaden kan Försäkringskassans data över dagar med ersättning vara en utgångspunkt. Ett exempel på en studie som använder Försäkringskassans register för analys av konsekvenser vid läkemedelsanvändning är studien av sjukdagar före och efter insättning av TNF- $\alpha$  hämmare för personer med reumatoid artrit inom SNS forskningsprogram om Värdet av nya läkemedel (47). Sjukfall för personer som är berättigade till ersättning för sjukfrånvaro, och när sjukskrivningstiden varar längre än två veckor, finns registrerade hos Försäkringskassan rörande omfattning, start- och sluttidpunkt samt det underlag som lämnats in till Försäkringskassan för en bedömning av personens arbetsförmåga. Diagnoskod finns för 98 procent av sjukfallen och för nära 100 procent av personer som beviljas sjuk- eller aktivitetsersättning idag (48). Det finns däremot inte någon nationell registrering över sjukfall som är kortare än 14 dagar. Studier av effekter på arbetade dagar kommer därför att underskatta den totala omfattningen beroende på hur mycket korttidssjukskrivning som läkemedelsrelaterad sjuklighet orsakar. Studier av korttidssjukskrivning är därför hänvisade till möjligheten att samarbeta med arbetsgivare som är villiga att delge data över korttidsfrånvaro inom företaget eller myndigheten. En utmaning



är att korttidsfrånvaro torde vara en viktig faktor att analysera i studier av läkemedelsrelaterad sjuklighet.

Det saknas idag möjligheter att få uppgifter om i vilken utsträckning anhöriga och andra närstående påverkas av läkemedelsrelaterad sjuklighet. Förvisso finns uppgifter hos Försäkringskassan över transfereringar/premier för anhörigvård. Dessa har dock inte någon direkt koppling till omfattningen av anhörigas insatser och kan därför inte användas för att skatta kostnaderna. Registerdata innehåller inte heller uppgifter om förlorad fritid för patient och anhörig, eller frånvaro från ideellt arbete.

### **Att studera kostnader för läkemedelsrelaterad sjuklighet**

Det är alltså en stor variation i metoder och perspektiv mellan de studier som hittills studerat kostnaden av olika sorters läkemedelsrelaterad sjuklighet (Tabell 2).

Metod- och perspektivval i respektive studie påverkar kostnadsresultaten. Exempelvis är det ingen av de identifierade studierna som bedöms ha ett samhällsperspektiv, och ett flertal studier inkluderar enbart kostnader för inläggning på sjukhus huvudsakligen orsakad av ”traditionella” läkemedelsbiverkningar (26). Översikten visar på en bredd i metodval och datakällor, som kan utgöra stöd vid design av framtida studier av läkemedelsrelaterad sjuklighet i Sverige.

**Tabell 2:** Metodöversikt över studier av kostnaden för läkemedelsrelaterad sjuklighet (26).

Metodaspekt	Identifierade kategorier	Antal studier
<b>Studiens genomförande</b>	Nordamerika	15
	Europa	8
	Asien	5
	Australien	1
<b>Detektionsmetod för läkemedelsrelaterad sjuklighet</b>	Journalgranskning	17
	Enbart spontanrapportering från vårdpersonal	8
	Datorbaserat varningssystem	3
	Enbart patientintervjuer	1
<b>Läkemedelsrelaterad sjuklighet som inkluderades</b>	Adverse drug events (~ läkemedelsorsakad skada)	12
	Adverse drug reactions (= läkemedelsbiverkningar)	12
	Läkemedelsorsakade vårdbesök	4
	Medication errors (= läkemedelsfel)	1
<b>Patientgrupp</b>	Inläggning på sjukhus	18
	Inläggning via akutmottagning	10
	Sjukhusbesök	1
<b>Samband mellan vård och läkemedelsrelaterad sjuklighet</b>	Vårdkontakt orsakades av läkemedelsrelaterad sjuklighet	13
	Läkemedelsrelaterad sjuklighet identifierad i samband med vårdkontakt, ospecificerat samband	13
	Läkemedelsrelaterad sjuklighet orsakades av vårdkontakten (varav en omfattade även vård orsakad av läkemedelsrelaterad sjuklighet)	2
	Läkemedelsrelaterad sjuklighet som primär eller sekundär ICD-kod vid inläggning på sjukhus	1
<b>Kostnadsperspektiv</b>	Producent av hälso- och sjukvård	22
	Tredjepartsfinansiär	7
<b>Inräknade kostnader</b>	Totalkostnad med läkemedelsrelaterad sjuklighet	12
	Kostnader orsakade av läkemedelsrelaterad sjuklighet	9
	Inkrementella kostnader för läkemedelsrelaterad sjuklighet beräknade genom antingen jämförelse med kontrollpatienter eller genom regressionsanalys	8
<b>Kostnadskälla</b>	Enhetspriser	7
	Kostnader beräknade från avgifter	6
	Avgifter, ospecificerade	5
	Administrativa kostnadsdata	5
	Schablonkostnad eller ersättning per vårddygn	4
	Kostnader, ospecificerade	1
	DRG-baserade kostnader	1

## Datakällor för kostnader för läkemedelsrelaterad sjuklighet i Sverige

Kostnader består av två huvudkomponenter: den ena är resursåtgång i fysiska kvantiteter, den andra är en värdering av resursåtgången med hjälp av ett pris. I det följande diskuterar vi först vilka registerdata som kan användas för att mäta konsekvenser av läkemedelsrelaterad sjuklighet i fysiska kvantiteter. Därefter belyser vi hur dessa konsekvenser kan värderas och vilka priser som kan användas. Vi noterar också avslutningsvis att metoder behövs för att avgöra hur stor andel av uppkomna kostnader som kan hänföras till läkemedelsrelaterad sjuklighet och vad som beror på andra faktorer, exempelvis underliggande sjuklighet.

Registerdata i Sverige är en viktig tillgång för att mäta resursförbrukning i form av vårdkonsumtion på grund av läkemedelsrelaterad sjuklighet. Vårdtid och vårdenhet vid inläggning på sjukhus, samt specialitet för besök hos öppenvårdsspecialister, finns i det nationella patientregistret hos Socialstyrelsen. Kontakter i primärvård finns registrerade, som antal besök och notering om vårdgivarkategori, i lokala register i vissa regioner och landsting.

Resursförbrukning kan även omfatta kommunal omsorg. I en ofta citerad expertpanelstudie från 1990-talet, förebild för expertpanelstudierna inom DRUMS-projektet, beräknades kostnaden för särskilt boende vara den storleksmässigt andra viktigaste kostnadsposten vid läkemedelsrelaterad sjuklighet, efter sjukhusinläggning (49). Ett annat exempel är det arbete som görs för att åtgärda läkemedelsfel och minska antalet olämpliga läkemedel till äldre för att om möjligt minska fallskador. En litteraturöversikt identifierade 13 interventionsstudier under perioden 1980–2001 som avsåg minska fallolyckor genom läkemedelsgenomgångar (50). När Myndigheten för samhällsskydd och beredskap (51) gick igenom samhällets kostnader för fallolyckor stod vård i hemmet och i särskilt boende för den största kostnadsposten, 27 procent av den totala samhällskostnaden.

Effekten på behov av kommunal omsorg är relevant för vissa typer av läkemedelsrelaterad sjuklighet. Det finns emellertid inte samma tradition av att registrera användning av kommunal omsorg på individnivå över tid som resursanvändning inom sjukvården. Socialstyrelsen publicerade en studie år 2012 där man sammanställt individbaserad statistik över kommunal vård och omsorg av äldre (52). Denna statistik är dock baserad på punktprevalens vid en särskild tidpunkt. Det har inte hittills funnits någon löpande sammanställning på nationell eller regional nivå över utnyttjande av kommunal vård och omsorg i Sverige. Sveriges Kommuner och Landsting driver en utveckling för att ta fram Kostnad Per Brukare som ska motsvara den databas som finns på sjukvårdssidan, Kostnad Per Patient. Inom Kostnad Per Brukare har metoder utvecklats för att både registrera vård och omsorg i kommunal regi på brukarnivå samt att fördela kostnader. För att kunna analysera orsakssamband och identifiera omsorgsbehov till följd av läkemedelsrelaterad sjuklighet behöver data från enskilda kommuner ställas samman. Det kan även lokalt finnas mer detaljerad information, exempelvis registrering av beslut fattade vid vårdplanering i vissa regioner.

För en mer komplett bild av konsekvenserna av läkemedelsrelaterad sjuklighet i samhället studeras även produktionsbortfall orsakat av sjukdom, så kallade indirekta kostnader. Indirekta kostnader i form av produktionsbortfall och minskad hushållproduktion har tidigare beräknats motsvara 47 procent av den totala kostnaden för ”adverse events”, vid beräkning av kostnaden utifrån ett incidensperspektiv och baserat på potentiell ersättning från ett försäkringsbolag (53). Som ovan beskrivits har Försäkringskassan data över dagar med sjukpenning respektive sjuk- och aktivitetsersättning. Detta kan användas för att fånga en del av det potentiella produktionsbortfallet på arbetsmarknaden. Andra datakällor behövs för att

fånga korttidssjukfrånvaro och nedsatt förmåga att klara dagliga aktiviteter för personer som inte befinner sig på arbetsmarknaden. Det är också möjligt att läkemedelsrelaterad sjuklighet kan ha en mer begränsad effekt så att den inte påverkar produktiviteten i form av hela sjukdagar, utan mer som nedsatt ork, illamående eller annan negativ hälsoeffekt som medför att individen inte har samma kraft som normalt. Den typen av produktivitetstförluster är svåra att mäta och kan inte fångas av registerdata.

Den resursåtgång och de produktivitetstförluster som länkas till läkemedelsrelaterad sjuklighet behöver också värderas. I ett samhällsperspektiv är marknadspriser förstahandsvalet. För sjukvård saknas i regel marknadspriser. Det som finns att tillgå är schablonpriser som kan vara baserade på systemet med diagnosrelaterade grupper, DRG. Sådana schablonpriser kan exempelvis utgöras av priser från lokala prislistor, prislistor för mellanlänsvård eller landstingens nettopriser från SKLs årliga rapporter över verksamhetsstatistik. Schablonpriserna speglar inte exakt resursåtgången i det enskilda fallet men ger en viss uppfattning om storleksordningen på de förväntade kostnaderna.

Värdering av resursåtgång mätt i fysiska kvantiteter kan ske efter samma principer som vid hälsoekonomiska utvärderingar (54). Utifrån information om ICD-koder och beräknade DRG-poäng finns viss möjlighet att genom antaganden om likvärdig poängsättning för patienter med motsvarande sjuklighet fördela kostnader inom en specifik verksamhet, region eller nationellt utifrån vårdtyngd. ICD-koder finns för sjukhusinläggningar och specialiserad öppenvård i det nationella patientregistret. Det finns även initiativ för att skapa öppenvårds-DRG, vilket ytterligare ökar tillgängligheten på kostnadsdata. För en studie som syftar till att skatta kostnaden för läkemedelsrelaterad sjuklighet kan de schablonpriser som finns för vårdkontakter användas som det bästa möjliga alternativet. Det ska dock understrykas att DRG-systemet är utvecklat som ett underlag för att reglera ersättning för olika typer av vårdinsatser. Det är därför inte troligt att DRG-systemet fullt ut fångar och värderar resursanvändning som kan relateras till läkemedelsrelaterad sjuklighet.

Det verkar alltså finnas möjligheter, om än begränsade, att studera kostnader för sjukvårdskontakter i Sverige. Värderingen av resursåtgång inom kommunal omsorg är en ännu större utmaning. SKLs arbete med Kostnad Per Brukare kommer att möjliggöra en utveckling av schablonpriser likt de som finns på sjukvårdssidan.

Det finns två huvudsakliga metoder att värdera produktionsbortfall: humankapitalansatsen och friktionskostnadsansatsen. Enligt humankapitalansatsen värderas en dags förlorat arbete med genomsnittslön plus arbetsgivarens omkostnader inklusive lagstadgade sociala avgifter och kostnaden för avtalsförsäkringar. Detta är den vanligaste metoden. Förespråkare för friktionskostnadsansatsen menar att humankapitalansatsen överskattar den faktiska kostnaden i produktionsbortfall eftersom den inte tar hänsyn till att det finns arbetssökande och vikarier som i alla fall efter en tid kan ersätta personen som är sjuk. Enligt friktionskostnadsansatsen ska därför beräkningen av produktionsbortfallskostnader endast värdera den del av sjukperioden där den sjuke inte kan ersättas av en annan person (54).

Ett viktigt nästa steg är att avgöra hur stor del av kostnader som uppkommer i sjukvård, kommunal omsorg och som produktionsbortfall som beror av den läkemedelsrelaterade sjukligheten och vad som beror av den ursprungliga sjukdomen. Hur kan man exempelvis avgöra om ett besök med diabetesdiagnos huvudsakligen beror på otillräcklig effekt av läkemedelsbehandlingen eller på grundsjukdomen, eller till vilken grad besöket beror på det förra? I tidigare studier har detta ofta gjorts genom att begränsa analysen till enbart

vårdkontakter helt orsakade av den läkemedelsrelaterade sjukligheten, genom att identifiera och prissätta specifika aktiviteter orsakade av den läkemedelsrelaterade sjukligheten, eller genom beräkning av inkrementell kostnad utifrån matchade kontroller eller regressionsanalyser (26).

Hur mycket eller hur lite av vård- och omsorgskonsumtionen respektive produktionsbortfallet som kan tillskrivas läkemedelsrelaterad sjuklighet varierar från fall till fall. Det behöver utvecklas metoder för att systematiskt och strukturerat sammanställa och värdera underlag som analyserat orsakssamband. Inom ekonomiska och epidemiologiska studier har det utvecklats metoder för att beräkna en tillskrivningsfaktor i studier där man exempelvis vill undersöka förekomst av och kostnader för alkoholrelaterad eller tobaksrelaterad sjuklighet. Studier av kostnader för läkemedelsrelaterad sjuklighet kan utgå från samma principiella struktur.

### Några kliniska exempel

Det finns alltså idag ett flertal farmakovigilansinitiativ internationellt där man arbetar med hälso- och sjukvårdsregister för att identifiera olika typer av läkemedelsrelaterad sjuklighet (28,29). Nedan följer tre exempel där registerdata kunde använts för studier i tidig implementeringsfas.

Rosiglitazon godkändes av Läkemedelsverket år 2000 för att användas av personer med typ 2-diabetes. Studier hade visat på positiva blodglukossänkande effekter där rosiglitazon verkar genom att öka cellernas insulinkänslighet. Användningen i Sverige har varit förhållandevis begränsad då det finns flera alternativa läkemedel för behandling av typ 2-diabetes och rosiglitazon varit relativt sett dyrare än äldre läkemedel såsom metformin och sulfonureider.<sup>16</sup> Vid tiden för godkännandet fanns studier av effekt och säkerhet, men dessa var begränsade och tillverkaren ålades att genomföra uppföljningsstudier. Läkemedelsverket i Sverige samarbetar med europeiska motsvarigheter vilket betyder att när ett läkemedel godkänns för användning i Europa av EMA, the European Medicines Agency, så godkänns det också i Sverige. Rosiglitazon fick först ett europeiskt godkännande av EMA och godkändes därefter även i USA av FDA, the US Food and Drug Administration. Flera studier har visat samband mellan rosiglitazon och en förhöjd risk för hjärt-kärlsjukdom. Eftersom hjärt-kärlsjukdom är vanligt förekommande bland personer med typ 2-diabetes och riskerna med läkemedlet ansågs höga drogs godkännandet för läkemedel som innehåller rosiglitazon in år 2010 av EMA. Indragningen skedde innan patenttiden gick ut år 2012.

En intensiv debatt har pågått i vetenskapssamhället vad som hade hänt om kunskapen om den förhöjda risken för hjärt-kärlsjukdom varit känd tidigare. Diskussionen har också handlat om hur myndigheter skulle ha agerat i så fall. För denna rapport gör vi reflektionen att rosiglitazon kan vara ett exempel på värdet av att göra systematiska registerbaserade studier i tidig implementeringsfas. Vid tiden för ett läkemedels godkännande har viktig kunskap vunnits i vetenskapliga randomiserade kontrollerade studier. Det är emellertid inte samma sak som att kunskapen är fullständig. I fallet med rosiglitazon och ökad risk för hjärt-kärlsjukdom i form av hjärtinfarkt är det händelser som kan fångas av registerdata. Vi noterar att det i regel är tillverkaren som ombes genomföra uppföljningsstudier för att komplettera kunskap om effekt och säkerhet hos nya läkemedel. Efter ett läkemedels introduktion finns emellertid fler

---

<sup>16</sup> År 2006 gjorde 7 630 personer minst ett uttag av rosiglitazon och 3 657 personer minst ett uttag av ett kombinationspreparat innehållande både rosiglitazon och metformin.

intressenter som kan vara delaktiga i en uppföljningsprocess. Sjukvården som förskriver läkemedel, har ansvar för patienternas hälsa och har möjlighet att sammanställa data spelar en viktig roll för att bidra till en kontinuerlig utvärdering av nya läkemedel avseende både effekt och läkemedelsrelaterad sjuklighet.

Ett annat exempel är läkemedelsgruppen TNF- $\alpha$ -hämmare som ursprungligen introducerades för positiva effekter i behandlingen av personer med reumatoid artrit, RA. En studie inom SNS forskningsprogram om värdet av nya läkemedel belyser hur registerstudier kan användas för att analysera effekter på produktionsbortfall bland personer som behandlas med TNF- $\alpha$ -hämmare. Hypotesen är att personer som behandlas med TNF- $\alpha$ -hämmare kan minska antalet sjukdagar per år tack vare behandlingen. Flera av dessa nya läkemedel har numer även indikation för behandling av andra sjukdomar såsom psoriasis och Crohns sjukdom. Registerstudier, såsom den inom SNS forskningsprogram om RA, kan förvisso ha som mål att analysera effekten på produktionsbortfall och vårdutnyttjande, men samma data kan också vara aktuella för att analysera potentiell läkemedelsrelaterad sjuklighet mätt som produktionsbortfall eller förändrat vårdutnyttjande. Eftersom många andra faktorer också påverkar deltagande på arbetsmarknaden är det viktigt att registeranalyser av samband mellan läkemedelsanvändning och produktionsbortfall betraktas som hypotesgenererande.

Analyser av produktionsbortfall i form av sjukdagar kan också användas för att analysera läkemedelsrelaterad sjuklighet enligt definitionen utebliven effekt. Utebliven effekt kan då vara en följd av att läkemedlet inte förskrivits på ett optimalt sätt, på bristande följsamhet, samsjuklighet eller någon annan faktor. Dessa analyser i tidig implementeringsfas kan därför generera ny kunskap och hypoteser som kan hjälpa till att optimera användningen av läkemedel exempelvis genom att identifiera grupper av patienter där behandlingens effekt uteblir och därefter söka förklaringen på varför.

Ett tredje aktuellt exempel där registerbaserade studier av läkemedelsrelaterad sjuklighet kan vara aktuella finns inom ögonsjukvården. Det finns ett läkemedel (med aktiv substans ranibizumab) med indikation för att behandla skador på gula fläcken (makula) när denna skada orsakas av tillväxt av läckande, onormala blodkärl vid sjukdomar som våt åldersrelaterad makuladegeneration. Flera landsting i Sverige väljer att istället förorda användning av ett annat läkemedel med substansen bevacizumab. Internationella erfarenheter pekar på att bevacizumab har likartad positiv effekt vid behandling av sjukdomar i gula fläcken. Bevacizumab har i Sverige indikation för behandling av ett antal cancersjukdomar som exempelvis tjocktarmscancer och bröstcancer men inte för skador på ögats gula fläck. Personer med våt ålderrelaterad makuladegeneration kan alltså behandlas med både ett indicerat och ett i Sverige inte indicerat läkemedel. En registerbaserad studie skulle här kunna bidra med att besvara både frågor om förekomst av biverkningar och annan läkemedelsrelaterad sjuklighet och om kostnader. En utmaning för en registerbaserad studie kan vara att de två läkemedlen används inom den sjukhusbaserade vården som tidigare inte haft obligatorisk elektronisk registrering kopplad till enskilda patienter. Det betyder att historiska data om användning av de två läkemedlen förutsätter journalgenomgång.

## Framtiden

Våra två nyckelaktörer på nationell nivå, LäkeMedelsverket och TLV, har idag de formella möjligheterna att inkludera andra typer av läkemedelsrelaterad sjuklighet än traditionella läkemedelsbiverkningar när de ska bedöma hur säkert och effektivt samt kostnadseffektivt ett läkemedel är. Däremot är kunskapen om sådan sjuklighet ofta begränsad när besluten fattas. Problemet är inte unikt för Sverige, men gör det svårt att avgöra om prissättningen av nya läkemedel verkligen överensstämmer med värdet av behandlingen i klinisk vardag. En utvidgad struktur för uppföljning av nya läkemedel i den tidiga implementeringsfasen skulle kunna bidra med ny kunskap om realiserade effekter men även om biverkningar och möjlig annan läkemedelsrelaterad sjuklighet.

Beroende på uppföljningsstudiernas resultat avseende effekt och säkerhet kan beslut på nationell nivå hos LäkeMedelsverket och TLV komma att behöva omprövas. Beslut om förskrivning och användning av läkemedel sker emellertid ute i landsting och regioner i mötet mellan förskrivare och patienter. I den utsträckning som uppföljningsstudier pekar på läkemedelsrelaterad sjuklighet till följd av överdosering, felanvändning och missbruk behöver beslutfattande på lokal nivå granskas. Den typen av fel leder till att det realiserade värdet av användning av nya läkemedel blir mindre än det skulle blivit vid en optimerad användning. I strävan att öka det realiserade värdet av nya läkemedel måste dessa fel minimeras. En viktig faktor för att kunna minimera felen är att samla och sammanställa kunskap om deras förekomst, konsekvenser och kostnader.

Det finns redan internationella exempel på hur hälso- och sjukvårdsdata används för att identifiera läkemedelsrelaterad sjuklighet. Nationell täckning och möjligheten att komplettera med data från andra register ger svenska vårdgivare och myndigheter en unik möjlighet att från patientregistrets information om sjukhusinläggningar och specialiserad öppenvård, kombinerat med läkemedelsregistrets förteckning över expedierade läkemedel, identifiera läkemedelsrelaterad sjuklighet orsakade av både nya och äldre läkemedel baserat på ICD-koder. Komplettering av patientregistret med data från primärvården skulle ytterligare förbättra möjligheterna att fånga förekomst och konsekvenser av läkemedelsrelaterad sjuklighet, liksom tillgång till elektroniska journaler på nationell nivå. De registerbaserade studierna behöver också kompletteras med analyser som kan fastställa orsakssamband.

Ytterligare en framgångsfaktor vore att upprätta och testa en för svensk sjukvård relevant lista över diagnoskoder och trigger-signaler relaterade till läkemedelsrelaterad sjuklighet. En sådan lista bör ha särskilt fokus på att samtliga, för det aktuella syftet, relevanta typer av läkemedelsrelaterad sjuklighet identifieras. Man måste också vara medveten om att en sådan förteckning aldrig kan identifiera all läkemedelsrelaterad sjuklighet, enbart besvär som är tillräckligt allvarliga för att resultera i en diagnoskod eller registreras i journalen på annat sätt. Däremot kan initiativ som SKLs vårdskademätningar (43,44) användas för att mäta effekter av patientsäkerhetsarbete över tid.

För att värdera läkemedelsrelaterad sjuklighet som inte orsakar vård krävs däremot andra insamlingsmetoder. Viktigt att notera är att läkemedelsrelaterad sjuklighet orsakad av icke-receptbelagda läkemedel (receptfria läkemedel och naturläkemedel) blir svår att identifiera och bedöma, eftersom förbrukningen är okänd, och dessa preparat är avsedda för egenvård. Detta gör att ansvaret för uppföljningen av förbrukningen är användarens och endast läkemedelsrelaterad sjuklighet som direkt orsakar vårdkonsumtion kan antas vara observerbar

från journaler och registerdata. Vi kan inte heller anta att mildare symtom från receptbelagda läkemedel rapporteras fullt ut till vårdgivaren, eller att de noteras i journalen och som diagnoskod. Inte heller säger identifierade samband mellan läkemedel och symtom något om orsakssambandet eller om varför den läkemedelsrelaterade sjukligheten uppkommer. För sådan kunskap krävs andra metoder.

För specifika läkemedel eller sjukdomsgrupper är en alternativ möjlighet att identifiera och följa upp läkemedelsrelaterad sjuklighet via kvalitetsregister, vilket utifrån satta behandlingsmål även kan identifiera otillräcklig behandlingseffekt. Register med god täckningsgrad och som har rutiner för att registrera läkemedelsanvändning kan vara värdefulla datakällor i detta sammanhang. För att få en samlad nationell bild av läkemedelsrelaterad sjuklighet är däremot kvalitetsregister mindre lämpade eftersom de är avgränsade till specifika sjukdomsgrupper och effekter av behandling för den aktuella sjukdomen. Potential finns dock för att data från kvalitetsregistren i framtiden blir allt mer standardiserade. Dessutom kan den nationella läkemedelsstrategins målsättningar för läkemedelsgenomgångar och läkemedelsavstämning i vårdens övergångar (55) i framtiden skapa goda förutsättningar för upprättande av ett mer allomfattande kvalitetsregister för läkemedelsbehandling. Den nationella läkemedelsstrategin lyfter också fram som ett av sju insatsområden att ”Upprätta en process för ordnat och effektivt införande samt utöka uppföljning av läkemedels användning och effekter.”<sup>17</sup> för att nå mål som kostnadseffektiv läkemedelsanvändning och attraktivitet inom innovation av produkter och tjänster. Arbetet pågår och i sin handlingsplan för 2013 beskriver Centrum för bättre läkemedelsanvändning vid LäkeMedelsverket moment som omfattar införande i sig samt uppföljning av dosering, rekvisitionsläkemedel på individnivå samt förskrivning på förskrivarnivå. Vi noterar att flera av dessa pågående insatser också kan förbättra möjligheterna att följa upp och analysera läkemedelsrelaterad sjuklighet. Utöver dessa redan pågående satsningar behövs också uppföljning och analys av konsekvenser och patientnära utfall för att kunna beräkna förekomst av och kostnader för läkemedelsrelaterad sjuklighet (55).

Genom den förändrade definitionen av läkemedelsbiverkningar som ska rapporteras till LäkeMedelsverket, och möjlighet för fler vårdgivarkategorier och patienterna själva att rapportera, kan biverkningsrapporteringen i framtiden också komma att omfatta fler typer av läkemedelsrelaterad sjuklighet. Konsekvenserna av den nya lagstiftningen är fortfarande till stor del okända. Spontanrapporter kan bli en framtida källa för signaler om misstänkta samband mellan läkemedel och sjuklighet, men dessa kommer fortfarande att behöva utredas vidare för att avgöra kausalitet och tidssamband.

Denna rapport berör endast flyktigt att viss läkemedelsrelaterad sjuklighet skulle kunna förhindras eftersom man bedömer att någon form av fel har begåtts i samband med läkemedelsterapi (56). Det är ett nästa steg och skulle kunna utgå från kunskap om förekomst, konsekvenser och kostnader som sammanställs i registerstudier. Tidigare studier som analyserat fel som går att förebygga har kommit fram till olika resultat och en uppskattning är att det skulle kunna vara minst 20 procent som skulle kunna förhindras inom sjukhusvården (57). Även för förebyggbara besvär påverkar dock definitioner, metoder och valda patientgrupper resultaten. Vid en genomgång av de läkemedelsfel som uppstår i läkemedelsprocessens olika steg beräknades andelen patienter i primärvård som uppnår optimal effekt av sina läkemedel vara så liten som 421 procent (12).

---

<sup>17</sup> Den nationella läkemedelsstrategin presenteras närmare på LäkeMedelsverkets hemsida (<http://www.lakemedelsverket.se/overgripande/Om-Lakemedelsverket/NLS-holder/Mer-om-NLS/>).



Förebyggbara händelser innebär också stora kostnader, en nederländsk studie beräknade nyligen kostnaden för en potentiellt förebyggbar läkemedelsrelaterad sjukhusinläggning till 55 613 kronor<sup>18</sup> per patient, varav de direkta medicinska kostnaderna var 50 541 kronor per patient och de indirekta kostnaderna för produktionsbortfall var 15 844 per patient upp till 65 års ålder (58). Det finns idag ett flertal svenska projekt som visat lovande resultat för att minska resursförbrukningen orsakad av läkemedelsrelaterad sjuklighet (59,60). Men även om inte all läkemedelsrelaterad sjuklighet går att förebygga bör den fortfarande vara relevant vid bedömning av värdet av nya läkemedel ur ett samhällsperspektiv.

Genomgången ovan antyder att det inte finns någon specifik metod som kan identifiera alla sorters läkemedelsrelaterad sjuklighet, men med en kombination av signalspaning i hälso- och sjukvårdsregister, spontanrapportering av misstänkta biverkningar och uppföljning av behandlingsmål via kvalitetsregister bör relevanta signaler kunna identifieras för vidare studier. En viktig uppgift blir att undersöka vilken läkemedelsrelaterad sjuklighet som identifieras med respektive metod och att jämföra resultaten med kunskap från patienter, vårdpersonal och journaldata. Önskade effekter som är tillräckligt allvarliga för att orsaka vård bör vara observerbara; däremot kan mindre allvarliga besvär och otillräckliga effekter vara svårare att identifiera. Fall-kontrollstudier där man studerar hälsoinformation och uthämtade läkemedel kan dock till viss del identifiera även otillräckliga effekter och patienter som saknar behandling, möjligen begränsat till läkemedel med mer standardiserad dosering, få alternativa användningsområden och med färre antal alternativa behandlingsmetoder. Däremot saknar vi idag underlag för att bedöma till hur stor del vårdkonsumtionen och vårdkostnaden orsakas av läkemedelsrelaterad sjuklighet.

Det går idag inte att bedöma när en sådan uppföljning skulle genomföras. Utveckling av registerbaserade metoder bör dock minska tidsåtgången och kostnaden för uppföljningsstudier och därmed öka möjligheten till upprepad eller kontinuerlig uppföljning av läkemedelsrelaterad sjuklighet efter godkännandet av ett nytt läkemedel. Sådana metoder kan också användas för att studera redan befintliga läkemedel på marknaden, för att exempelvis följa utvecklingen av läkemedelsrelaterad sjuklighet vid förändrad användning.

## Slutsatser

Läkemedelsrelaterad sjuklighet drabbar en stor del av befolkningen någon gång i livet och är därför något man behöver ta hänsyn till vid bedömningen av värdet av läkemedel från ett samhällsperspektiv. Utifrån översikten i rapporten kan vi se att svenska registerdata kan användas för att hitta förekomst av viss läkemedelsrelaterad sjuklighet, och framförallt fungera som underlag för att generera hypoteser för fortsatta studier. Det är dock viktigt att vara tydlig med vad det är som studeras, vilka metoder som används och i vilken patientgrupp, eftersom det kommer påverka resultat och slutsatser. En utveckling av patientregistret till att omfatta även primärvård nationellt, och standardiserad rapportering av behandlingsresultat i exempelvis kvalitetsregister, bör öka möjligheterna att hitta förekomst av läkemedelsrelaterad sjuklighet. Registerstudier kommer dock alltid att vara känsliga för kvaliteten och täckningsgraden på registerdata. Kompletterande studier och analyser behövs för att fastställa orsakssamband.

---

<sup>18</sup> Växelkurs: 1 EUR = 9,2549 kronor, enligt Riksbankens ackumulerade årsgenomsnitt för år 2006.

Vi kan konstatera att register inte är hela lösningen. Den rika information som finns i svenska register kan användas för att sammanställa data över vissa konsekvenser av läkemedelsrelaterad sjuklighet, som vårdutnyttjande och till viss del sjukdagar. Begränsningar finns dock i vilka uppgifter om omsorgskonsumtion och produktionsbortfall som registreras på individnivå. Det innebär att registerdata kan bidra med kunskapen om konsekvenser utanför hälso- och sjukvården, men att kompletterande metoder behövs för att få en fullständig uppskattning av konsekvensernas omfattning. Den kanske viktigaste begränsningen är att nuvarande registerdata inte ensamma kan användas för att bedöma hur stor del av ett vårdtillfälle som orsakats av läkemedelsrelaterad sjuklighet.

## Policykonklusioner

1. Flera myndigheter ansvarar att följa upp läkemedelsrelaterad sjuklighet som uppmärksammas efter godkännandet av ett nytt läkemedel. Värdefull kunskap skulle kunna vinnas på systematisk analys av utfall då nya läkemedel används i klinisk vardag. Nationella och regionala myndigheter behöver utarbeta strategier för att på ett effektivt sätt ta till vara den kunskap som genereras i tidig implementeringsfas för nya medicinska teknologier som nya läkemedel. I detta arbete kan nybildade Centrum för bättre läkemedelsanvändning vid Läkemedelsverket komma att spela en viktig samordnande roll.
2. Läkemedelsrelaterad sjuklighet är ett samlingsbegrepp som omfattar flera typer av konsekvenser av läkemedelsanvändning. Det finns därför inte en enskild metod eller datakälla som ensam kan svara för att generera kunskap. Studier behöver därför också tydligt ange vilken typ av läkemedelsrelaterad sjuklighet som analyseras.
3. Svenska registerdata är *en* datakälla för uppföljning och analys av läkemedelsrelaterad sjuklighet men kan inte ensamma förväntas belysa orsakssamband. Därför behövs också kompletterande datainsamling.
4. Registerstudier av läkemedelsrelaterad sjuklighet skulle främjas av vidareutvecklade register: genom tillägg av primärvårdsdata i patientregistret, genom utveckling av befintliga kvalitetsregister och genom förbättrad dokumentation och registrering av sådana utfall.
5. Kunskapen om kostnader för läkemedelsrelaterad sjuklighet är idag generellt begränsad till sjukvårdskostnader till följd av läkemedelsbiverkningar och felaktig användning av läkemedel. Det saknas studier som belyser konsekvenser i ett bredare samhällsperspektiv där exempelvis sjukfrånvaro och anhöriginsatser inkluderas.
6. Det är också viktigt att satsa på forskning för att utveckla och utvärdera metoder för tillämpade analyser av tillgängliga register och datakällor för att belysa olika typer av läkemedelsrelaterad sjuklighet.

## Referenser

- (1) Ludvigsson JF, Otterblad-Olausson P, Pettersson BU, Ekblom A. The Swedish personal identity number: possibilities and pitfalls in healthcare and medical research. *Eur J Epidemiol* 2009;24(11):659–667.
- (2) World Health Organization. The safety of medicines in public health programmes: pharmacovigilance an essential tool. Geneva: World Health Organization 2006.
- (3) Leendertse AJ, Visser D, Egberts AC, van den Bemt PM. The relationship between study characteristics and the prevalence of medication-related hospitalizations: a literature review and novel analysis. *Drug Saf* 2010 Mar 1;33(3):233–244.
- (4) Taché SV, Sönnichsen A, Ashcroft DM. Prevalence of adverse drug events in ambulatory care: a systematic review. *Ann Pharmacother* 2011 Jul;45(7-8):977–989.
- (5) Pintor-Mármol A, Baena MI, Fajardo PC, Sabater-Hernández D, Sáez-Benito L, García-Cárdenas MV, et al. Terms used in patient safety related to medication: a literature review. *Pharmacoepidemiol Drug Saf* 2012 Aug;21(8):799–809.
- (6) Committee of Experts on Management of Safety and Quality in Health Care (SP-SQS) Expert Group on Safe Medication Practices. Glossary of terms related to patient and medication safety. 2005.
- (7) Strand LM, Morley PC, Cipolle RJ, Ramsey R, Lamsam GD. Drug-related problems: their structure and function. *DICP* 1990 Nov;24(11):1093–1097.
- (8) Hepler CD, Strand LM. Opportunities and responsibilities in pharmaceutical care. *Am J Hosp Pharm* 1990 Mar;47(3):533–543.
- (9) Bates DW, Boyle DL, Vander Vliet MB, Schneider J, Leape L. Relationship between medication errors and adverse drug events. *J Gen Intern Med* 1995 Apr;10(4):199–205.
- (10) Uppsala Monitoring Centre. Glossary of terms used in Pharmacovigilance. 2011; Available at: <http://who-umc.org/Graphics/24729.pdf>. Accessed 10/12, 2011.
- (11) Ferner RE, Aronson JK. Clarification of terminology in medication errors: definitions and classification. *Drug Saf* 2006;29(11):1011–1022.
- (12) Garfield S, Barber N, Walley P, Willson A, Eliasson L. Quality of medication use in primary care – mapping the problem, working to a solution: a systematic review of the literature. *BMC Med* 2009 Sep 21;7:50.
- (13) Murff HJ, Patel VL, Hripcsak G, Bates DW. Detecting adverse events for patient safety research: a review of current methodologies. *J Biomed Inform* 2003 Feb–Apr;36(1-2):131–143.

- (14) Gyllensten H, Hakkarainen KM, Jönsson AK, Andersson Sundell K, Hägg S, Rehnberg C, et al. Modelling drug-related morbidity in Sweden using an expert panel of pharmacists'. *Int J Clin Pharm* 2012 Aug;34(4):538–546.
- (15) Hakkarainen KM, Alström D, Hägg S, Carlsten A, Gyllensten H. Modelling drug-related morbidity in Sweden using an expert panel of physicians. *Eur J Clin Pharmacol* 2012 Sep;68(9):1309–1319.
- (16) Anveden Berglind I, Kieler H, Linder M, Sundström A, Wettermark B, Citarella A, et al. SNS-rapport: Värdet av statiner – användningsmönster och följsamhet vid behandling. 2013:1–75.
- (17) Fryckstedt J, Asker-Hagelberg C. Läkemedelsrelaterade problem vanliga på medicinakuten. Orsak till inläggning hos nästan var tredje patient, enligt kvalitetsuppföljning. *Läkartidningen* 2008 Mar 18–Apr 1;105(12-13):894–898.
- (18) Wester K, Jönsson AK, Spigset O, Druid H, Hägg S. Incidence of fatal adverse drug reactions: a population based study. *Br J Clin Pharmacol* 2008 Apr;65(4):573–579.
- (19) Isacson D, Johansson L, Bingefors K. Nationwide survey of subjectively reported adverse drug reactions in Sweden. *Ann Pharmacother* 2008 Mar;42(3):347–353.
- (20) Hakkarainen KM, Andersson Sundell K, Petzold M, Hägg S. Prevalence and Perceived Preventability of Self-Reported Adverse Drug Events – A Population-Based Survey of 7099 Adults. *PLoS One* 2013 Sep;8(9):e73166..
- (21) Rodríguez-Monguió R, Otero MJ, Rovira J. Assessing the economic impact of adverse drug effects. *Pharmacoeconomics* 2003;21(9):623–650.
- (22) Gautier S, Bachelet H, Bordet R, Caron J. The cost of adverse drug reactions. *Expert Opin Pharmacother* 2003 Mar;4(3):319–326.
- (23) Mjörndal T, Boman MD, Hägg S, Backström M, Wiholm BE, Wahlin A, et al. Adverse drug reactions as a cause for admissions to a department of internal medicine. *Pharmacoepidemiol Drug Saf* 2002 Jan-Feb;11(1):65–72.
- (24) Lundkvist J, Jönsson B. Pharmacoeconomics of adverse drug reactions. *Fundam Clin Pharmacol* 2004 Jun;18(3):275–280.
- (25) White TJ, Arakelian A, Rho JP. Counting the costs of drug-related adverse events. *Pharmacoeconomics* 1999 May;15(5):445–458.
- (26) Gyllensten H, Jönsson AK, Rehnberg C, Carlsten A. How are the costs of drug-related morbidity measured? a systematic literature review. *Drug Saf* 2012 Mar 1;35(3):207–219.
- (27) Statens beredning för medicinsk utvärdering. Äldres Läkemedelsanvändning: Hur Kan Den Förbättras? En Systematisk Litteraturöversikt. 2009;193:345.
- (28) Härmark L, van Grootheest AC. Pharmacovigilance: methods, recent developments and future perspectives. *Eur J Clin Pharmacol* 2008 Aug;64(8):743–752.

- (29) Coloma PM, Trifirò G, Schuemie MJ, Gini R, Herings R, Hippisley-Cox J, et al. Electronic healthcare databases for active drug safety surveillance: is there enough leverage? *Pharmacoepidemiol Drug Saf* 2012 Jun;21(6):611–621.
- (30) Handler SM, Altman RL, Perera S, Hanlon JT, Studenski SA, Bost JE, et al. A systematic review of the performance characteristics of clinical event monitor signals used to detect adverse drug events in the hospital setting. *J Am Med Inform Assoc* 2007 Jul-Aug;14(4):451–458.
- (31) Ekedahl A, Tärning E, Rutberg H, Yngvesson M, Hoffmann M. Mycket vanligt med fel i läkemedels- och receptlistorna. Patientuppgifter om ordinationer jämförda med journaler och receptdatabas. *Läkartidningen* 2012 May 14–29;109(20-21):1024–1027.
- (32) Alassaad A, Gillespie U, Bertilsson M, Melhus H, Hammarlund-Udenaes M. Prescription and transcription errors in multidose-dispensed medications on discharge from hospital: an observational and interventional study. *J Eval Clin Pract* 2011 Dec 29.
- (33) Johnell K, Fastbom J. Multi-dose drug dispensing and inappropriate drug use: A nationwide register-based study of over 700,000 elderly. *Scand J Prim Health Care* 2008;26(2):86–91.
- (34) DiMatteo MR. Variations in patients' adherence to medical recommendations: a quantitative review of 50 years of research. *Med Care* 2004 Mar;42(3):200–209.
- (35) Hellström LM, Bondesson A, Höglund P, Eriksson T. Errors in medication history at hospital admission: prevalence and predicting factors. *BMC Clin Pharmacol* 2012 Apr 3;12:9.
- (36) Agbabiaka TB, Savovic J, Ernst E. Methods for causality assessment of adverse drug reactions: a systematic review. *Drug Saf* 2008;31(1):21–37.
- (37) Howard RL, Avery AJ, Howard PD, Partridge M. Investigation into the reasons for preventable drug related admissions to a medical admissions unit: observational study. *Qual Saf Health Care* 2003 Aug;12(4):280–285.
- (38) Macedo AF, Marques FB, Ribeiro CF, Teixeira F. Causality assessment of adverse drug reactions: comparison of the results obtained from published decisional algorithms and from the evaluations of an expert panel, according to different levels of imputability. *J Clin Pharm Ther* 2003 Apr;28(2):137–143.
- (39) Socialstyrelsen. Nationell datainsamling i primärvården. 2012;2012-3-36.
- (40) Hougland P, Xu W, Pickard S, Masheter C, Williams SD. Performance of International Classification Of Diseases, 9th Revision, Clinical Modification codes as an adverse drug event surveillance system. *Med Care* 2006 Jul;44(7):629–636.
- (41) Stausberg J, Hasford J. Identification of adverse drug events: the use of ICD-10 coded diagnoses in routine hospital data. *Dtsch Arztebl Int* 2010 Jan;107(3):23–29.
- (42) Seger AC, Gandhi TK, Hope C, Overhage JM, Murray MD, Weber D, et al. Development of a Computerized Adverse Drug Event (ADE) Monitor in the Outpatient

Setting. In: Henriksen K, Battles JB, Marks ES, Lewin DI, editors. *Advances in Patient Safety: From Research to Implementation (Volume 2: Concepts and Methodology)* Rockville (MD); 2005.

(43) Sveriges Kommuner och Landsting. Skador i vården – resultat från nationell mätning med strukturerad journalgranskning under perioden jan–mars 2012. 2012.

(44) Sveriges Kommuner och Landsting. Markörbaserad journalgranskning - för att identifiera och mäta skador i vården. 2012.

(45) Odar-Cederlöf I, Oskarsson P, Öhlén G, Tesfa Y, Bergendal A, Helldén A, et al. Läkemedelsbiverkan som orsak till inläggning på sjukhus. Vanliga medel står för merparten, visar tvärsnittsstudie. *Läkartidningen* 2008 Mar 18-Apr 1;105(12-13):890–893.

(46) Balestrieri M, Carta MG, Leonetti S, Sebastiani G, Starace F, Bellantuono C. Recognition of depression and appropriateness of antidepressant treatment in Italian primary care. *Soc Psychiatry Psychiatr Epidemiol* 2004 Mar;39(3):171–176.

(47) Neovius M. SNS-rapport: Reumatoid artrit, biologisk behandling och produktionsförluster: Exempel på användning av svenska hälsodataregister. 2013:1–37.

(48) Försäkringskassan. Vad kostar olika sjukdomar i sjukförsäkringen? Kostnader för sjukpenning i sjukskrivningar (över 14 dagar) samt sjukersättning och aktivitetsersättning år 2009 fördelat på diagnos. *Socialförsäkringsrapport*. 2011;4.

(49) Johnson JA, Bootman JL. Drug-related morbidity and mortality. A cost-of-illness model. *Arch Intern Med* 1995 Oct 9;155(18):1949–1956.

(50) Royal S, Smeaton L, Avery AJ, Hurwitz B, Sheikh A. Interventions in primary care to reduce medication related adverse events and hospital admissions: systematic review and meta-analysis. *Qual Saf Health Care* 2006 Feb;15(1):23–31.

(51) Myndigheten för samhällsskydd och beredskap. Samhällets kostnader för olyckor. 2010;MSB 0197-10.

(52) Socialstyrelsen. Äldre: Vård Och Omsorg Den 1 April 2012 : Kommunala Insatser Enligt Socialtjänstlagen Samt Hälso- Och Sjukvårdslagen. 2012.

(53) Thomas EJ, Studdert DM, Newhouse JP, Zbar B, Howard KM, Williams EJ, et al. Costs of medical injuries in Utah and Colorado. *Inquiry* 1999;36(3):255–264.

(54) Drummond MF, Sculpher MJ, Torrance GW, O'Brien BJ, Stoddart GL. *Methods for the economic evaluation of health care programmes*. 3rd ed. Oxford: Oxford University Press; 2005.

(55) Regeringskansliet. Nationell läkemedelsstrategi: Handlingsplan 2013. 2012;S2012.012.

(56) Thomsen LA, Winterstein AG, Søndergaard B, Haugbølle LS, Melander A. Systematic review of the incidence and characteristics of preventable adverse drug events in ambulatory care. *Ann Pharmacother* 2007 Sep;41(9):1411–1426.

(57) Kanjanarat P, Winterstein AG, Johns TE, Hatton RC, Gonzalez-Rothi R, Segal R. Nature of preventable adverse drug events in hospitals: a literature review. *Am J Health Syst Pharm* 2003 Sep 1;60(17):1750–1759.

(58) Leendertse AJ, Van Den Bemt PM, Poolman JB, Stoker LJ, Egberts AC, Postma MJ. Preventable hospital admissions related to medication (HARM): cost analysis of the HARM study. *Value Health* 2011 Jan;14(1):34–40.

(59) Eriksson T, Holmdahl L, Midlöv P, Höglund P, Bondesson Å. The hospital LImm-based clinical pharmacy service improves the quality of the patient medication process and saves time. *European Journal of Hospital Pharmacy* 2012;19:375–377.

(60) Gillespie U, Alassaad A, Henrohn D, Garmo H, Hammarlund-Udenaes M, Toss H, et al. A comprehensive pharmacist intervention to reduce morbidity in patients 80 years or older: a randomized controlled trial. *Arch Intern Med* 2009 May 11;169(9):894–900.

## Rapporter från SNS forskningsprogram Värdet av nya läkemedel

*Värdet av nya läkemedel – en förstudie* av Ulf-G Gerdtham, Ulf Persson och Katarina Steen Carlsson, Institutet för Hälso-och Sjukvårdsekonomi (IHE), Lund. Maj 2011.

*Målinriktad behandling av bröstcancer* av Adam Lundqvist, Nils Wilking, Ulf-G Gerdtham, Ulf Persson och Katarina Steen Carlsson, samtliga knutna till IHE. Januari 2013.

*Medicinska framsteg i behandling av kronisk myeloisk leukemi* av Adam Lundqvist, Anne-Charlotte Norlenius Ohm, Paul Dickman, Martin Höglund, Leif Stenke, Ulf-G Gerdtham, Ulf Persson, Magnus Björkholm och Katarina Steen Carlsson, samtliga knutna till IHE. Februari 2013.

*Reumatoid artrit, biologisk behandling och förlorade arbetsdagar – exempel på användning av svenska hälsodataregister* av Martin Neovius, Institutionen för medicin, Karolinska Institutet. Februari 2013.

*Värdet av statiner – användningsmönster och följsamhet vid behandling* av Ingegärd Anveden Berglind, Helle Kieler, Marie Linder, Anders Sundström, Björn Wettermark, Anna Citarella och Morten Andersen, Institutionen för medicin, Karolinska Institutet. Februari 2013.

*Behandling av diabetes i ett hundraårigt perspektiv* av Katarina Steen Carlsson, Christian Berne, Pierre Johansen, Gustav Lanne och Ulf-G Gerdtham, samtliga knutna till IHE. Februari 2013.

*The Value of Pharmaceutical Innovation – within the context of policies that impact use of new medicines in Sweden* av Billie Pettersson, MSD (gästforskare vid SNS i detta projekt) och Frank R. Lichtenberg, Columbia University, New York. Maj 2013.

*Värdering och implementering av nya läkemedel – med exempel från cancerområdet* av Bengt Jönsson, Handelshögskolan i Stockholm, och Nils Wilking, Karolinska Institutet. Maj 2013

*Professionen, pennan och pengarna – regionala skillnader i användning av läkemedel* av Mats Brommels, Johan Hansson, Emma Granström och Emma Wåhlin, Medical Management Centrum (MMC), Karolinska Institutet. Maj 2013.

*Nya läkemedel och läkemedelsrelaterad sjuklighet – analysmöjligheter i svenska registerdata* av Hanna Gyllensten, Nordic school of public health NHV, Göteborg, och Katarina Steen Carlsson, IHE. September 2013.

*Räkna med register och randomisera mera! Inför pragmatiska, registerbaserade, randomiserade prövningar i svensk rutinsjukvård* av Martin Neovius och Joakim Ramsberg, Karolinska Institutet. September 2013.

*Läkemedel – när är det rimligt att betala själv?* av Per Carlsson och Gustav Tinghög, Institutionen för medicin och hälsa, Linköpings universitet. Oktober 2013.

*Värdet av läkemedel – slutrapport* av Bengt Jönsson, Handelshögskolan i Stockholm, och Katarina Steen Carlsson, IHE. November 2013.