

Rapport om lægemidler involveret i alvorlige utilsigtede hændelser

Udarbejdet af arbejdsgruppen ”Risikolægemidler” 2008-10

**Lægemiddelstyrelsens Netværk
”Forebyggelse af medicineringsfejl”**

København, 2011

Forord

Lægemiddelstyrelsen nedsatte i 2008 under netværket ”Forebyggelse af Medicineringsfejl” en arbejdsgruppe, som har haft til opgave at udarbejde forslag til definition for og liste over risikolægemidler.

Som myndighed har Lægemiddelstyrelsen en pligt til at agere på potentielt problematiske forhold og gøre opmærksom på evt. udfordringer ved brug af bestemte lægemidler i bestemte situationer. I nærværende rapport er samtlige alvorlige utilsigtede hændelser medtaget – også hvor der kun er rapporteret om én alvorlig utilsigtet hændelse, idet det er vurderet at være tilstrækkelig for at indgå som kildemateriale. Ved alvorlig hændelse forstås, hændelser der har medført indlæggelse, forlænget indlæggelse eller død.

Formålet med initiativet var at identificere de lægemidler, der udgjorde en særlig risiko for patienterne på baggrund af forebyggelige lægemiddelrelaterede utilsigtede hændelser (fLUTH). Ukorrekt brug af netop disse lægemidler kan have helbredsmæssige konsekvenser for den enkelte patient og potentielle merudgifter for samfundet. Både rapporteringssystemer og videnskabelige undersøgelser peger på, at netop disse lægemidler er involveret i utilsigtede hændelser, som medfører akut indlæggelse, forlænger en eksisterende indlæggelse eller medfører andre alvorlige hændelser.

Arbejdsgruppen har arbejdet bredt med problemstillingen og er stødt på en lang række advarselssystemer med det formål at advare om og begrænse bestemte typer af fLUTH. Eksempelvis skal læger ordinere visse lægemidler på særlige receptblanketter for at begrænse misbrug. Andre lægemidler udstyres med helt særlige krav om opfølgning på mulige risici, allerede fra den dato, hvor de markedsføres – såkaldte risikoreducerende tiltag. Atter andre lægemidler har en advarselstekst i produktresumeeet, som angiver, at lægemidlet ikke bør benyttes til bestemte grupper af patienter – fx gravide. En væsentlig del af opgaven blev derfor en praktisk afgrænsning af risikolægemiddelbegrebet – en opgave, som næppe er afsluttet med denne rapport, men som vil fortsætte i det fremtidige arbejde med patientsikkerhed.

Nærværende rapport indeholder arbejdsgruppens forslag til definition af begrebet risikosituationslægemidler. Denne terminologi er valgt for tydeligt at signalere, at det ikke er lægemidlet *per se*, der udgør en risiko, men i lige så høj grad de situationer hvor under lægemidlet håndteres.

Arbejdet har resulteret i to lister med risikosituationslægemidler henholdsvis anført efter lægemiddelstof og lægemiddelgruppe. Listerne er udarbejdet i sorterbare regneark, således at de også kan grupperes under hensyn til, hvilke situationer og arbejdsgange de utilsigtede hændelser er forekommet i.

Lægemiddelstyrelsen ønsker at takke arbejdsgruppens medlemmer for indsatsen. Formand for arbejdsgruppen har været Annemarie Hellebek. Derudover har arbejdsgruppen bestået af Bente Dam, Christianna Marinakis, Dorte Glinthborg, Karin Povlsen, Linda Aagaard Thomsen, Majken Nørskov

Petersen, Malene Vestergaard, Marianne Lisby, Marie Lund Nielsen, Steffen Thirstrup, Thalia Blicher og Marie Melskens.

Det er vores håb, at dette arbejde vil være et redskab til alle, der arbejder med lægemidler i sundhedssektoren og forhåbentlig medvirkende til forbedring af patientsikkerheden.

Lægemiddelstyrelsen, juni 2011.

Resumé

Netværket ”Forebyggelse af medicineringsfejl” under Lægemiddelstyrelsen nedsatte i efteråret 2008 en arbejdsgruppe med det formål at definere begrebet ”risikolægemidler” og identificere disse lægemidler.

I processen er arbejdsgruppen nået frem til, at ordvalget ”risikolægemidler” ikke er fuldstændig dækkende for lægemidler, der kombineret med en bestemt situation, udgør en særlig risici for patientskade. Vi har i stedet valgt at bruge begrebet ”risikosituationslægemidler”.

Det har været arbejdsgruppens intention at tilvejebringe et vidensgrundlag om disse lægemidler og de pågældende situationer, der involverer særlige risici for patientsikkerheden, til alle relevante aktører i kommuner, regioner og myndigheder i Danmark.

Forslag til national definition af et risikosituationslægemiddel

Ved risikosituationslægemidler forstås lægemidler, som faktisk har ført til forebyggelige utilsigtede hændelser af alvorlig karakter, som følge af enten:

- lægemidlets farmakologiske egenskab (fx snævert terapeutisk indeks).
- fejl i medicineringsprocessen (sundhedspersoners u hensigtsmæssige håndtering af lægemidlet).
- uhensigtsmæssig brug (hos patienten).

Ved utilsigtede hændelser af alvorlig karakter forstås hændelser, der har medført indlæggelse, forlænget indlæggelse, behov for akut livreddende behandling, varige mén eller død.

Risikosituationslægemidler er ikke identiske med lægemidler tilknyttet et risikostyringsprogram, som indeholder særlige betingelser. Sidstnævnte lægemidler er i forbindelse med myndighedernes godkendelsesproces blevet vurderet til at skulle have tilknyttet specifikke risikoreducerende tiltag. Disse tiltag iværksættes på en formodning om risiko ved brug af lægemidlet, uafhængig af den situation, de håndteres i.

Forslag til liste over risikosituationslægemidler

Gennemgang af litteratur og databaser har vist, at det stort set er de samme lægemiddelgrupper, der har været involveret i utilsigtede hændelser fra 1970'erne og frem til nu.

Lægemidlerne er identificeret ved gennemgang af litteratur dækkende for hhv. primær og sekundær sektor samt gennemgang af SAC-score 3 utilsigtede hændelser fra Dansk Patientsikkerhedsdatabase (DPSD) og offentliggjorte sager fra Patientklagenævnet. Arbejdsgruppen har valgt at medtage alle lægemidler, der har medført mindst én faktisk utilsigtet hændelse af alvorlig karakter beskrevet i en spontan rapport til DPSD, i en patientklagenævns sag eller i en epidemiologisk undersøgelse.

Kildemateriale for rapporten er systematiske oversigtsartikler og deskriptive epidemiologiske studier

og oversigtsartikler for primær og sekundær sektor (publiceret frem til 2008), offentliggjorte sager fra Patientklagenævnet (frem til 2010) og alvorlige utilsigtede hændelser i Dansk Patientsikkerhedsdatabase (frem til 2010).

Som nævnt ovenfor beror evidensgrundlaget for identifikationen af risikosituationslægemidlerne blandt andet på spontane rapporter, hvor risikomanagere ansat regionalt har vurderet rapporterede hændelser i sekundær sektor mht. kausalitet og alvorlighed. Arbejdsgruppen har revurderet faktuelle SAC-score 3 hændelser fra DPSD, inden lægemidlerne er vurderet som kandidater til listen over risikosituationslægemidler.

Arbejdsprocessen med at identificere kandidater over risikosituationslægemidler har resulteret i to lister i) en liste med lægemiddelstoffer (tabel A) og ii) en liste med lægemiddelgrupper (tabel B). I de tilfælde, hvor kun særlige formuleringer af lægemiddelstoffet har vist sig at udgøre en risiko, er disse lægemiddelformer tilknyttet lægemiddelstoffet på listen (tabel A).

Tabel A. Risikosituationslægemiddelstoffer listet alfabetisk, hvis relevant er lægemiddelform nævnt.

Lægemiddelstoffer
Acetylcystein, koncentrat til infusionsvæsker ⁵
Adrenalin ^{27, 69}
Amiodaron ^{5, 27}
Digoxin ^{5, 27, 30, 49, 53, 70, 72, 75, 77, 81, 91, 93, 94}
Ferri-salte, injektionsvæske ⁶⁹
Fosfat, koncentrat til infusionsvæske ⁵
Fosphenytoin ⁵
Glucose ^{5, 68, 69}
Glycerylnitrat ⁵
Kalium, mikstur og koncentrat til infusionsvæske ^{27, 42, 69}
Lidokain ⁵⁴
Levothyroxin ⁶⁸
Methadon ^{5, 68}
Metoprolol ^{5, 30, 79}
Natriumpolystyrenulfonat ⁴²
Nifedipin ⁴²
Noradrenalin ^{5, 69}

Phenobarbital ^{27, 69}
Phytomenadion (Vitamin K ₁) ⁶⁹
Prednisolon ^{30, 73, 74}
Propofol ⁶⁹
Suxamethon ¹⁰¹
Thiopental ⁵

Identificerede lægemiddelgrupper er vist i tabel B. I parentes ud for lægemiddelgrupperne er nævnt konkrete lægemiddelstoffer og undergrupper identificeret i kasustikker eller ved litteraturgennemgang.

Tabel B. Risikosituationslægemiddelgrupper listet alfabetisk.

Lægemiddelgrupper (konkrete lægemiddelstoffer og undergrupper)

Antibiotika (amoxicillin ceftriaxon cefuroxim ciprofloxacin gentamicin, nevirapin, penicillin) ^{5, 42, 50, 53, 68, 69, 79, 82, 93, 99, 100}
Antidepressiva (SSRI) ^{96, 97, 98}
Antipsykotika (haloperidol, quetiapin, zuclopenthixol) ^{5, 42, 53, 68, 73, 86, 95, 96, 97, 102, 103, 104, 105}
Anti-trombotiske og koagulationshæmmende midler (acetylsalicylsyre ^a , clopidogrel, enoxaparin, phenprocoumon, tinzaparin og warfarin) ^{5, 27, 30, 42, 51, 52, 53, 68, 69, 72, 73, 74, 75, 77, 80, 81, 82, 83, 84, 85, 86, 87, 88, 89, 90, 91, 92}
Benzodiazepiner (midazolam, triazolam) ^{42, 53, 68, 78, 79, 80, 85, 88, 96, 97}
Cytostatika (carboplatin, daunorubicin, etoposid, 5-fluoruracil, methotrexat) ^{5, 27, 42, 68, 69}
Diuretika (furosemid, thiazid diuretika ^a) ^{5, 53, 70, 71, 72, 73, 74, 78, 81, 82, 84, 85, 86, 92, 95, 96, 97, 98}
Insulin ^{5, 27, 42, 53, 68, 69, 70, 71, 72, 73, 74, 75, 76, 77, 78, 79}
NSAID-midler ^{27, 53, 54, 72, 73, 74, 82, 91}
Stærkt virkende opioidere (morfin, oxycodon) ^{5, 27, 50, 51, 54, 68, 69, 73, 78, 80, 90}

^a Hovedsagligt relateret til dosis for ældre personer.

Risikosituationer og lægemidler

Arbejdsgruppen er nået frem til, at det ikke er muligt at se isoleret på lægemidlet som faktor, men nødvendigt at kæde det sammen med processen for den konkrete situation, hvor der er sket en utilsigtet hændelse. Væsentlige risikosituationer identificeret i materialet fremgår af regnearket, som ledsager rapporten.

Perspektiver

Det er arbejdsgruppens håb, at de udøvende dele af sundhedsvæsnet kan bruge definitionen og listen som grundlag for eget arbejde med risici i medicineringsprocessen. Listen skal i denne sammenhæng betragtes som en bruttoliste, som kan tilpasses det enkelte steds behov og fx samstemmes med stedets rekommandationsliste og medicineringsvejledninger.

Derudover stiller arbejdsgruppen forslag til en række mulige tiltag på nationalt niveau, som kan fremme såvel overvågning af påviste risici som begrænsning af nye risici:

1. **Bedre registrering af alvorlige medicineringsfejl mhp. læring**
Arbejdsgruppen opfordrer til, at der udarbejdes en fælles national klassifikation af medicineringsfejl, og at der etableres en fælles (anonymiseret) database, som rummer hændelser fra såvel Patientombuddet (DPSD og Patientklagenævnet) og Patientforsikringen. Dette vil øge muligheden for at overvåge risikosituationslægemidler og risikosituationer og vil dermed kunne medvirke til at målrette patientsikkerhedsinitiativer.
2. **Løbende identifikation af mulige risikosituationslægemidler**
Arbejdsgruppen anbefaler, at der foretages en jævnlig opdatering af den foreslåede liste gennem screening af data fra DPSD, Patientombuddet, Patientforsikringen, Lægemiddelstyrelsens pharmacovigilance (lægemiddelovervågning) og publiceret litteratur.
3. **Udbredelse af liste over risikosituationslægemidler**
Arbejdsgruppen finder, at listen over risikosituationslægemidler bør udbredes til både præ- og postgraduat undervisning af sundhedspersoner ved udarbejdelse af konkret undervisningsmateriale. Dette undervisningsmateriale foreslås integreret i farmakologi-undervisningen. Desuden opfordres til lancering af en kampagne om risikosituationslægemidler.
Arbejdsgruppen opfordrer samtidig til, at rapporten og listen oversættes til engelsk og lanceres på europæisk plan til andre lægemiddelagenturer og patientsikkerhedsorganisationer.

4. Udvalg for risikosituationslægemidler

Arbejdsgruppen anbefaler, at der nedsættes et fast forankret udvalg til at være ansvarlig for ajourføring af den forslåede liste over risikosituationslægemidler (beskrevet under punkt 2) samt udvikling af konkret informationsmateriale for at nå målgrupperne (beskrevet under punkt 3). Dette udvalg vil også kunne bidrage til at udarbejde en klassifikation for fejl og skade (beskrevet under punkt 1).

Indholdsfortegnelse

Forord.....	2
Resumé.....	4
Indholdsfortegnelse.....	9
Formål.....	10
Begrebet ”risikolægemiddel”.....	12
Overvejelser om afgrænsning af risikosituationslægemidler.....	14
Alvor.....	15
Hyppighed.....	15
Forebyggelig.....	16
Dokumentation.....	16
Uhensigtsmæssig håndtering og brug.....	17
Arbejdsgruppens metode.....	18
Afgrænsning.....	19
Fravalgte lægemidler.....	20
Udformning af liste.....	20
Kilder.....	22
Epidemiologiske studier.....	22
Databaser og andre offentliggjorte kasuistikker.....	23
Liste over risikosituationslægemidler.....	24
Risikosituationer og lægemidler.....	26
Diskussion.....	28
Forslag.....	29
Definitionsliste.....	31
Referencer.....	34
Bilag 1 Lægemidler med risikostyringsprogrammer med særlige betingelser (20. september 2010)....	40
Bilag 2 Alvor af lægemiddelrelaterede utilsigtede hændelser.....	42
Bilag 3 Gennemgang af litteratur.....	45
Bilag 4 Bruttoliste over risikosituationslægemidler.....	49
Bilag 5 Begrebsafklaring ”utilsigtet hændelse” inden for lægemiddelområdet.....	50
Forkortelsesliste.....	52

Formål

Lægemiddelrelaterede utilsigtede hændelser (LUTH) er den hyppigst registrerede type af utilsigtede hændelser i Danmark. Der blev i 2010 registreret 10.188 rapporter om medicineringsfejl i Dansk Patientsikkerhedsdatabase (DPSD) (hvilket udgjorde 30 % af samtlige 34.418 rapporterede utilsigtede hændelser), heraf 35 faktuelle rapporter med SAC-score 3¹. Det høje antal rapporteringer medfører et naturligt behov for prioritering af en forebyggende indsats herunder om bestemte lægemidler håndteret i en særlig situation indebærer særlige risici mht. patientsikkerhed.

Det er samtidig et betydeligt ønske blandt sundhedspersoner, undervisere, udbydere af lægemiddelinformation, myndigheder og private aktører på medicinområdet om, at der foretages en indsats for at forebygge medicineringsfejl, og at denne indsats tager udgangspunkt i de lægemidler med størst risici for patienten. Senest har den amerikanske organisation Institute of Health Improvement anbefalet, at sygehuse identificerer og arbejder med en indsats over for risikolægemidler (high alert medications) for at øge patientsikkerheden på hospitalerne².

Denne rapport har til formål at tilvejebringe et vidensgrundlag om lægemidler, der involverer særlige risici for patientsikkerheden til alle relevante aktører i kommuner, regioner og myndigheder. Formålet med rapporten er at præsentere forslag til en national definition for ”risikosituationslægemidler” og udarbejde forslag til en liste over risikosituationslægemidler. Der findes på nuværende tidspunkt ikke et tilsvarende arbejde på europæisk plan. Derfor forventes rapporten tillige at kunne bruges til at fremme viden om risikosituationslægemidler i EU.

Målgruppen for arbejdet er:

- 1 Sundhedspersoner inden for den primære og sekundære sektor:
 - o læger ved ordination og monitorering af risikosituationslægemidler
 - o apoteksfarmaceuter, farmakonome, sygeplejersker, social- og sundhedsassistenter samt social- og sundhedshjælpere ved dispensering og administration af risikosituationslægemidler
 - o kliniske farmakologer, kliniske farmaceuter og andre som arbejder med at udbrede kendskabet til og begrænse forekomsten af LUTH af alvorlig karakter
- 2 Centrale aktører på området:
 - o myndigheder som Lægemiddelstyrelsen og Sundhedsstyrelsen
 - o regioner
 - o kommuner
- 3 Leverandører:
 - o udbydere af medicininformation
 - o distributører af lægemidler
 - o Lægemiddelindustrien.

Rapportens kildedata vil være dokumenterede lægemiddelrelaterede utilsigtede hændelser.

Det er vigtigt at tydeliggøre grænsefladen mellem risikosituationslægemidler og de eksisterende lægemidler med risikostyringsprogram. Lægemidler tilknyttet et risikostyringsprogram med særlige

betingelser (bilag 1) udvælges under myndighedernes godkendelsesproces pga. en formodning om risiko ved brug af lægemidlet. Indehaveren af markedsføringstilladelsen skal have ekstra opmærksomhed på dette lægemiddel mht. eksempelvis bivirkninger og interaktioner. Risikosituationslægemidler, som denne rapport omhandler, bliver identificeret *efter* markedsføring af lægemidlet. Det sker på baggrund af uhensigtsmæssig håndtering eller brug af lægemidlet, som har medført en eller flere faktuelle utilsigtede hændelser (kasuistik og epidemiologiske studier) med en alvorlig klinisk konsekvens.

Arbejdsgruppen

Arbejdsgruppen ”Risikolægemidler” er nedsat i september 2008 under ”Netværk for Forebyggelse af Medicineringsfejl”, som hører under Lægemiddelstyrelsen. Medlemmerne af arbejdsgruppen repræsenterer forskellige faglige organisationer, forskningsinstitutioner samt myndigheder og besidder klinisk-farmakologisk viden om lægemidler og/eller praktisk erfaring med medicinering. Arbejdsgruppen har repræsentanter både fra primær og sekundær sektor (tabel 1).

Arbejdsgruppen har arbejdet med følgende kommissorium:

- 1 Tage udgangspunkt i gældende litteratur og erfaringer fra nuværende/eksisterende initiativer om risikolægemidler
- 2 Udarbejde et forslag til en national definition for risikolægemidler
- 3 Udarbejde et forslag til en national liste over risikolægemidler
- 4 Udbrede kendskabet til det udarbejdede materiale.

Sammenlagt er der afholdt syv møder i arbejdsgruppen. Møderne har omhandlet definering af begrebet risikolægemidler, indsamling og organisering af data, valg af udvælgelseskriterier for risikolægemidler samt udformning af to lister over risikosituationslægemidler – én liste med lægemiddelstoffer og én liste med lægemiddelgrupper.

Den udarbejdede definition for og liste over risikosituationslægemidler er fremlagt for netværket for ”Forebyggelse af medicineringsfejl”. Det endelige resultat præsenteres i form af denne rapport.

Tabel 1 Oversigt over arbejdsgruppens medlemmer

Medlemmer af arbejdsgruppen:	Udpeget deltager for:
Annemarie Hellebek (formand)	Den almindelige danske lægeforening (DADL)
Bente Dam	Amgros
Christianna Marinakis	Dansk Lægemedelinformation (DLI)
Dorte Glintborg	Institut for Rationel Farmakoterapi (IRF)
Karin Povlsen	Lægemedelstyrelsen Tidl. Sundhedsstyrelsen (SST)
Linda Aagaard Thomsen	Apotekernes Uddannelsescenter, Pharmakon, repræsentant for Danmarks Apotekerforening
Majken Nørskov Petersen (udtrådt undervejs)	Region Hovedstadens Apotek, repræsentant for Dansk Selskab for Sygehusapoteker
Malene Vestergaard	Dansk Selskab for Patientsikkerhed
Marianne Lisby	Dansk Sygeplejeråd
Marie Lund Nielsen (udtrådt undervejs)	Region Syddanmark, repræsentant for Danske Regioner
Marie Melskens	Lægemedelstyrelsen
Steffen Thirstrup	Lægemedelstyrelsen Tidl. Institut for Rationel Farmakoterapi (IRF)
Thalia Blicher	Tidl. Institut for Rationel Farmakoterapi (IRF)

Begrebet ”risikolægemiddel”

Arbejdsgruppen har undersøgt, hvilket ordvalg internationale og nationale organisationer anvender med dertilhørende definitioner for begrebet ”risikolægemidler”. I processen med udarbejdelse af en dansk definition har arbejdsgruppen flere gange diskuteret det optimale ordvalg på dansk.

- Internationalt benyttes betegnelserne ”high alert medication” og ”high risk medication” for begrebet ”risikolægemidler” (se afsnittet ”Overvejelser om afgrænsning af risikosituationslægemidler”).
- En rapport om medicineringsfejl udgivet af Europarådet i 2006³ med forfattere fra flere europæiske lande benytter begge termer ”high risk medication” og ”high alert medication”, men der er ikke konsistens i brugen af begreberne i rapporten.
- Den engelske patientsikkerhedsstyrelse National Patient Safety Agency (NPSA) bruger ingen af begreberne i sin seneste opgørelse over medicineringsfejl. NPSA har i stedet en liste over de hyppigste lægemidler associeret med alvorlig skade, på engelsk ”medicines most frequently associated with the most severe harm”⁴.

- I Danmark udgav Sundhedsstyrelsen i 2007 temarapporten ”Risikomedicin”⁵. Rapporten anfører, at der ikke findes en entydig definition for risikolægemidler. Rapporten er en analyse over LUTH i DPSD rapporterede som ”SAC-score 3 UTH” svarende til, at de faktisk eller potentielt havde alvorlige følger for patienten.
- Den amerikanske farmakopé United States Pharmacopeia (USP) drev frem til 2008 et rapporteringssystem for fLUTH. USP nævnte i visse rapporter, at ”high risk medication” var lægemidler, hvor alvorlig skade optrådte i mere end 6 % af indrapporteringerne⁶. Denne afgrænsning er ikke genfundet andre steder, og arbejdsgruppen har ikke fundet denne frekvens brugbar til definitionen, fordi man i dag ved, at antallet af rapporterede hændelser varierer betydeligt.
- Organisationen Institute for Safe Medication Practices (ISMP) driver det største amerikanske rapporteringssystem for fLUTH. ISMP benytter bevidst begrebet ”high alert medication” i stedet for ”high risk medication”. Argumentet er, at begrebet ”risiko” normalt involverer, at man kan beregne en konkret hyppighed. Eksempelvis kan hyppighed udtrykkes som antal LUTH i forhold til samlet antal UTH eller i forhold til forbruget af det pågældende lægemiddel i den pågældende sundhedssektor.

Blandt de internationale begreber har kun USP forsøgt sig med at benytte en nævner i definitionen for et risikolægemiddel. Arbejdsgruppen ville gerne relatere risikolægemiddelbegrebet til hyppighed af LUTH i forhold til antal brugere, og den længde de er i behandling i (personår) eller i forhold til det samlede antal UTH. Lægemiddelstyrelsen har adgang til forbruget og antal brugere af receptpligtige lægemidler i primærsektoren. For sekundærsektoren har man adgang til forbruget af lægemidler, men ikke antal brugere i personår. På nuværende tidspunkt er det derfor ikke muligt at angive konkrete hyppigheder af fLUTH i forhold til antal brugere i personår. Det kan heller ikke lade sig gøre at relatere forekomsten af alvorlige fLUTH til det samlede antal fLUTH, da dette antal vil variere i forhold til rapporteringshyppigheden hos sundhedspersoner. Arbejdsgruppen ser et betydeligt udviklingsområde inden for metoder til vurdering af hyppighed af alvorlige fLUTH.

De internationale definitioner på risikolægemiddel (high alert medication) tager i ordvalget klart udgangspunkt i lægemidlet.

Arbejdsgruppen har efter drøftelser fundet, at man i ordvalget for begrebet bør udvide fokus fra alene at italesætte risici ved lægemidlet til også at italesætte de situationer, som rummer risici for fejl. Arbejdsgruppen har derfor valgt at introducere begrebet ”risikosituationslægemidler”.

Arbejdsgruppen finder i den sammenhæng, at fLUTH kan forekomme, når mindst én af følgende faktorer giver udfordringer:

- Patient
- Lægemiddel
- Håndtering.

Ved udfordringer omkring *patienten* menes fx at dosering af et lægemiddel vil være forskellig for børn,

ældre, gravide, personer med lever- og nyresvigt o.a., og at patientens ”compliance” har betydning.

Ved udfordringer omkring *lægemidlet* menes fx at visse lægemidler kan have et snævert terapeutisk indeks, udvise teratogen effekt, have særligt misbrugspotentiale o.a. Forhold omkring risici ved selve lægemidlet vurderes ved godkendelsesprocessen i forbindelse med, at producenten udarbejder et risikostyringsprogram for lægemidlet. I tilfælde af alvorlige risikofaktorer får lægemidlets risikostyringsprogram tilknyttet særlige betingelser. Lægemidler med særligt misbrugspotentiale overvåges gennem brug af paragraf 4 i receptbekendtgørelsen⁷.

Ved udfordringer omkring *håndteringen* menes fx anderledes doseringshyppighed, behov for særlige udregninger eller behov for optrappings- og nedtrappingstabeller.

Arbejdsgruppen har ved udarbejdelse af rapporten i særlig grad lagt vægt på samspillet mellem disse tre faktorer. Ved udfordringer omkring samspillet af patient, lægemidlet og håndteringen menes fx beregningsfejl ved dosering til børn, forveksling af mg og antal tabletter eller dosering af insulin eller heparin efter kliniske data.

Overvejelser om afgrænsning af risikosituationslægemidler

Arbejdsgruppen har dels diskuteret de forskellige udenlandske definitioner og dels diskuteret definitionen ”risikosituationslægemiddel” i relation til begreberne alvor, hyppighed, dokumentation og uhensigtsmæssig håndtering og brug.

ISMP har defineret ”high alert medications” med tæt relation til lægemidler med snævert terapeutisk indeks (tabel 2). Denne liste er baseret på rapporter om utilsigtede hændelser i litteraturen, input fra praktiserende læger og ekspertudtalelser⁸.

Tabel 2. Udenlandske definitioner af ”high alert medications”

Kilde	Definition
ISMP	“High-alert medications are drugs that bear a heightened risk of causing significant patient harm when they are used in error. Although mistakes may or may not be more common with these drugs, the consequences of an error with these medications are clearly more devastating to patients.” ^{8, 9, 10} .
JCAHO	“High-alert medications are those medications involved in a high percentage of errors and/ or sentinel events as well as medications that carry a higher risk for abuse or other adverse outcomes” ¹¹ .

Den amerikanske akkrediteringsorganisation The Joint Commission on Accreditation of Healthcare Organizations (JCAHO) har offentliggjort en definition på ”high alert medication”, som tager udgangspunkt i risiko for skade og i rapporterede utilsigtede hændelser¹¹.

JCAHO nævner følgende kriterier for risikolægemidler:

- Lægemidler med et snævert terapeutisk indeks
- Euforiserende stoffer
- Ej godkendt eller nyligt godkendt lægemiddel fra Food and Drug Administration, USA
- Psykofarmaka
- Look-alike/sound-alike lægemidler.

Arbejdsgruppen finder, at ISMPs definition er for snæver, og at der ikke er fuld overensstemmelse mellem definition og liste, der foreligger på ISMPs hjemmeside. Dette begrundes i, at ISMPs liste også indeholder lægemidler, som ikke har snævert terapeutisk indeks.

Arbejdsgruppen finder, at JCAHOs definition er meget bred, og de forskellige kriterier fremtræder ikke udtømmende.

Arbejdsgruppen har herefter valgt, at en dansk definition bør tage udgangspunkt i både alvor, hyppighed, dokumentation samt uhensigtsmæssig medicinbehandling ved sundhedspersoner og manglende compliance af patienten.

Alvor

For at kandidere som risikosituationslægemiddel finder arbejdsgruppen, at et lægemiddel skal have været hovedårsag til alvorlig skade på patienten pga. uhensigtsmæssig håndtering. Arbejdsgruppen har i vurderingen af alvor overvejet de forskellige typer af klassifikation af alvor af LUTH (bilag 2). Der er fundet frem til, at kun lægemidler, som har medført indlæggelse, forlænget indlæggelse, behov for akut livreddende behandling, varige mén og død, skal indgå i listen over risikosituationslægemidler. Denne fortolkning af alvor kan rumme de eksisterende kriterier set i de epidemiologiske undersøgelser og i DPSDs SAC-scoring. Afgrænsningen er samtidig i overensstemmelse med ISMPs og JCAHOs definitioner for risikolægemidler.

Hyppighed

Arbejdsgruppen har diskuteret, hvorvidt hyppighed af utilsigtede hændelser kunne indgå som en del af definitionen. Estimering af hyppigheden kompliceres af, at kandidater har måttet søges i både epidemiologiske undersøgelser og spontane rapporteringer (kasuistikker). Spontane rapporteringer er forbundet med stor underrapportering, og antallet af rapporteringer kan derfor ikke tages som udtryk for hændelsens hyppighed. Omvendt kan en eller anden form for hyppighed som regel estimeres fra de epidemiologiske undersøgelser, men kun få artikler sætter antallet af hændelser i forhold til forbruget af det aktuelle lægemiddel.

Arbejdsgruppen har på baggrund af usikkerhed i data om hyppighed valgt at medtage alle lægemidler, der har medført mindst én fLUTH. For de epidemiologiske undersøgelser har arbejdsgruppen foretaget en konkret vurdering af alle kandidater og fravalgt lægemidler, hvor dokumentationen var uklar, se afsnittet "Fravalgte lægemidler". Arbejdsgruppen har samtidig i en regnearksversion af listen over risikosituationslægemidler valgt at bemærke, hvis der har været flere lignende hændelser og hvilken

kildetype viden om lægemidlet stammer fra (kasuistik eller epidemiologisk studie).

Forebyggelig

I arbejdet med patientsikkerhed skelner man mellem forebyggelige utilsigtede hændelser (kan undgås fremover ved at drage læring af hændelsen) og ikke-forebyggelige (kan ikke undgås, i hvert fald ikke inden for rammerne af rationel farmakoterapi). Arbejdsgruppen har indført forebyggelig i definitionen for at pointere, at definitionen for risikosituationslægemidler ikke omfatter lægemidler med potentiale for alvorlige uforudsigelige bivirkninger, som fx allergi første gang en patient får penicillinallergi. Såfremt en sådan hændelse skal forebygges, ville konsekvensen være at fjerne samtlige penicillinpræparater fra markedet, hvilket er udenfor rimelighedens grænser. Hændelser som denne, hvor årsagen er sjældne bivirkninger, som er uforudsigelige hos den enkelte patient, er således ikke omfattet af definitionen. Havde patienten derimod tidligere haft en alvorlig allergisk reaktion på penicillin, er sagen en anden, idet det i så fald vil være muligt at forebygge en ny utilsigtet hændelse ved at give patienten et andet antibiotikum. En sådan hændelse falder derfor ind under definitionen. Et andet eksempel kunne være den meget sjældne, men alvorlige bivirkning Steven Johnson Syndrom, som kan opstå ved selv kortvarig behandling med ibuprofen (uforudsigelig hos den enkelte patient og dermed ikke-forebyggelig). Derimod vil et blødende mavesår hos en patient, som tidligere har haft mavesår, kunne være forebygget ved, at patienten fik mavesårsmedicin sammen med ibuprofen, eller patienten fik paracetamol i stedet.

Dokumentation

Et lægemiddel, som optages på listen, skal faktisk og dokumenteret have medført en eller flere alvorlige fLUTH. Dette krav adskiller sig fra ISMPs og JCAHOs definition, hvor der ikke stilles konkrete krav til dokumentation. Arbejdsgruppen har fundet det afgørende for danske sundhedspersoners accept af såvel begrebet ”risikosituationslægemiddel” som selve listen, at der foreligger en høj grad af dokumentation i tilvalg og fravalg af kandidater til listen.

Arbejdsgruppen har valgt, at inklusionskravet vedrørende dokumentation er enten:

- Mindst én rapport i DPSD (SAC-score 3) eller Patientklagenævnet eller mindst én publiceret kasuistik i et videnskabeligt tidsskrift.
- Mindst én inklusion i et epidemiologisk studie publiceret i et videnskabeligt tidsskrift, hvoraf det fremgår, hvilket lægemiddel var involveret, hvad var alvorligheden, og at hændelsen blev vurderet som forebyggelig.
- Mindst én inklusion i videnskabelige artikler (systematiske reviews, deskriptive epidemiologiske undersøgelser og andre typer undersøgelser), hvor der er påvist alvorlig skade hos patienter, som kunne være forebygget, pga. lægemidlets farmakologiske egenskaber for eksempel snævert terapeutisk index eller pga. brug hos særlig sårbar patientgruppe.

Regionale risikomanagere vurderer UTHs alvorlighedsgrad og scorer den enkelte hændelse i DPSD. Arbejdsgruppen er opmærksom på, at scoring af medicineringsfejl i DPSD af regionale risikomanagere ikke foretages ens - selv for rutinerede risikomanagere kan scoring af hændelser mht. faktisk alvor i

SAC-score systemet være forskellig. Dette betyder, at arbejdsgruppen har revurderet faktuelle SAC-score 3 hændelser fra DPSD, inden lægemidlerne er vurderet som kandidater til listen over risikosituationslægemidler. Samme problem antages at gælde for det kommende alvors klassifikationssystem i DPSD (bilag 2).

Derudover er arbejdsgruppen opmærksom på, at offentliggjorte data fra Patientklagenævnet ikke giver mulighed for automatisk fremsøgning af LUTH, og der kan derfor være fLUTH, som arbejdsgruppen ikke har fundet.

Kildemateriale for rapporten beror på systematiske oversigtsartikler og deskriptive epidemiologiske studier for primær og sekundær sektor (publiceret frem til 2008), offentliggjorte sager fra Patientklagenævnet (frem til 2010) og alvorlige utilsigtede hændelser i Dansk Patientsikkerhedsdatabase (frem til 2010).

Uhensigtsmæssig håndtering og brug

Arbejdsgruppen har valgt, at definitionen både skal dække uhensigtsmæssig medicinhåndtering ved sundhedspersoner og uhensigtsmæssig brug hos patienten. Dette skal ses i sammenhæng med, at Danmark har højt fokus på compliance og på de patientsikkerhedsmæssige risici, som manglende compliance medfører.

Forslag til definition

Arbejdsgruppen foreslår følgende definition:

Ved risikosituationslægemidler forstås lægemidler, som faktisk har ført til forebyggelige utilsigtede hændelser af alvorlig karakter, som følge af enten:

- lægemidlets farmakologiske egenskab (fx snævert terapeutisk index)
- fejl i medicineringsprocessen (sundhedspersoners uhensigtsmæssige håndtering af lægemidlet)
- uhensigtsmæssig brug (hos patienten).

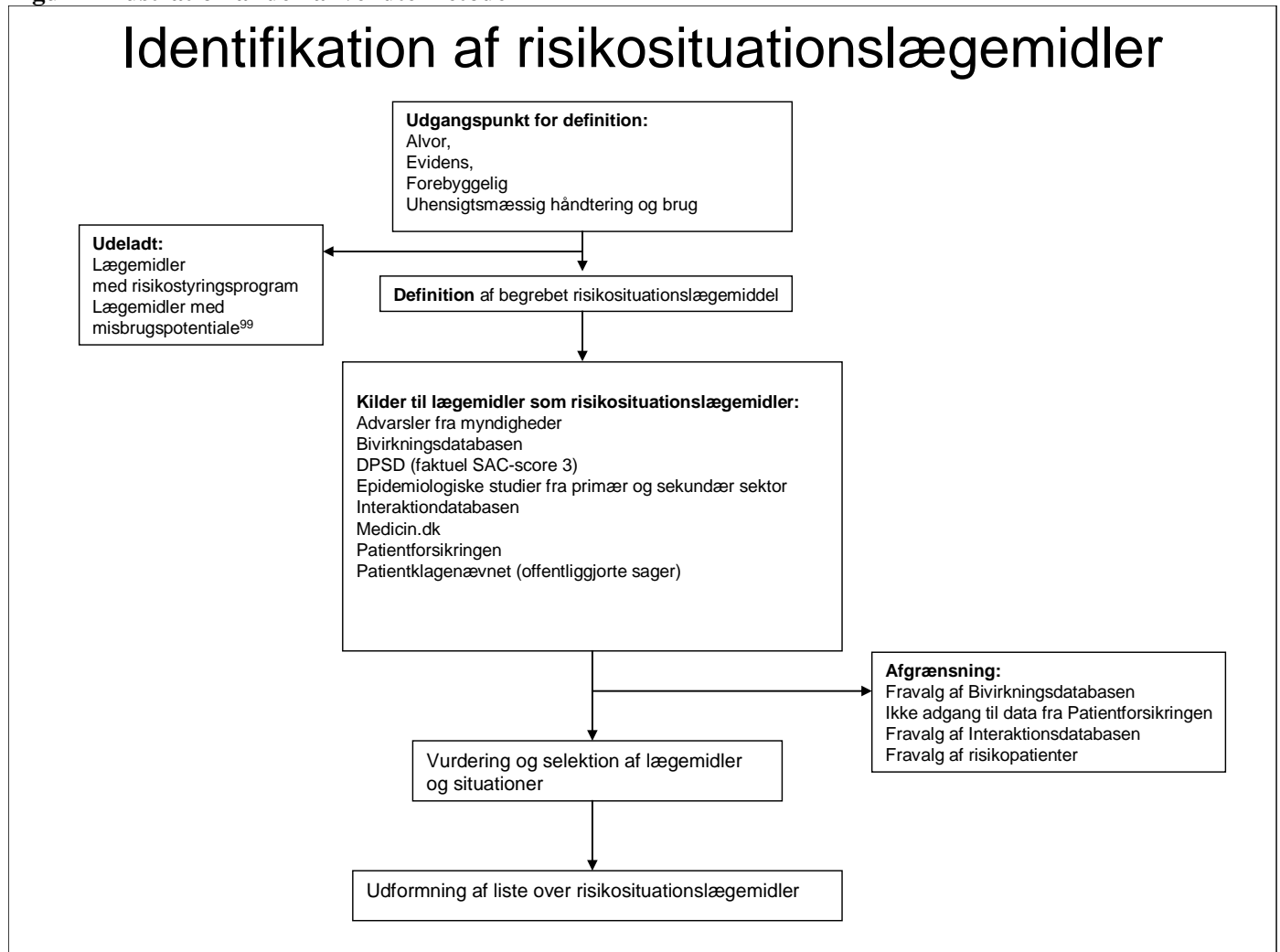
Ved alvorlige utilsigtede hændelser forstås hændelser, der fører til indlæggelse, forlænget indlæggelse, behov for akut livreddende behandling, varige mén eller død.

De tre kriterier i definitionen vægtes ligeværdigt.

Arbejdsgruppens metode

Den anvendte metode, som arbejdsgruppen har benyttet sig af til at identificere lægemidler til listen over risikosituationslægemidler, fremgår af figur 1.

Figur 1 Illustration af den anvendte metode



Afgrænsning

Arbejdsgruppen har valgt at afgrænse metoden, således at følgende oplysninger ikke er medtaget som kildemateriale til udtræk af mulige lægemidler til arbejdsgruppens liste over risikosituationslægemidler:

- 1 Bivirkningsdatabasen
- 2 Patientforsikringsdata
- 3 Lægemidler tilknyttet risikostyringsprogram med særlige betingelser
- 4 Risikopatienter og kontraindikationer
- 5 Interaktionsdatabasen
- 6 Tilsigtet hændelse.

Bivirkningsdatabasen¹² har ikke været anvendt, da den er baseret på oplysninger opstået ved *hensigtsmæssig brug* af lægemidlet indenfor det anbefalede doseringsinterval. Dette er i modsætning til definitionen for risikosituationslægemidler, som omhandler *uhensigtsmæssig brug* af lægemidlet. Oplysningerne i Bivirkningsdatabasen kan ikke anvendes til at give et indtryk af, hvor potentielt farlige lægemidlerne er ved uhensigtsmæssig brug, men beskriver typer af bivirkninger, som patienten kan få. Der foretages en kausalitetsvurdering af alvorlige bivirkninger.

Patientforsikringsdata¹³ har ikke været anvendt, idet der kun offentliggøres eksempler på afgørelser for at give udtryk for gældende praksis på området.

Producenten af lægemidlet foretager en vurdering ved godkendelse af nye lægemidler eller opdatering af produktinformationen af eksisterende lægemidler af, om der er mulighed for medicineringsfejl med lægemidlet fx navngivning, udseende og mærkning. Vurderingen fremgår af lægemidlets risikostyringsprogram (EU-RMP)^{14 15}. Hvis der er behov for risikoreducerende tiltag, hvilket fx vil gælde for lægemidler med kendt fosterskadende effekt som thalidomid, fremgår planen med disse tiltag af EU-RMP. Risikoreducerende tiltag kan være særlig skriftlig patientinformation, begrænset pakningsstørrelse, vejledning til fagpersoner.¹⁴ Alle EU-RMP skal godkendes af myndighederne, og EU-RMP med risikoreducerende tiltag offentliggøres (bilag 1).

Arbejdsgruppen har valgt ikke at medtage disse lægemidler, da de ikke er omfattet af definitionen for risikosituationslægemidler. Producenten vurderer, at der er en mulig risiko ved håndtering af lægemidlet for at forårsage en utilsigtet hændelse. Arbejdsgruppen har sammenlignet listen over EU-RMP med risikoreducerende tiltag (bilag 1) og listen over risikosituationslægemidler. Det er samme lægemiddelgrupper, der fremgår af begge lister, men på lægemiddelstofniveau ses ingen gengangere.

Visse lægemidler er kun forbundet med en risiko hos særlige patientgrupper. Eksempelvis kan børn, gravide, ældre, demente eller patienter med nedsat nyrefunktion være risikopatienter. Oplysningerne om risikopatienter bygger oftest på empiriske resultater fra udviklingen af lægemidlerne, fx fra undersøgelser af lægemidternes farmakokinetik. Viden om risikopatienter vil fremgå af Lægemiddelstyrelsens produktresumé, hvori kontraindikation ved at anvende lægemidler hos særlige patientgrupper eller anvendelse på anden måde frarådes.

Arbejdsgruppen har ikke medtaget lægemidler, hvor risikoen alene består i ”ordination af forkert

lægemiddel til kendt risikopatient" beskrevet i produktresumeeet, og hvor der ikke er kendte alvorlige flLUTH. Derimod har arbejdsgruppen valgt at medtage lægemidler, hvor der er dokumentation for eksempelvis at manglende dosisjustering til en særlig patientgruppe har medført alvorlige LUTH, der kunne ave været undgået.

Data fra Interaktionsdatabasen¹⁶ medtages ikke, idet arbejdsgruppen ikke har fundet det muligt at kategorisere interaktionerne mht. alvorlig skade på patienten. Interaktionsdatabasen er udviklet på basis af videnskabelige artikler om observerede interaktioner – teoretiske interaktioner medtages ikke. Interaktionsdatabasen kategoriserer interaktioner mellem to lægemiddelstoffer i tre niveauer på basis af oplysninger i artiklerne, hvor den alvorligste type benævnes "kombinationen bør undgås". Der er per september 2010 fundet 106 "kombinationen bør undgås"-interaktioner. Kriteriet for benævnelsen "kombinationen bør undgås" er blandt andet, at klinisk betydning er udtalt dvs. udtalt klinisk/ fysiologisk effekt med enten betydende ændret terapeutisk respons (kvantitativt og/eller kvalitativt) eller hyppig optræden af alvorlige bivirkninger, specielt hvis det ikke er muligt sikkert at dosere sig ud af interaktionen (fx pga. stor individuel variation), eller der er ringe dokumenteret effekt af et eller begge stoffer, fx naturlægemidler (fx interaktion mellem tranebær og warfarin). Hvis der er ligeværdige alternativer til et eller begge stoffer, kategoriseres interaktionen også som "kombinationen bør undgås". Der er dermed ingen klar relation mellem alvoren af eventuel skade og benævnelsen "kombinationen bør undgås".

Fravalgte lægemidler

I gennemgangen af de utilsigtede hændelser blev enkelte lægemidler fravalgt til listen over risikosituationslægemidler. Årsagerne til fravalg var:

- 1 Ingen markedsføringstilladelse i Danmark (colchicin).
- 2 Utilstrækkelig beskrivelse af utilsigtet hændelse. Lægemidlet var involveret i en hændelse (DPSD SAC-score 3 hændelse og deskriptiv epidemiologisk undersøgelse), men arbejdsgruppen vurderede at hændelsesbeskrivelsen ikke var tilstrækkelig detaljeret til at vurdere det givne forløb mht. skade og/eller forebyggelighed (lithium, paracetamol, ACE hæmmere og angiotensin II antagonist)
- 3 Interaktion. Lægemidlet var involveret i en hændelse (DPSD SAC-score 3 hændelse og deskriptivt epidemiologisk studie), som arbejdsgruppen vurderede til ikke at medtages på listen, da hændelsesbeskrivelsen berettede om interaktion (metformin og røntgenkontrastmidlet jod).

Udformning af liste

Med udgangspunkt i definitionen blev lægemiddelstoffer eller lægemiddelgrupper identificeret, hvor fejl har ført til en helbredsmæssig konsekvens dvs. indlæggelse, forlænget indlæggelse, varige mén og død. Identifikationen skete ved gennemgang af litteraturen og sager fra DPSD og Patientklagenævnet. Arbejdsgruppen har foretaget en vurdering af kilderne og lagt vægt på, at de lægemidler, som er identificeret, udgør en dokumenteret og klinisk betydende risiko. Lægemidlerne blev beskrevet med de i tabel 3 anførte variable.

Tabel 3. Beskrivelse af variable for opsætning af dansk liste over risikosituationslægemidler

Variable	Beskrivelse af variable og tilhørende kategorier for inddeling af liste over risikosituationslægemidler
Aktivt lægemiddelstof:	Generisk navn
Sektor:	Primær (1) eller sekundær sektor (2). Plejehjem angives i parentes efter primær sektor.
ATC-kode:	Angivelse af så detaljeret ATC-kode som muligt for det pågældende aktive lægemiddelstof eller lægemiddelgruppe.
Medicineringsprocestrin:	Dokumentation for, på hvilket trin i medicineringsprocestrin fejlen er opstået (ordination, dispensering, administration, monitorering compliance).
Fejltype:	Hvilken type af fejl er foregået (forøget risiko for utilsigtet hændelse grundet lægemidlets farmakologi, fejl i medicineringsproces eller fejl hos patient). Hvis muligt angives desuden om dette har medført risiko for fejl dosering eller indgift af forkert lægemiddel.
Fejlbeskrivelse:	Beskrivelse af fejlen, som har ført til hændelsen.
Klinisk konsekvens:	Beskrivelse af, hvilken fysiologisk skade den utilsigtede hændelse medførte for patienten.
Faktuel konsekvens:	Beskrivelse af, hvad hændelsen har medført for patientens helbredstilstand (indlæggelse, forlænget indlæggelse, nødvendig livreddende behandling, varige mén eller død).
Dokumentation:	Type af kilde (kasuistik eller epidemiologisk studie).
Kilde:	Reference til oplysningerne.

Kilder

Epidemiologiske studier

Der blev foretaget en gennemgang af systematiske oversigtsartikler og deskriptive epidemiologiske studier for hhv. primær (almen praksis og plejehjem) og sekundær sektor. Disse studier er gennemgået i bilag 3. Studierne udviser store forskelle mht. opgørelsesmetoder og er derfor vanskelige at sammenligne.

I almen praksis fandtes en forekomst af alvorlige fLUTH svarende til, hvis 1000 patienter behandles i almen praksis i et år, ville der opstå 67 fLUTH. På plejehjem fandt man tilsvarende, at hvis 1000 beboere er på plejehjem i et år, opstår der 83 fLUTH (bilag 3).

De lægemiddelgrupper, der havde højest forekomst af alvorlige indlæggelseskrævende fLUTH i almen praksis var:

- Kardiovaskulære lægemidler (47 % af indlæggelser med fLUTH)
- CNS-virkende lægemidler (15 % af indlæggelser med fLUTH)
- Respiratorisk-virkende lægemidler (12 % af indlæggelser med fLUTH)
- Analgetika (12 % af indlæggelser med fLUTH)
- Antibiotika (10 % af indlæggelser med fLUTH)
- Hypoglykæmiske lægemidler (sulfonylurinstoffer og insulin) (8 % af indlæggelser med fLUTH)

Bortset fra orale kontrceptiva og førstegenerations antihistaminer, som kun er rapporteret i studier fra 1970'erne, har de samme lægemiddelgrupper i almen praksis været involveret i utilsigtede hændelser set over tid.

Der blev i 9 studier fra sekundærsektoren fundet forekomster af letale LUTH fra 0.009 - 0.6 % af indlæggelser, patienter eller lægemiddelordinationer.

Hovedparten af dødsfaldene i sekundærsektoren kunne relateres til følgende lægemiddel/-grupper:

- Antikoagulantia (warfarin, hepariner)
- Opioider
- Antidiabetika (insulin og peroral antidiabetika)
- Antibiotika
- Digoxin.

Disse lægemiddelgrupper er i overensstemmelse med andre opgørelser fra nationale rapporteringssystemer i England og Danmark (bilag 3).

Databaser og andre offentliggjorte kasuistikker

Danske undersøgelser inden for medicineringsfejl¹⁷ har typisk taget udgangspunkt i at beskrive forekomsten af fejl i hele medicineringsprocessen¹⁸, specifikke dele af medicineringsprocessen fx dispensering^{19, 20} eller sektorskifte^{21, 22, 23} eller en specifik problemstilling fx forvekslinger²⁴, eller anvendelse af medicinafstemning²⁵. Undersøgelserne beskriver kun i begrænset omfang de involverede lægemidler. En systematisk gennemgang af 811 ordinationsfejl i Danmark fra 2008 beskriver, at de 18 mest alvorlige fejl kan relateres til få lægemidler, hvoraf insulin, warfarin, morfin og anæstetika hver involverer flere end én fLUTH²⁶.

Sundhedsstyrelsens DPSD database over UTH kategoriserer rapporterne, og det har været muligt at fremsøge alle UTH, der skyldtes medicineringsfejl og som scorede faktisk SAC-score 3 med henblik på en drøftelse i arbejdsgruppen. Sundhedsstyrelsen har tidligere i sin temarapport ”Risikomedicin” fra 2007⁵ beskrevet 26 faktuelle UTH med SAC-score 3. Disse inkluderer LUTH med følgende grupper: antibiotika, antikoagulantia, antihypertensiva, analgetika, antidiabetika og cytostatika⁵. Hver af lægemiddelgrupperne har 2-4 rapporterede alvorlige LUTH. I England er der udarbejdet en lignende opgørelse med de hyppigst involverede lægemiddelgrupper i alvorlige LUTH i 2007 (opdateret i 2009)⁴. Denne opgørelse lister de samme lægemiddelgrupper som den danske temarapport, men der er adderet lægemiddelgrupperne anæstetika, opioider og kardiovaskulære lægemidler⁴.

Arbejdsgruppen har yderligere søgt systematisk i Patientklagenævnets database i 2009 og offentliggjorte sager om alvorlige fLUTH fra dette år inkluderer insulin, kalium, digoxin, adrenalin, methotrexat, NSAID præparater, morfin, phenobarbital og warfarin²⁷.

Pro.medicin.dk (Infomatum A/S) har udarbejdet patientsikkerhedsinformation på specifikke lægemidler, som skal fungere som støtte i forbindelse med ordinationer og udlevering af medicin. Valg af lægemidler, som får en patientsikkerhedsinformation, foregår overvejende på baggrund af viden fra DPSD og Patientklagenævn. I 2010 har 14 indholdsstoffer/lægemiddelgrupper fordelt på 136 præparater fået tildelt en patientsikkerhedstekst²⁸.

Region Midtjylland har i folderen ”Hensigtsmæssig polyfarmaci – en værktøjskasse” offentliggjort en top 10 over lægemidler, som fører til indlæggelse²⁹. Denne liste inkluderer NSAID, diuretika, warfarin/acetylsalicylsyre, ACE-hæmmere, antidepressiva, beta-blokkere opioider, digoxin, prednisolon og clopidogrel. Oplysningerne, der danner baggrund for valg af netop disse lægemidler, kommer fra en artikel i British Medical Journal 2004³⁰.

Ovenstående oplysninger er medtaget i udarbejdelsen af den foreslåede liste over risikosituationslægemidler.

Liste over risikosituationslægemedler

Processen med at identificere kandidater over risikosituationslægemedler har resulteret i to lister med risikosituationslægemedler; en liste indeholder lægemiddelstoffer (tabel 5) og en anden indeholder lægemiddelgrupper (tabel 6). Det har ikke i alle tilfælde været muligt ud fra systematiske oversigtsartikler at ekstrahere konkrete lægemiddelstoffer, derfor er det valgt at medtage de identificerede lægemiddelgrupper. Tabel 5 og 6 er udformet i alfabetisk rækkefølge.

Arbejdsgruppens egentlige produkt – bruttolisten med risikosituationslægemedlerne foreligger i bilag 4 i form af et regneark. Det er arbejdsgruppens forventning, at brugere af listen selv justerer den i forhold til eksempelvis sektor, forbrug af bestemte lægemidler og risikosituationer.

Tabel 5. Risikosituationslægemiddelstoffer listet alfabetisk, hvis relevant er lægemiddelform nævnt.

Lægemiddelstoffer

Acetylcystein, koncentrat til infusionsvæsker⁵

Adrenalin^{27, 69}

Amiodaron^{5, 27}

Digoxin^{5, 27, 30, 49, 53, 70, 72, 75, 77, 81, 91, 93, 94}

Ferri-salte, injektionsvæske⁶⁹

Fosfat, koncentrat til infusionsvæske⁵

Fosphenytoin⁵

Glucose^{5, 68, 69}

Glycerylnitrat⁵

Kalium, mikstur og koncentrat til infusionsvæske^{27, 42, 69}

Lidokain⁵⁴

Levothyroxin⁶⁸

Methadon^{5, 68}

Metoprolol^{5, 30, 79}

Natriumpolystyrenulfonat⁴²

Nifedipin⁴²

Noradrenalin^{5, 69}

Phenobarbital^{27, 69}

Phytomenadion (Vitamin K ₁) ⁶⁹
Prednisolon ^{30, 73, 74}
Propofol ⁶⁹
Suxamethon ¹⁰¹
Thiopental ⁵

Tabel 6. Risikosituationslægemiddelgrupper listet alfabetisk. Ved viden om konkrete lægemiddelstoffer er disse nævnt.

Lægemiddelgrupper (konkrete lægemiddelstoffer og undergrupper)

Antibiotika (amoxicillin ceftriaxon cefuroxim ciprofloxacin gentamicin, nevirapin, penicillin) ^{5, 42, 50, 53, 68, 69, 79, 82, 93, 99, 100}
Antidepressiva (SSRI) ^{96, 97, 98}
Antipsykotika (haloperidol, quetiapin, zuclopenthixol) ^{5, 42, 53, 68, 73, 86, 95, 96, 97, 102, 103, 104, 105}
Anti-trombotiske og koagulationshæmmende midler (acetylsalicylsyre ^a , clopidogrel, enoxaparin, phenprocoumon, tinzaparin og warfarin) ^{5, 27, 30, 42, 51, 52, 53, 68, 69, 72, 73, 74, 75, 77, 80, 81, 82, 83, 84, 85, 86, 87, 88, 89, 90, 91, 92}
Benzodiazepiner (midazolam, triazolam) ^{42, 53, 68, 78, 79, 80, 85, 88, 96, 97}
Cytostatika (carboplatin, daunorubicin, etoposid, 5-fluoruracil, methotrexat) ^{5, 27, 42, 68, 69}
Diuretika (furosemid, thiazid diuretika ^a) ^{5, 53, 70, 71, 72, 73, 74, 78, 81, 82, 84, 85, 86, 92, 95, 96, 97, 98}
Insulin ^{5, 27, 42, 53, 68, 69, 70, 71, 72, 73, 74, 75, 76, 77, 78, 79}
NSAID midler ^{27, 53, 54, 72, 73, 74, 82, 91}
Stærkt virkende opioider (morfin, oxycodon) ^{5, 27, 50, 51, 54, 68, 69, 73, 78, 80, 90}

^a Hovedsagligt relateret til dosis for ældre personer.

Risikosituationer og lægemidler

Gennemgangen af de utilsigtede hændelser har vist, at der er en tæt sammenhæng mellem de involverede lægemidler og bestemte situationer under håndteringen af lægemidlet. Ofte er det ikke lægemidlet i sig selv, der udgør en risiko, men den kontekst det anvendes i dvs. kæde lægemidlet sammen med processen for den konkrete situation, hvor der er sket en utilsigtet hændelse. Ved at identificere, hvor i medicineringsprocessen, der opstår risiko for fejl, skabes der mulighed for at målrette interventioner rettet mod bestemte typer af fejl og risikosituationer (tabel 7). Væsentlige risikosituationer identificeret i materialet fremgår af regnearket, som ledsager rapporten.

Tabel 7. Eksempler på LUTH og konsekvens med risikosituationslægemidler sorteret i alfabetisk orden

Lægemiddelstof/ gruppe	ATC kode	LUTH	Behandlingsmæssig konsekvens
Adrenalin	C01CA24	Forveksling af præparater hhv. lidokain og adrenalin samt heparin og adrenalin.	Livreddende behandling grundet hjertestop.
Amiodaron	C01BD01	Fejlindstilling af dråbetæller.	Livreddende behandling grundet bradykardi grundet overdosering.
Carboplatin	L01XA02	Ordineret fuld dosis uden hensyn til antal hvide blodlegemer.	Indlæggelse grundet sepsis pga. overdosering.
Digoxin	C01AA05	Manglende monitorering af serum-digoxin; Forkert valg af dosis i elektronisk medicinmodul.	Indlæggelse, forlænget indlæggelse, livreddende behandling el. død grundet arytmie pga. overdosering.
Enoxaparin	B01AB05	Manglende ordination; Manglende seponering efter fald.	Indlæggelse el. varige mén el. død grundet blodprop el. forblødning.
Ferri-salte	B03AC02	Dispenseret højere dosis end ordineret pga. overset anden styrke af lægemidlet.	Forlænget indlæggelse grundet toksisk reaktion.
Fosphenytoin	N03AB05	Infusion af mætningsdosis med høj hastighed i langt tidsrum.	Livreddende behandling grundet hjertestop.
Glucose		Forveksling ml. natriumchlorid og glucose; Forhøjet indløbshastighed på infusionsvæske.	Forlænget indlæggelse el. livreddende behandling grundet hyperglykæmi, hypoglykæmi el. hjertestop.
Glycerylnitrat	C01DA02	Fejlindstilling af indløbshastighed medførte overdosering.	Livreddende behandling grundet hjertestop.
Insulin	A10BA01	Manglende blodsukkermåling; Manglende koordinering ml. glukose og insulindrop; Forveksling ml. insulinpræparater.	Indlæggelse el. forlænget indlæggelse grundet hypo- el. hyperglykæmi.

Arbejdsgruppen "Risikolægemidler" 2008-10

Lægemiddelstof/ gruppe	ATC kode	Medicineringsfejl	Behandlingsmæssig konsekvens
Kalium	B05BB02	Manglende nedsættelse af dosis; Dispenseret stærkere koncentration end ordineret; Indgivet dosis iv. i stedet for oralt.	Livreddende behandling grundet svær hyperkaliæmi.
Lidokain	C01BB01	Administreret forkert dosis.	Livreddende behandling grundet bradykardi.
Methotrexat	L01BA01	Forveksling af dags- og ugedosis ved ordination eller dispensering; Ordineret for høj dosis; Ordineret fuld dosis uden hensyn til antal hvide blodlegemer.	Indlæggelse el. forlænget indlæggelse grundet svær immunosuppression.
Metoprolol	C07AB02	For hurtig øgning i dosis.	Forlænget indlæggelse grundet bradykardi og hypotension.
Morfin	N02AA01	Manglende omregning (direkte oversættelse af milligram til milliliter hvor styrken var 10mg/ml), manglende dosisreduktion til ældre patienter.	Livreddende behandling grundet bevidsthedssvækkelse og respirationsstop.
Nifedipin	C08CA05	Administration af forkert dosis; ukorrekt instruktion om doseringsmængde.	Indlæggelse grundet hypotension.
Noradrenalin	C01CA03	Utilsigtet lukning af hhv. pumpe og 3-vejshane medfører underdosering.	Livreddende behandling grundet risiko for hjertestop.
NSAID	M01A	Manglende opmærksomhed ved ordination (ordineret for høj dosis eller ordineret til patienter med tidligere mavesår).	Indlæggelse og varige mén grundet mavesår.
Penicillin	J01C	Forveksling mellem enheder (mg og mio. enheder) og for sen dispensering af lægemiddel.	Forlænget indlæggelse grundet leverskade og respirationssvigt.
Tinzaparin	B01AB10	Ikke ordineret efter operation el. efter udskrivelse; manglende administration; manglende monitorering af INR niveau.	Indlæggelse el. varige mén grundet lungeemboli.
Warfarin	B01AA03	Manglende monitorering af INR niveau; manglende reaktion på forhøjet INR	Indlæggelse el. død grundet blødninger pga. forhøjet INR niveau eller

	niveau.	blodpropper pga. for lavt INR niveau.
--	---------	---------------------------------------

Ved fremtidig opdatering af listen over risikosituationslægemidler foreslår arbejdsgruppen at koble de konkrete risikosituationslægemidler sammen med identificerede risikosituationer og sektor.

Diskussion

Arbejdsgruppen har opfyldt kommissoriets formål ved at udarbejde et forslag til en national definition på et risikosituationslægemiddel og listet en række risikosituationslægemidler baseret på viden fra henholdsvis litteraturstudier og rapporteringskilder – Dansk Patientsikkerhedsdatabase og Patientklagenævnet (nu Patientombuddet).

Arbejdsgruppen har diskuteret ordvalget ”risikolægemidler” indgående, idet begrebet ”risiko” normalt er forbundet med kvantitative sammenligningsmuligheder. Arbejdsgruppen har bemærket, at andre lande, som arbejder med rapporteringssystemer for fLUTH har haft lignende drøftelser, og at de har truffet forskellige valg – ”high risk medication”, ”high alert medication” eller slet ingen benævnelse. Arbejdsgruppen har valgt en pragmatisk løsning med fokus på samspillet mellem de to faktorer lægemidlet og situationen, og dette har ført til introduktion af begrebet ”risikosituationslægemidler”.

Kilderne til viden om risikosituationslægemidler har været meget forskelligartede og den angivne dokumentation er dermed også på forskellige niveauer. Alligevel fandt arbejdsgruppen, at der var en høj grad af overensstemmelse mellem forskellige kilder til viden om risikosituationslægemidler. Fra primærsektoren har der været overvejende systematiske oversigtsartikler og deskriptive, epidemiologiske studier med meget lille viden om konkrete cases. Fra sekundærsektoren har der overvejende været cases fra rapporteringssystemer og Patientklagenævnet, som ikke rummer systematisk opsamlede data. Arbejdsgruppen har valgt at inddrage begge typer kilder i sit baggrundsmateriale. I processen blev der lagt stor vægt på at følgende to faktorer var til stede i materialet: 1) dokumentation for skade og 2) den konkrete hændelsesbeskrivelse. Arbejdsgruppen har på den baggrund vurderet, om hændelsen var relevant til, at det involverede lægemiddel kunne udvælges som risikosituationslægemiddel. På den måde adskiller arbejdsgruppens produkt sig fra den amerikanske liste fra ISMP, hvor man, så vidt det kan vurderes, har anvendt en konsensusproces uden stillingtagen til konkrete eksempler for at vedtage, hvad der er risikosituationslægemidler. Ved fremtidig opdatering af listen over risikosituationslægemidler vil der være mulighed for adgang til konkrete cases også fra primærsektor, da Dansk Patientsikkerhedsdatabase er udvidet til også at omfatte denne sektor per 1. september 2010.

Det fremgår af datakilderne, at samme lægemiddel flere gange genfindes i både hændelsesrapporter og litteratur. I de epidemiologiske studier er der vist yderligere overensstemmelse mellem lægemidlerne til listen over risikosituationslægemidler helt tilbage fra 1970’erne – kun undtaget af antikontrceptiva og antihistaminer. Arbejdsgruppen har derfor fundet, at der er en stor viden omkring risici – trods den manglende mulighed for at skaffe valide data om hyppighed af hændelser i forhold til forbrug.

Arbejdsgruppen har været optaget af på den ene side at holde listen kort og på den anden side at have mere fokus på konkrete lægemidler og tilhørende konkrete udfordringer og mindre fokus på lægemiddelgrupper. Det skyldes, at listen over lægemiddelgrupper let kan komme til at omfatte samtlige lægemidler. Arbejdsgruppen har derfor frasorteret enkelte lægemiddelgrupper, som er nævnt af NPSA og ISMP.

For at spore brugerne af listen ind på problemerne med risikosituationslægemidlerne har arbejdsgruppen udarbejdet tabeller med eksempler, som beskriver detaljer om hændelsessituationerne (hvor i medicineringsprocessen de forekom – og hvad karakteristika var ved hændelsessituationerne). Lignende tabeller er i et vist omfang også udarbejdet i udenlandske lister over risikosituationslægemidler. Der har tabellerne været suppleret med forslag til initiativer, der kan øge patientsikkerheden. Dokumentationen bag de foreslåede initiativer er som regel sparsom, og arbejdsgruppen har derfor valgt ikke at komme med forslag til håndtering af risici i de udførende led af sundhedsvæsenet.

Forslag

Definition af og liste over risikosituationslægemidler er ment til brug af de udøvende dele af sundhedsvæsenet som grundlag for eget arbejde med risici i medicineringsprocessen. Listen skal i denne sammenhæng betragtes som en bruttoliste, som må relateres til lokalt hændelsesmønster og forbrug af lægemidler.

Derudover stiller arbejdsgruppen forslag til en række mulige tiltag på nationalt niveau, som kan fremme såvel overvågning af påviste risici som begrænsning af nye risici:

1. Bedre registrering af alvorlige medicineringsfejl mhp. læring

Arbejdsgruppen opfordrer til, at der udarbejdes en fælles national klassifikation af medicineringsfejl, og at der etableres en fælles (anonymiseret) database, som rummer hændelser fra såvel Patientombuddet (DPSD og Patientklagenævnet) og Patientforsikringen. Dette vil øge muligheden for at overvåge risikosituationslægemidler og risikosituationer og vil dermed kunne medvirke til at målrette patientsikkerhedsinitiativer.

2. Løbende identifikation af mulige risikosituationslægemidler

Arbejdsgruppen anbefaler, at der foretages en jævnlig opdatering af den foreslåede liste gennem screening af data fra DPSD, Patientombuddet, Patientforsikring, Lægemiddelstyrelsens Pharmacovigilance og publiceret litteratur.

3. Udbredelse af liste over risikosituationslægemidler

Arbejdsgruppen finder, at listen over risikosituationslægemidler bør udbredes til både præ- og postgraduat undervisning af sundhedspersoner ved udarbejdelse af konkret undervisningsmateriale. Dette undervisningsmateriale foreslås integreret i farmakologi-undervisningen. Desuden opfordres til lancering af en kampagne om risikosituationslægemidler.

Arbejdsgruppen opfordrer samtidig til, at rapporten og listen oversættes til engelsk og lanceres på europæisk plan til andre lægemiddelagenturer og patientsikkerhedsorganisationer.

4. Udvalg for risikosituationslægemidler

Arbejdsgruppen anbefaler, at der nedsættes et fast forankret udvalg til at være ansvarlig for ajourføring af den foreslåede liste over risikosituationslægemidler (beskrevet under punkt 2) samt udvikling af konkret informationsmateriale for at nå målgrupperne (beskrevet under punkt 3). Dette udvalg vil også kunne bidrage til at udarbejde en klassifikation for fejl og skade (beskrevet under punkt 1).

Forhåbentlig kan forslagene munde ud i initiativer til forbedring af patientsikkerheden. Arbejdsgruppen ser rapporten som første trin i en proces, der skal efterfølges af forebyggende initiativer af forskellig karakter. Herunder er der brug for projekter, som kan give dokumentation for at konkrete ændringer i håndtering af lægemidler øger patientsikkerheden.

Definitionsliste

- Bivirkning:** Skadelig og utilsigtet reaktion fremkaldt af et lægemiddel, som indtræder ved sådanne doser, der normalt anvendes til mennesker eller dyr med henblik på at forebygge, diagnosticere eller behandle sygdom eller ændre, genopbygge, korrigere en fysiologisk funktion³¹. Engelsk betegnelse ”adverse drug reaction (ADR)”¹⁰.
- Compliance (medicinetterlevelse):** Udtryk for patientens evne og/eller vilje til at følge en given ordination³².
- Fejl:** Hændelse, der fører til utilsigtet resultat men som kunne forebygges¹. Fejl inkluderer både **aktive fejl** (fejl udløst af en aktiv handling, udført af en person med direkte patientkontakt³³ fx udeladelser, fejltagelser og/eller bevidste eller ubevidste regelbrud) og **latente fejl** (fejlmulighed, der er betinget af organisationens opbygning, oplæringsprocedurer, vedligeholdelse af udstyr mv³⁴). Disse fejl kan være sovende i systemet i en længere periode¹⁰).
- Interaktion:** Ændring af et lægemiddels effekt ved samtidig indgift af et andet lægemiddel. Interaktioner omfatter synergisme, hvor to stoffer forstærker hinandens virkning, eller antagonisme, hvor to stoffer gensidigt ophæver hinandens virkning, eller det ene ophæver virkningen af det andet. Endvidere kan interaktioner være forårsaget af inhibition, hvorved omsætningen af et lægemiddel hæmmes ved samtidig indgivelse af et andet, eller induktion, som betyder øget omsætning af et lægemiddel ved samtidig gentagen indgift af et andet.
Der kan også forekomme interaktioner mellem lægemidler og føde, som kan nedsætte absorptionen og dermed virkningen af lægemidlet³².
- Kasuistik:** I lægevidenskab offentliggjort beskrivelse af enkelt sygdomstilfælde med skildring af fx usædvanlige symptomer³⁵. I denne rapport omfattende spontane rapporter fra DPSD SAC-3 score og klage- og erstatningssager fra Patientklagenævnet.
- Look-alike (visuel forveksling):** Forveksling af lægemiddelnavne ved læsning.

Medicineringsfejl:	En fejl i medicineringsprocessens faser – ordination, dispensering, administration og monitorering af effekt – der forårsager skade eller indebærer risiko for at skade patienten ³⁶ . Engelsk betegnelse ”medication error” ¹⁰ .
Nærhændelse:	Fejl, der når at blive korrigeret i tide før gennemført handling ³³ .
Pharmacovigilance:	Den videnskab og de aktiviteter, der relaterer sig til at identificere, vurdere, forstå og forebygge bivirkninger eller andre medicin-relaterede problemer ¹⁰ .
Risikostyringsprogram (risk management plan):	<p>Markedsføringstilladelsesindehaveren (MAH) skal udfylde et risikostyringsprogram for hvert nyt lægemiddel eller ved opdatering af gældende lægemiddel på markedet. Risikostyringsprogrammet består af:</p> <ul style="list-style-type: none">▪ Specifikation for sikkerhed▪ Pharmacovigilance plan▪ Vurdering af behov for risiko reducerende tiltag<ul style="list-style-type: none">○ Hvis behovet er til stede, skal MAH lave en plan for risiko reducerende tiltag. <p>Programmet herunder planen for risiko reducerende tiltag skal godkendes af Lægemiddelstyrelsen før markedsføring^{14, 15}.</p>
SAC-score:	<p>Safety Assessment Code. Klassifikationssystem for alvor af utilsigtede hændelser i DPSD. Risikoscore udregnes efter alvorlighedsgraden (skadens omfang) og hændelsens hyppighed (sandsynligheden for gentagelse). SAC-scoren er opdelt i niveauerne 1, 2 og 3, hvor 3 er defineret som katastrofal skade eller betydende skade for patienten med hyppig forekomst³⁷.</p> <p>Der skelnes mellem en faktisk SAC-score og en potentiel SAC. En potentiel SAC-score er et udtryk for den skade, som kunne være opstået, hvis en hændelse ikke var blevet stoppet. En faktisk score er et udtryk for den skade, som reelt skete ved hændelsen.</p>
Skade (behandlings-):	Uhensigtsmæssig konsekvens af behandling udført i strid med god lægefaglig behandlingsskik. Medført enten forbigående eller varige mén.
Sound-alike (auditiv forveksling):	Forveksling af lægemiddelnavne ved udtale.

Sundhedspersoner: Personer, der er autoriserede i henhold til særlig lovgivning til at varetage sundhedsfaglige opgaver, og personer, der handler på disses ansvar³⁸.

Uhensigtsmæssig brug: Medicinforbrug, hvor negative effekter overskygger de positive effekter³⁹.

Engelsk betegnelse "inappropriate medication use"

Utilsigtet hændelse (UTH): Ved en utilsigtet hændelse forstås en begivenhed, der forekommer i forbindelse med sundhedsfaglig virksomhed, herunder præhospital indsats eller i forbindelse med forsyning af og information om lægemidler.

Utilsigtede hændelser omfatter på forhånd kendte og ukendte hændelser og fejl, som ikke skyldes patientens sygdom, og som enten er skadevoldende eller kunne have været skadevoldende, men forinden blev afværget eller i øvrigt ikke indtraf på grund af andre omstændigheder⁴⁰.

Denne danske definition indeholder også medicineringsfejl, der kunne være potentielt skadevoldende, hvis de ikke var blevet forhindret. Andre definitioner af begrebet indeholder kun de faktuelle UTH. Arbejdsgruppen har valgt denne definition, da det er den lovmæssigt gældende på området, som bl.a. risikomanagere arbejder efter.

Arbejdsgruppen har i forhold til ovenstående definition beskæftiget sig med faktuelle skadevoldende UTH.

De underliggende termer for utilsigtet hændelse defineres således:

Lægemiddelrelateret utilsigtet hændelse (LUTH):

Skaldevoldende begivenhed, der skyldes et lægemiddel, og som ikke er forårsaget af patientens underliggende sygdom³⁴.

Engelsk betegnelse "adverse drug event (ADE)"¹⁰.

Forebyggelig LUTH (fLUTH):

Hændelse, der kunne være undgået ved bedre udnyttelse af tilgængelig viden og teknologi³³.

Ikke-forebyggelig LUTH:

Hændelse, hvor skade ikke kunne være forebygget i den konkrete situation trods korrekt udnyttelse af tilgængelig viden og teknologi³³.

Se begrebsafklaring om utilsigtede hændelser i bilag 5.

Referencer

1. Sundhedsstyrelsen, Årsrapport 2010 – DPSD Dansk Patientsikkerhedsdatabase, København, februar 2011, www.dpsd.dk.
2. Institute of Health Improvement, www.ihl.org, 28-06-2011.
3. The Council of Europe, Committee of Experts on Pharmaceutical questions. Creation of a better medication safety culture in Europe: Building up safe medication practices. Expert Group on Safe Medication Practices (P-SP-PH/SAFE) 2006
www.gs1health.net/downloads/medication.safety.report.2007.pdf.
4. National Patient Safety Agency, Safety in Doses: Improving the use of medicines in the NHS 2007 (updated 2009), National Reporting Learning Service.
5. Sundhedsstyrelsen, Temarapport 2007: Risikomedicin, København, 2007 www.dpsd.dk.
6. Hellebek AM, Personlig meddelelse, 2010.
7. Bekendtgørelse nr. 155 af 20. februar 2007, Receptbekendtgørelsen § 4, stk. 1.
8. Institute of Safe Medication Practices, <http://www.ismp.org/Tools/highalertmedications.pdf>, 8. June 2011.
9. Cohen MR, Medication Errors, American Pharmacists Association, 2nd edition, 2007.
10. The Council of Europe, 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, Updated on 20 October 2005.
11. The Joint Commission on Accreditation of Healthcare Organizations –The long term accreditation program, 2009 Chapter: Medication Management,
http://www.jointcommission.org/NR/rdonlyres/38E53E47-6D6B-4959-A2E6-AD2214EAF088/0/MM_LTC_RevisedChapter.pdf.
12. Lægemiddelstyrelsen, Bivirkningsdatabasen,
<http://www.laegemiddelstyrelsen.dk/1024/visLSArtikel.asp?artikelID=13907> 28-06-2011.
13. Patientforsikringen, <http://www.patientforsikringen.dk/da/Afgorelser.aspx> 28-06-2011.
14. European Medicines Agency (EMA), Committee for Medicinal products for human use (CHMP), Guideline on risk management systems for medicinal products for human use, Ref. EMEA/CHMP/96268/2005.
15. European Medicines Agency (EMA), Annex C: Template for EU risk management plan (EU-RMP), Ref. EMEA/192632/2006.
16. Lægemiddelstyrelsen, Interaktionsdatabasen, <http://www.interaktionsdatabasen.dk>, 28-06-2011.
17. Sundhedsstyrelsen, Temarapport 2005: Medicinering. København; 2005.
18. Lisby M, Nielsen LP, Mainz J, Errors in the medication process: frequency, type and potential clinical consequences, Int J Qual Health Care, 2005 feb; 17 (1): 15-22.
19. Andersen SE, Drug dispensing errors, Ugeskrift for læger, 2006, 168 (48): 4185-88.
20. Andersen SE, Fog D, Written documentation of drug prescriptions. Accordance between medical records and dispensing records, Ugeskrift for læger, 1998 Jun, 29; 160 (27): 4059-62.
21. Glintborg B, Andersen SE, Dalhoff K. Insufficient communication about medication use at the interface between hospital and primary care, Qual Saf Health Care 2007, 16: 34-39.
22. Foss S, et al., Congruence on medication between patients and physicians involved in patient course, Eur. J. Clin. Pharmacol. 2004, 59 (11): 841-47.
23. Larsen MD, Nielsen LP, Jeffrey L, Stæhr ME, Medicineringsfejl ved indlæggelse på sygehus,

- Ugeskrift for læger, 2006, 168(35): 2887.
24. Nielsen RH and Hellebek A, Forvekslinger af lægemidler, Ugeskrift for læger, 171/ 10, 2009, 811-14.
 25. Balle H, Jepsen HP, Bjørn C, Skak T, Rønholt F and Hellebek A, Medicinafstemning – erfaringer fra Hvidovre og Gentofte Hospitaler, 2009, Hvidovre Hospital.
 26. Andersen SE, Pedersen AB, Bach KF., Medication history on internal medicine wards: assessment of extra information collected from second drug interviews and GP lists, *Pharmacoepidemiology and drug safety* 2003; 12 491-98.
 27. Patientklagenævnet, www.pkn.dk, 28-06-2011.
 28. Infomatum A/S, www.medicin.dk, 28-06-2011.
 29. Region Midtjylland, Hensigtsmæssig polyfarmaci – en værktøjskasse. Inspiration til systematisk medicingennemgang i almen praksis.
 30. Pirmohamed M, James S, Meakin S. Adverse drug reactions as cause of admission to hospital: prospective analysis of 18.820 patients. *BMJ* 2004; 329:15-9.
 31. Indenrigs- og Sundhedsministeret, Bekendtgørelse om indberetning af bivirkninger ved lægemidler mm nr. 800 af 17. august 2009, § 3 stk. 1.
 32. Lægemedelstyrelsen, Brug medicinen bedre – perspektiver i klinisk farmaci, Rapport fra Lægemedelstyrelsens arbejdsgruppe om klinisk farmaci, juni 2004.
 33. Mainz J, Krøll V. Sundhedsvæsenets kvalitetsbegreber og -definitioner, Dansk Selskab for Kvalitet i Sundhedssektoren, januar 2003, <http://www.dsks.dk/dk/>.
 34. Andersen SE, Christensen HR, Hilsted JC. Medicineringsproblemer og risikostyring. *Ugeskr læger* 2001;163(39):5361-4.
 35. Den Store Danske Encyklopædi, Gyldendal, http://www.denstoredanske.dk/Krop,_psyke_og_sundhed/Sundhedsvidenskab/Sundhedsvidenskabernes_terminologi/kasuistik, 28-06-2011.
 36. Lisby M. Clinically important medication errors: Definition and intervention. PhD Dissertation. Aarhus University, Institute of Public Health, Aarhus, Denmark. September 2010.
 37. Sundhedsstyrelsen, Dansk Patientsikkerhedsdatabase, www.dpsd.dk.
 38. Indenrigs- og Sundhedsministeret, Lov nr. 913 af 13. juli 2010, Sundhedsloven § 6, stk. 1.
 39. Beers MH, Ouslander JG, Rollinger I, Reuben DB, Brooks J, Beck JC, Explicit criteria for determining inappropriate medication use in nursing home residents. *UCLA Division of Geriatric Medicine. Archives of Internal Medicine* 1991;9(151):1825-32.
 40. Indenrigs- og Sundhedsministeret, Lov nr. 913 af 13. juli 2010, Sundhedsloven § 198, stk. 4 (Ændringslov nr. 706 af 25. juni 2010).
 41. Lægemedelstyrelsen, Lægemidler med risikostyringsprogrammer, <http://www.laegemiddelstyrelsen.dk/1024/visLSArtikel.asp?artikelID=13092>.
 42. Sundhedsstyrelsen, Årsrapport 2009 – DPSD Dansk Patientsikkerhedsdatabase, København, februar 2010, www.dpsd.dk.
 43. Sundhedsstyrelsen, Sundhedsstyrelsens Klassifikationsudvalg om klassifikation og læringsmodul, del 2, version 3, august 2010 (slutrapport).
 44. Bates DW, Medication errors. How common are they and what can be done to prevent them? *Drug Saf.* 15.5 (1996): 303-10.
 45. Bates DW, Using information technology to reduce rates of medication errors in hospitals, *BMJ*, 2000, 320 (7237): 788-91.
 46. Andersen ML et al., Alvorlige medicinordinationsfejl på sygehuse, Ugeskrift for læger, 171/ 11,

- 2009, 891-95.
47. Thomsen LAA, Winterstein AG, Søndergaard B et al. Systematic Review of the Incidence and Characteristics of Preventable Adverse Drug Events in Ambulatory Care. *Ann Pharmacother* 2007; 41:1411-26.
 48. Handler SM, Wright RM, Ruby CM et al. Epidemiology of medication-related adverse events in nursing homes. *Am J Geriatr. Pharmacother.* 2006; 4:264-72.
 49. Raschetti R, Morgutti M, Menniti-Ippolito F, Belisari A, Rossignoli A, Longhini P, et al. Suspected adverse drug events requiring emergency department visits or hospital admissions. *Eur J Clin Pharmacol* 1999; 54 (12); 959-63.
 50. Kaushal R, Bates DW, Landrigan C, McKenna KJ, Clapp MD, Federico F, et al. Medication errors and adverse drug events in pediatric inpatients, *JAMA*, 2001; 285(16): 2114-20.
 51. Winterstein AG, Hatton RC, Gonzalez-Rothi R, Johns TE, Segal R. Identifying clinically significant preventable adverse drug events through a hospital's database of adverse drug reaction reports. *Am J Health-Syst Pharm. AJHP* 2002 Sep 15; 59(18): 1742-9.
 52. Hardmeier B, Braunschweig S, Cavallaro M, Roos M, Pauli-Magnus C, Giger M, et al. Adverse drug events caused by medication errors in medical inpatients. *Swiss Med Wkly* 2004 Nov 13; 134(45-46): 664-70.
 53. Gurwitz JH, Field TS, Judge J, Rochon P, Harold LR, Cadoret C, et al. The incidence of adverse drug events in two large academic long-term care facilities, *Am. J. Med* 2005 Mar; 118(3): 251-8.
 54. Nebecker JR, Hoffman JM, Weir CR, Bennett CL, Hurdle JF. High rates of adverse drug events in a highly computerized hospital, *Arch Intern Med* 2005; 165(10): 1111-6.
 55. Kilbridge PM, Campbell UC, Cozart HB, Mojarrad MG. Automated surveillance for adverse drug events at a community hospital and an academic medical center. *J Am Med Inform Assoc* 2006 Jul; 13(4): 372-7.
 56. Aronson JK, Medication errors: definition and classification, *British Journal of Clinical Pharmacology*, 2009, 67, 599-604.
 57. Dean BF, Vincent C, Schachter M, Barber N, The incidence of prescribing errors in hospital inpatients. An overview of the research methods, *Drug Saf.* 2005; 28 (10): 891-900.
 58. Ferner RE, Aronson JK. Classification of Terminology in Medication Errors. Definitions and Classification. *Drug Saf* 2006;29(11):1011-22.
 59. Ghaleb MA, Barber N, Franklin BD, Yeung VWS. Systematic review of medication errors in pediatric patients. *Ann Pharmacother* 2006; 40: 1766-76.
 60. Maidment ID, Lelliott P, Paton C. Medication errors in mental healthcare: a systematic review. *Qual Saf Health Care* 2006; 15: 409-13.
 61. Miller MR, Robinson KA, Lubomski LH, Rinke ML, Pronovost PJ. Medication errors in paediatric care: a systematic review of epidemiology and evaluation of evidence supporting reduction strategy recommendations. *Qual Saf Health Care* 2007; 16: 116-26.
 62. Yu KH, Nation RL, Dooley MJ. Multiplicity of medication safety terms, definitions and functional meanings: when is enough enough? *Qual Saf Health Care* 2005; 14: 358-63.
 63. 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.
 64. Bates DW, Cullen DJ, Laird N, Petersen LA, Small SD, Servi D, et al. Incidence of adverse drug events and potential adverse drug events. Implications for prevention. ADE Prevention Study Group. *JAMA* 1995 Jul 5; 274(1):29-34.

65. Krählenbühl-Melcher A, Sclienger R, Lampert M, Haschke M, Drewe J, Krählenbühl S. Drug-related problems in hospitals. A review of the recent literature. *Drug Saf* 2007; 30(5):379-407.
66. Nebecker JR, Barach P, Samore MH. Clarifying adverse drug events: A clinician's guide to terminology, documentation and reporting. *Ann Intern Med* 2004;140:795-801.
67. Van den Bemt PMLA, Egberts ACG. Drug-related problems: definitions and classification. *EJHP* 2007;13:62-4.
68. Sundhedsstyrelsen, DPSD Årsrapport 2007 - DPSD Dansk Patientsikkerhedsdatabase, København, marts 2008
69. Sundhedsstyrelsen, DPSD Årsrapport 2008 - DPSD Dansk Patientsikkerhedsdatabase, København, februar 2009
70. Hallas J, Haghfelt T, Gram LF. Drug related admissions to a cardiology department: frequency and avoidability. *J Intern Med* 1990; 228(4): 379-84.
71. Lakshmanan MC, Hershey CO, Breslau D. Hospital Admissions Caused by Iatrogenic Disease. *Arch Intern Med* 1986; 146: 1931-34.
72. Howard RL, Avery AJ, Howard PD. Investigation into the reasons for preventable drug related admissions to a medical admissions unit: observational study. *Qual Saf Health Care* 2003;12: 280-85.
73. Howard RL, Avery AJ, Slavenburg S. Which drugs caused preventable admissions to hospital? A systematic review. *Br J Clin Pharmacol* 2007; 63: 2:136-47.
74. Dartnell JG, Anderson RP, Chohan V. Hospitalization for adverse events related to drug therapy: incidence, avoidability and costs. *MJA* 1996; 164 (11):659-62.
75. McDonnell PJ and Jacobs MR. Hospital Admissions Resulting from Preventable Adverse Drug Reactions. *Ann Pharmacother* 2002; 36: 1331-36.
76. Winterstein AG, Hatton RC, Gonzalez-Rothi. Identifying clinically significant preventable adverse drug events through a hospital's database of adverse drug reaction reports. *Am J Health-Syst Pharm* 2002; 59: 1742-49.
77. Hallas J, Gram LF, Grodum E. Drug related admissions to medical wards: a population based survey. *Br J Clin Pharmacol* 1992; 33 (1): 61-8.
78. Hallas J, Harvald B, Gram LF. Drug related hospital admissions: the role of definitions and intensity of data collection, and the possibility of prevention. *J Intern Med* 1990; 228: 83-90.
79. Hardmeier B, Braunschweig S, Cavallaro M, Roos M, Pauli-Magnus C, Giger M, et al. Adverse drug events caused by medication errors in medical inpatients. *Swiss Med Wkly* 2004 Nov 13;134(45-46):664-70.
80. Forster AJ, Murff HJ, Peterson JF et al., The incidence and severity of adverse event affecting patients from the hospital, *Ann Intern Med* 2003;138(3):161-67.
81. Bigby J, Dunn J, Goldman L. Assessing the Preventability of Emergency Hospital Admissions. *Am J Med* 1987; 83:1031-36.
82. Darchy B, Le Mière E, Figuéredo. Iatrogenic Diseases as a Reason for Admission to the Intensive Care Unit. *Arch Intern Med* 1999; 159: 71-8.
83. Hallas J, Jensen KB, Grodum E. Drug-Related Admissions to a Department of Medical Gastroenterology. *Scand J Gastroenterol* 1991; 26(2): 174-80.
84. Trunet P, le Gall JR, Lhoste F et al. The Role of Iatrogenic Disease in Admissions to Intensive Care. *JAMA* 1980; 244: 2617-20.
85. Hansen RA, Greene SB, Williams CE. Types of Medication Errors in North Carolina Nursing Homes: A Target for Quality Improvement. *Am J Geriatr Pharmacother* 2006;4:52-61.

86. Alfred L, Golden A, Preston RA et al. Implementation of a pharmacist directed program to monitor adverse drug reactions. *Consult Pharm* 2000; 15: 1032-35.
87. Gurwitz JH, Field TS, Avorn J. incidence and Preventability of Adverse Drug Events in Nursing Homes. *Am J Med* 2000; 109: 87-94.
88. Pierson S, Hansen R, Greene S, Williams C, Akers R, Jonsson M, Carey T. Preventing medication errors in long-term care: results and evaluation of a large scale web-based error reporting system. *Qual. Saf. Health Care* 2007 Aug, 16(4): 297-302.
89. Boockvar KA. et al., Adverse events due to discontinuations in drug use and dose changes in patients transferred between acute and longterm care facilities, *Arch Intern. Med.* 2004; 164: 545-50.
90. Kilbridge PM, Campbell UC, Cozart HB, Mojarrad MG. Automated surveillance for adverse drug events at a community hospital and an academic medical center. *J Am Med Inform Assoc* 2006 Jul; 13(4):372-7.
91. Chrischilles EA, Segar ET, Waalace RB. Self-Reported Adverse Drug Reactions and Related Resource Use. *Ann Intern Med* 1992; 117 (8): 634-40.
92. Cannon J, Hughes CM. An assessment of the incidence and factors leading to drug-related hospital admissions in the elderly. *EHP* 1997 (105); 3: 14-18.
93. Jha AK, Kuperman GJ, Rittenberg E. Identifying hospital admissions due to adverse drug events using a computer-based monitor. *Pharmacoepidemiol Drug Saf* 2001; 10: 113-19.
94. Gurwitz JH, Field TS, Harrold LR, Rothschild J, Debellis K, Seger AC, et al. Incidence and preventability of adverse drug events among older persons in the ambulatory setting. *JAMA* 2003 Mar 5; 289(9):1107-16.
95. Hallas J, Worm J, Beck-Nielsen J. Drug related events and drug utilization in patients admitted to a geriatric hospital department. *Dan Med Bull* 1991; 38: 417-20.
96. Nguyen JK, Fouts MM, Kotabe SE, Lo E. Polypharmacy as a risk factor for adverse drug reactions in geriatric nursing home residents. *Am J Geriatr Pharmacother* 2006; 4:36-41.
97. Ruths S, Straand J, Nygaard HA. Multidisciplinary medication review in nursing home residents: what are the most significant drug-related problems? The Bergen District Nursing Home (BEDNURS) study. *Qual Saf Health Care* 2003;12:176-80.
98. Holm E, Brorson SW, Kruse JS et al. Hyponatræmi hos akut indlagte medicinske patienter – hyppighed og årsager. *Ugeskrift for læger*, 2004; 45: 4033-7.
99. Gandhi TK, Weingart SN, Borus J. Adverse Drug Events in Ambulatory Care. *N Engl J Med* 2003;348:1556-64.
100. Mens H, Katzenstein T, Leversvigt udløst af nevirapinholdig hiv-behandling, *Ugeskrift for læger*, 2005; 167 (46): 4359
101. Sundhedsstyrelsen, DPSD Årsrapport 2006 - DPSD Dansk Patientsikkerhedsdatabase, København, marts 2007
102. Cooper JW. Adverse Drug Reaction-Related Hospitalizations of Nursing Facility Patients. *Southern Medical Journal* 1999; 92 No.5:485-90.
103. Ballard C, Waite J. The effectiveness of atypical antipsychotics for the treatment of aggression and psychosis in Alzheimers disease. *The Cochrane Library Issue 1.* 2006.
104. Ballard C, Hanney ML, Theodoulou M et al. The Dementia antipsychotic withdrawal trial (DATR-AD): long-term follow-up of a randomised placebo-controlled trial. *Lancet Neurology.* Online publication 9. Jan. 2009.
105. Schneider LS, Dagerman KS, Insel P. Risk of death with atypical antipsychotic drug treatment

for dementia: meta-analysis of randomized placebo-controlled trials. JAMA 2005; 294 (15):1934-43.

Bilag 1 Lægemidler med risikostyringsprogrammer med særlige betingelser (20. september 2010)

I forbindelse med godkendelsen - dvs. registreringen eller opdateringen af markedsføringstilladelsen - af nedenstående lægemidler, er der tilknyttet et Risk Management Program (risikostyringsprogram), som indeholder særlige betingelser, der skal gennemføres af hensyn til en sikker og effektiv anvendelse af lægemidlet.

Ved at klikke på lægemiddelnavnene kan det enkelte risikostyringsprogram ses, herunder de betingelser, der skal gennemføres, og hvem der er ansvarlig herfor.

Lægemiddelnavn	Indehaver af markedsføringstilladelse	ATC-kode
Lægemidler med Isotretinoin (se punkt 4.4)	Sandoz m. fl.	D10BA01
<u>Aclasta®</u>	Novartis	M05BA08
<u>Benefix®</u>	Wyeth	B02BD04
<u>Brinavess®</u>	Merck & Dohme Ltd. Storbritanien	C01BG11
<u>Cimzia®</u>	UCB Pharma SA	L04AB05
<u>Daxas®</u>	Nycomed GmbH, Konstanz, Tyskland	R03DX07
<u>Efient®</u>	Eli Lilly Netherland B.V	B01AC
<u>Exjade®</u>	Novartis	V03AC03
<u>Gliolan®</u>	Medac	L01XD04
<u>Ilaris®</u>	Novartis Europharm Ltd., GB-Horsham, West Sussex, Storbritanien	L04AC08
<u>Increlex®</u>	Tercica Europe Limited. Irland	H01AC03
<u>Instanyl®</u>	Nycomed Danmark ApS	N02AB03
<u>Kaletra®</u>	Abbott	J05AEA06
<u>Lucentis®</u>	Novartis	S01LA04
<u>MabCampath®</u>	Genzyme	L01XC04
<u>Macugen®</u>	Pfizer	S01LA03
<u>Mircera®</u>	Roche	B03XA03
<u>Multaq®</u>	Sanofi-Aventis, Paris, France	C01BD
<u>Mycamine®</u>	Astellas Pharma Europe B.V.	J02AX05
<u>Nplate®</u>	Amgen Europe BV	B02BX04
<u>Qutenza®</u>	Astellas Pharma Europe B.V.	N01BX04
<u>Renvela®</u>	Genzyme Europe B.V., DC Naarden, Holland (11623)	V03AE02
<u>Retacrit®</u>	Hospira Enterprises B.V.	B03XA01
<u>Revlimid®</u>	Celgene	L04AX04
<u>Revolade®</u>	GlaxoSmithKline Trading Services Limited.Ireland	B02BX05
<u>Simponi®</u>	Centocor B.V., Leiden, Holland (230800)	L04AB06
<u>Soliris®</u>	Alexion	L04AA23
<u>Stelara®</u>	Janssen Cilag International NV	L04AC05

Arbejdsgruppen "Risikolægemidler" 2008-10

<u>Tasigna®</u>	Novartis	L01XE08
<u>Thalidomide Pharmion®</u>	Pharmion Ltd	L04AX02
<u>Theelin®</u>	Encusive	C02KX03
<u>Tracleer®</u>	Actelion	C02KX01
<u>Tysabri®</u>	Elan	L04AA23
<u>Valdoxan®</u>	Les Laboratoires Servier	N06AX22
<u>Volibris®</u>	Glaxo Group Ltd	C02KX02
<u>Zypadhera®</u>	Eli Lilly Netherland B.V. Holland	N05AH03

Lægemiddelstyrelsen vil snarest offentliggøre yderligere oplysninger om risikostyringsprogrammer.

Lægemiddelstyrelsen, senest opdateret den 20. september 2010⁴¹.

Bilag 2 Alvor af lægemiddelrelaterede utilsigtede hændelser

Udnævnelse af konkrete lægemidler til risikosituationslægemidler må fokusere på en vurdering af alvoren for patientskaden som følge af faktuelle hændelser og/eller på en risikovurdering af nærhændelser eller risici opdaget ved fx journalgennemgang.

Litteraturen benytter forskellige klassifikationssystemer til at vurdere såvel patientskader som risici. I forskningsmæssig sammenhæng har man i Danmark vurderet alvor ved en af fire følgende metoder:

- 1 SAC-scorens alvorsben i DPSD-1 (firdelt) til beskrivelse af faktuelle hændelser. Den benytter termerne: minimal, moderat, betydende og katastrofal (tabel 8)⁴². Denne skala blev erstattet ultimo 2010 med en ny skala med termerne: ingen skade (1), mild (2), moderat (3), alvorlig (4) og død (5) (tabel 9)⁴³.
- 2 David Bates´ skala (firdelt) til beskrivelse af den potentielle alvor^{44, 45}. Skalaen benytter termerne: potentiel ikke-betydende, betydende, alvorlig og katastrofal til scoring (tabel 10).
- 3 Foss´ skala (todelt) til vurdering af potentiel alvor ved brug af termerne: klinisk signifikant eller klinisk ikke signifikant²².
- 4 En tredje metode klassificerer ikke efter alvor, men alene efter beskrivelse af de enkelte hændelser^{21, 46}.

Det skal bemærkes, at DPSD SAC-score og David Bates klassifikation har en markant forskellig brug af begrebet ”betydende”, og at gruppen med behov for akut livreddende behandling klassificeres forskelligt i de to systemer.

Vurderingen af alvor i de danske videnskabelige artikler er fortrinsvis foregået ved to personers individuelle score og herefter konsensus eller gennem konsensus i et team, som har inkluderet klinikere. Der var en moderat overensstemmelse for to personers individuelle scoring af faktuelle hændelsesbeskrivelser (kappaværdi = $0,582 \pm 0,034$)⁴⁶.

Tabel 8. Kriterier for vurdering af faktuel alvor i SAC-scoren brugt af Andersen ML et al.⁴⁶, Nielsen RH et al.²⁴.

Faktuel alvor i SAC-score	Benævnelse
Ingen skade	Minimal
Let øget udredning eller behandling – kan håndteres i samme afdeling og uden forlænget indlæggelse	Moderat
Forlænget indlæggelse eller indlæggelse fra primærsektoren eller flytning til afdeling med højere grad af observation	Betydende
Akut livreddende behandling	Betydende
Varige mén	Katastrofal
Død	Katastrofal

Tabel 9. Kriterier for vurdering af alvor i DPSD-2⁴³.

Alvor	Benævnelse
Ingen skade.	Ingen (niveau 1)
Lettere forbigående skade, som ikke kræver øget behandling eller øget plejeindsats	Mild (niveau 2)
Forbigående skade, som kræver indlæggelse eller behandling hos praktiserende læge eller øget plejeindsats eller for indlagte patienter øget behandling.	Moderat (niveau 3)
Permanent skade, som kræver indlæggelse eller behandling hos praktiserende læge eller øget plejeindsats eller for indlagte patienter øget behandling, eller andre skader, som kræver akut livreddende behandling.	Alvorlig (niveau 4)
Død	Død (niveau 5)

Det skal dog bemærkes, at indlæggelseskrævende hændelser ikke kan afgrænses selvstændigt i den nye DPSD-2 database. Dette vil medføre behov for en betydelig manuel sortering af hændelser, som scorer "moderat" i den nye database.

Tabel 10. Kriterier for vurdering af alvor i scoringssystem brugt af Lisby M et al.¹⁸ og Larsen MD et al.²³

Benævnelse	Definition	Definition af nøglebegreber
Potentiel fatal	Medicineringsfejl, der vurderes at indebære en reel klinisk risiko for patientens liv	Fatal referer til at medicineringsfejlen kunne føre til patientens død
Potentiel alvorlig	Medicineringsfejl, der vurderes, at indebære en reel klinisk risiko for at forvolde skade på patienten	Skade inkluderer medicineringsfejl, hvor det skønnes nødvendigt at iværksætte aktiv behandling for at restituere patienten. En alvorlig potentiel fejl vil kunne medføre enten forbigående eller permanente skade på patienten
Potentiel signifikant	Medicineringsfejl, der vurderes, at indebære en reel klinisk risiko for at være til gene for patienten - uden at forvolde skade	Gene omfatter ubehag som følge af forkert dosis, forkert lægemiddel eller manglende dosering af et lægemiddel, der kunne have påført patienten smerter, svimmelhed mm. Foranstaltninger, der ville blive

		iværksat for at overvåge konsekvenser af en medicineringsfejl, fx blodprøver, hyppige blodtryksmålinger mm.
Potentiel non-signifikant	Medicineringsfejl, der vurderes at være uden klinisk betydning for patienten	Uden klinisk betydning referer til, at patienten har været udsat for en medicineringsfejl, men at fejlen hverken gav anledning til skade eller unødvendige gener for patienten.

I den videnskabelige produktion om hændelser benyttes forskellige klassifikationsmetoder mht. hvor alvorlige konsekvenserne af hændelser og risici har været. Fælles for metoderne til alvorsvurdering er, at de skelner skarpt mellem mindre alvorlige hændelser og hændelser/risici som medfører indlæggelse, forlænget indlæggelse, behov for akut livreddende behandling, behov for overflytning til mere intensiv overvågning, varige men og død.

Bilag 3 Gennemgang af litteratur

Ved gennemgang af epidemiologiske studier for primær (almen praksis og plejehjem) og sekundær sektor er der taget udgangspunkt i eksisterende litteratur om medicineringsfejl og lægemiddelrelaterede utilsigtede hændelser herunder både dansk og udenlandsk litteratur. Kriteriet for udvælgelse af artikler til nærværende rapport har været beskrivelse af LUTH med skade. Resultaterne bygger på litteratur publiceret frem til 2008 (tabel 11).

Tabel 11. Oversigt over søgeresultater

Sektor	Databaser	Søgeord	Antal udvalgte studier
Almen praksis	PubMed, International pharmaceutical abstracts, Cochrane database of systematic reviews, EMBASE, Web of Science	Medication error, adverse drug reaction, drug therapy/adverse effects, iatrogenic disease/drug therapy AND outpatients, ambulatory care, patient admission, primary medical care	29
Plejehjem	Medline, International pharmaceutical abstracts	Adverse drug events, adverse drug reactions, adverse drug withdrawal events, aged, drug therapy, drug-related problems, medication-related problems, nursing homes, therapeutic failures, treatment failures	7
Sekundær sektor	PubMed, Cinahl, EMBASE, PsychINFO	Adverse drug event, ADE, ADE/medication errors, ADE/errors	31

I almen praksis nævnes hovedsagligt tre lægemiddelgrupper (kardiovaskulære lægemidler, analgetika og hypoglykæmiske lægemidler) som årsag til 86,5 % af alle forebyggelige lægemiddelrelaterede utilsigtede hændelser (tabel 12)⁴⁷.

Bortset fra orale kontrceptiva og førstegenerations antihistaminer, som kun er rapporteret i studier fra 1970'erne, har de samme lægemiddelgrupper i almen praksis været involveret i utilsigtede hændelser set over tid.

Tabel 12. Lægemidler involveret i utilsigtede hændelser i almen praksis⁴⁷.

Lægemiddelgruppe	Utilsigtede hændelser (forebyggelige og ikke-forebyggelige, LUTH)	Forebyggelige lægemiddelrelaterede utilsigtede hændelser (fLUTH)	Fatale og livstruende (indlæggelseskrævende) fLUTH
Kardiovaskulære	33,3 % [1,1-73,6 %]	47,0 % [35,0-59,0 %] -	46,6 % [6,0-80,0 %]
Orale kontrceptiva	22,5 % [19,1-25,8 %]	-	-
CNS-virkende	10,1 % [6,9-49,7 %]	5,3 % [0-10,5 %]	14,9 % [5,0-44,0 %]
Respiratoriske	5,6 % [0,8-7,8 %]	1,0 % [1 studie]	12,2 % [5,3 %-14,0 %]
Hypoglykæmiske (sulfonylurinstoffer, insulin)	7,3 % [1,3-7,7 %]	10,9 % [1 studie]	8,4 % [5,3-16,7 %]
Analgetika	9,1 [4,5-22,2 %]	28,6 % [22,1-35,0 %]	11,9 % [6,7 %-33,3 %]
Antibiotika	9,0 % [4,0-31,1 %]	4,1 % [3,1-5,0 %]	9,5 % [3,3-20,0 %]

%-tallet angiver antallet af henholdsvis LUTH, fLUTH eller alvorlige fLUTH inden for hver lægemiddelgruppe i forhold til det totale antal af henholdsvis LUTH, fLUTH eller alvorlige fLUTH. Data er angivet som median med tilhørende range.

Incidensen af utilsigtede hændelser i primær sektoren er forholdsvis høj, og højere på plejehjem end i almen praksis. Incidensen af forebyggelige lægemiddelrelaterede utilsigtede hændelser er af samme størrelsesorden i almen praksis og på plejehjem, men andelen af utilsigtede hændelser, som kan forebygges, er dobbelt så høj blandt plejehjemsbeboere (tabel 13 og 14). I almen praksis ses også, at forebyggelige utilsigtede hændelser i langt højere grad kræver hospitalsindlæggelse, end utilsigtede hændelser generelt (tabel 13)^{47, 48}.

Tabel 13. Incidens af lægemiddelrelaterede utilsigtede hændelser i almen praksis^{a 47}

Incidens i almen praksis	Antal utilsigtede hændelser
Antal LUTH pr. 1000 personmåneder:	14,9 (4.0-91.3)
Antal fLUTH pr. 1000 personmåneder:	5,6 (1.1-10.1)
% af LUTH, som er forebyggelige:	21 % (11-38 %)
Antal LUTH, som kræver hospitalsindlæggelse pr. 1000 personmåneder:	0,45 (0.10-13.1)
Antal fLUTH, som kræver hospitalsindlæggelse pr. 1000 personmåneder:	4,5 (1 studie)

^a incidens er udregnet pr. 1000 personmåneder for at undgå at ekstrapolere data ud over den reelle opfølgningstid i de enkelte studier, og angivet som medianværdi med tilhørende range.

Tabel 14. Incidens af lægemiddelrelaterede utilsigtede hændelser på plejehjem^{a 48}

Incidens på plejehjem	Antal utilsigtede hændelser
Antal LUTH pr. 1000 personmåneder:	27,0 (11,9-72,6)
Antal fLUTH pr. 1000 personmåneder:	6,9 (4,1-9,7)
% af LUTH, som er forebyggelige:	46 % (42-51 %)

^a incidens er udregnet i personmåneder for at undgå at ekstrapolere data ud over den reelle opfølgningstid i de enkelte studier, og angivet som medianværdi med tilhørende range.

Medicineringsfejl i primærsektoren sker oftest i forbindelse med ordination og monitorering. Mere specifikt er de hyppigste fejl manglende monitorering eller manglende reaktion på kliniske/laboratorieresultater, non-compliance hos patienten og doserings- eller frekvensfejl⁴⁷.

Studier på plejehjem viser, at også her, er det de kardiovaskulære lægemidler, som er involveret i flest utilsigtede hændelser, efterfulgt af CNS-virkende lægemidler, analgetika og antibiotika. Medicineringsfejl på plejehjem sker oftest i forbindelse med ordination og monitorering⁴⁸.

I sekundærsektoren er de hyppigst involverede lægemiddelgrupper i utilsigtet medicineringshændelser: antibiotika, antidiabetika, antikoagulantia, antipsykotika, kardiovaskulære lægemidler, glykokortikoider, kemoterapi, morfika og NSAID midler, diuretika og elektrolyt koncentreter. Litteraturgennemgangen viser overordnet, at fLUTH ofte involverer specifikke processer (overflytninger, kommafejl), patientfaktorer (antal lægemidler, morbiditet) og i særdeleshed specifikke lægemidler eller lægemiddelgrupper.

For sekundærsektoren var det muligt i otte af de 33 studier (tabel 15) at identificere lægemidler eller lægemiddelgrupper, der var involveret i dødsfald eller livstruende tilstande. Tabel 15 viser en detaljeret oversigt over forekomsten af lægemiddelrelaterede utilsigtede hændelser (LUTH), forebyggelige LUTH, fatale og livstruende LUTH samt involverede lægemidler.

Tabel 15. Oversigt over forekomst af lægemiddelrelaterede utilsigtede hændelser (LUTH), forebyggelige LUTH, letale og livstruende LUTH samt involverede lægemidler i sekundær sektor.

Lægemidler involveret i død eller livstruende LUTH ²	LUTH n/N (%)	Forebyggelige LUTH n/N (%)	Andel af letale og livstruende LUTH n/N (%)	Reference
Digoxin; antidiabetika (metformin)	235/5.497 (4)	NA	Død: 5/235 (2)	Raschetti (1999) ⁴⁹
Opioider; antibiotika; analgetika	26/10.778 (0.2)	5/26 (19)	Død: 1/26 (3) Livstruende: 1/26 (3)	Kaushal (2001) ⁵⁰
Antikoagulantia; opioider; insulin; benzodiazepiner	2571	317/2571 (12)	Død: 3/317 (0,9) Livstruende: 36/317 (11)	Winterstein (2002) ⁵¹
Amoxicillin; acetylsalicylsyre; warfarin; ceftriaxone; midazolam; metoprolol; heparin; insulin	481/6.383 (8)	28/481 (5)	Død: 0 ² Livstruende: 10/28 (35)	Hardmeier (2004) ⁵²
Warfarin; digoxin; kalium	815 ¹ 9.8/100 måneder	338/815 (42)	Død: 3/815 (0.4) Livstruende: 33/815 (4)	Gurwitz (2005) ⁵³
Opioider; lidokain; kombination af NSAID og heparinanaloger	483/937 (49)	NA	Død: 6/483 (1) Livstruende: 17/483 (4)	Nebecker (2005) ⁵⁴
Antikoagulantia; opioider	1.116 (uni hosp) 4.4/100 indlæggelser 501 (Kom. Hosp) 6.2/100 indlæggelser	NA	Død: 1/1.116 (0.09) Livstruende: 142/1.116 (13) Død: 3/501(0.6) Livstruende: 79/501 (16)	Kilbridge (2006) ⁵⁵
NSAID, diuretika, warfarin, ACE hæmmere, antidepressiva, betablokkere, opioider, digoxin, prednisolon	1225/ 18.820 (7)	Definitely or possible avoidable: Over 70 %	Død: 27/ 18.820 (0.01)	Pirmohamed (2004) ³⁰

NA: Not Available (information ikke tilgængelig)

Bilag 4 Bruttoliste over risikosituationslægemidler

Selvstændigt bilag (regneark) med baggrundsmateriale for liste over risikosituationslægemidler.

Bilag 5 Begrebsafklaring "utilsigtet hændelse" inden for lægemiddelområdet

Et væsentligt problem i samspillet omkring lægemidler, patientsikkerhed og pharmacovigilance er manglen på entydige begreber. Dette har resulteret i inkonsistente og usammenlignelige forekomster af medicineringsfejl og utilsigtede hændelser, relateret til lægemidler^{56, 57, 58, 59, 60, 61, 62}. En problematik, som arbejdsgruppen jævnligt er stødt ind i, fordi de forskellige aktører som udgangspunkt har haft fundamentalt forskellig opfattelse af indholdet i begreberne:

- Faktuel **skade** på patienten er en central del af begrebet "utilsigtet hændelse" i pharmacovigilance sammenhæng, hvorimod risiko for skade er tilstrækkelig i patientsikkerhedssammenhæng^{63, 64, 65, 66, 67}.
- **Årsagssammenhæng** er centralt i patientsikkerhed, hvor en formodet sammenhæng mellem en utilsigtet hændelse (UTH) og et lægemiddels anvendelse eller manglende anvendelse benævnes en lægemiddelrelateret utilsigtet hændelse (LUTH). I pharmacovigilance sammenhæng benyttes i stedet begrebet adverse drug reaction (ADR), når der er tale om en årsagssammenhæng til lægemidlet^{63, 64, 65, 66, 67}.
- ADR oversættes normalt til bivirkning og i traditionel bivirkningssammenhæng antages det, at lægemidlet er **brugt rigtigt**. Samtidig skelner man i bivirkningsterminologien mellem to typer. Type A reaktioner, som antages at være forudsigelige reaktioner på lægemiddelbehandling. De er ofte dosisafhængige og i et vist omfang forebyggelige. Type B reaktioner er oftest uforudsigelige^{61, 63, 65, 67}.

Nogle forskere har yderligere introduceret begrebet "adverse drug event" i patientsikkerhedssammenhæng, men uden tydelig opdeling i forebyggelige og ikke-forebyggelige hændelser.

Andre forskere har for nylig introduceret begrebet *utilsigtede hændelser, hos mennesker, der indtager lægemidler*. Begrebet opdeles i:

- 1) en utilsigtet hændelse som ikke er en reaktion på lægemiddelbehandling
- 2) en utilsigtet reaktion, der ikke er forårsaget af en fejl
- 3) en utilsigtet reaktion, der er forårsaget af medicineringsfejl
- 4) en skadelig medicineringsfejl, der ikke skyldes en bivirkning^{56, 58}.

Ovenstående begreber relaterer alle til resultatet for patienten. Til sammenligning relaterer medicineringsfejl til fejl i det forløb, hvorunder patientens behandling med lægemidlet foregår. I Danmark har faglige eksperter udpeget af 13 sundhedsprofessionelle, videnskabelige og faglige selskaber opnået konsensus om en definition af medicineringsfejl, der afgrænses til fejl, der enten skader patienter eller har potentiale for at skade patienter. Definitionen fokuserer på både proces- og lægemiddelrelaterede fejl, herunder lægemiddelinteraktioner, og har gennem flere kliniske studier (in press) vist sig at være reproducerbar³⁶. Arbejdsgruppen har brugt denne definition af medicineringsfejl i rapportens definitionsliste.

Arbejdsgruppen har fundet det overordentligt brugbart, at der eksisterer konsensus om begrebet medicineringsfejl og opfordrer til, at de relevante parter i Danmark søger konsensus om de øvrige nævnte begreber brugt i lægemiddelsammenhæng: utilsigtet hændelse, adverse event, adverse drug event, adverse drug reaction, lægemiddelrelateret utilsigtet hændelse og, forebyggelig lægemiddelrelateret utilsigtet hændelse (fLUTH).

Arbejdsgruppen har i rapporten valgt at tage udgangspunkt i de begreber, som har udspring i patientsikkerhed, og der har været enighed om så vidt muligt at anvende fLUTH.

Forkortelsesliste

DPSD:	Dansk Patientsikkerhedsdatabase
EU-RMP:	Risikostyringsprogram
flUTH:	Forebyggelig lægemiddelrelateret utilsigtet hændelse
ISMP:	Institute of Safe Medication Practices
JCAHO:	Joint Commission on Accreditation of Healthcare
LUTH:	Lægemiddelrelateret utilsigtet hændelse
NPSA:	National Patient Safety Agency
NSAID:	Non-steroide anti-inflammatoriske midler
USP:	United States Pharmacopeia
UTH:	Utilsigtet hændelse