

# Lääkkeisiin liittyvät haittatapahtumat terveydenhuollossa

## → Outi Laatikainen

proviisori, FT  
Oulun yliopisto,  
Lääketieteellinen tiedekunta,  
farmakologia ja toksikologia,  
MRC Oulu  
outi.laatikainen@oulu.fi

Outi Laatikaisen kliniisen farmakologian oppiaineeseen kuulunut väitöskirja "Medication-related adverse events in health care" tarkastettiin Oulun yliopiston Lääketieteellisessä tiedekunnassa 6.3.2020. Vastaväittäjänä toimi dosentti Tapani Keränen (Tampereen yliopisto, LT, el). Kustoksena toimi professori Miia Turpeinen (Oulun yliopisto, LT, tutkimus- ja arviointiyliääkäri). Väitöskirja on julkaistu sähköisesti Oulun yliopiston Acta-sarjassa:  
<http://jultika.oulu.fi/Record/isbn978-952-62-2513-5>

### Väitöskirja perustuu osajulkaisuihin:

I. Laatikainen O, Miettunen J, Sneck S, Lehtiniemi H, Tenhunen O, Turpeinen M: The prevalence of medication-related adverse events in inpatients - a systematic review and meta-analysis. Eur J Clin Pharmacol 73: 1539-1549, 2017

II. Laatikainen O, Sneck S, Miettunen J, Turpeinen M: Medicines involved in medication errors and near miss events in the Finnish tertiary care hospitals: A longitudinal study from 2007 to 2017. Käsikirjoitus, 2019

III. Laatikainen O, Sneck S, Turpeinen M: The Risks and Outcomes Resulting from Medication Errors Reported in the Finnish Tertiary Care Units: A Cross-sectional Retrospective Register Study. Front Pharmacol 10: 1571, 2020

IV. Laatikainen O, Sneck S, Bloigu R, Lahtinen M, Timo L, Turpeinen M: Hospitalizations due to adverse drug events in the elderly - a retrospective register study. Front Pharmacol 7: 358, 2016

## YDINASIAT

- Lääkkeisiin liittyvät haittatapahtumiin lukeutuvat lääkehaitat ja lääkityspoikkeamat ovat kansainvälisesti yleinen ongelma terveydenhuollossa: Länsimaissa lääkkeisiin liittyvät haitat koskettavat arviolta joka viidettä sairaalassa hoidetuista potilaista, ja Suomessa ne aiheuttavat jopa neljänneksen iäkkäiden päivystyskäynneistä.
- Useimmiten lääkehaitat ovat lieviä, mutta vakavimmillaan ne voivat johtaa pysyvään haittaan tai kuolemaan.
- Lievätkin lääkehaitat ovat potilaan elämänlaadun ja hoitomyöntyvyyden sekä sairaanhoidon kokonaiskustannusten ja rationaalisen lääkehoidon toteutumisen kannalta merkittäviä.
- Ennaltaehkäisevien menetelmien kehittäminen on jatkossa erityisen tärkeää iäkkäiden, monilääkittyjen potilaiden määrien kasvaessa.

## TIIVISTELMÄ

**Johdanto:** Lääkkeisiin liittyvät haittatapahtumat ovat yleinen ongelma terveydenhuollossa, ja niitä esiintyykin lähes poikkeuksetta kaikissa hoitotilanteissa sekä lääkehaittojen että lääkityspoikkeamien muodossa. Lääkkeisiin liittyvät haitat lisäävät merkittävästi potilaiden sairastuneisuutta ja kuolleisuutta, kuormittavat terveydenhuoltoa ja aiheuttavat yhteiskunnallisesti mittavia lisäkustannuksia. Vaikka lääkehaittoja ilmenee kaikilla potilasryhmillä ikäryhmästä riippumatta, tiedetään iäkkäiden potilaiden olevan erityisen alttiita lääkehaittoille. Tutkimuksen tavoitteena oli kartoittaa erikoissairaanhoidon potilailla yleisimmin ilmeneviä lääkehaittoja ja lääkityspoikkeamia ja identifioida lääkehoidon prosessissa ilmeneviä ongelma-kohtia, lääkehaittojen ennaltaehkäisyä ja lääkitysturvallisuuden parantamista.

**Aineistot ja menetelmät:** Lääkkeisiin liittyviä haittoja tutkittiin kokonaisvaltaisesti sekä lääkehaitat että lääkityspoikkeamat huomioiden. Tutkimus koostui neljästä osatyöstä, joissa hyödynnettiin laajasti erilaisia kvalitatiivisia (sisällönanalyysi) ja kvantitatiivisia (meta-analyysi, rekisteritutkimus) tutkimusmenetelmiä. Aineistoina tutkimusprojektissa käytettiin tietokantahakuihin perustuvia kansainvälisiä alkuperäistutkimuksia, kansallista Haipro-aineistoa sekä elektronisia potilaskertomuksia yliopistosairaalan potilasaineistosta.

**Tulokset:** Lähes joka viides (19 %) potilas altistuu lääkehaitalle sairaalahoidon aikana. Lääkehaitat ovat lisäksi erittäin yleisiä iäkkäillä potilailla ja aiheuttavat arviolta neljänneksen (23 %) iäkkäiden potilaiden erikoissairaanhoidon päivystyskäynneistä. Tutkituista lääkityspoikkeamia koskevasta Haipro-ilmoituksista suurin osa sisälsi lääkkeitä samoista ATC-ryhmistä, joita havaittiin lääkehaittojen taustalla. Useimmiten lääkehaitoissa ja lääkityspoikkeamissa olivat osallisina hermostoon vaikuttavat (N-ryhmän) lääkkeet. Tyypillisimmin raportoidut Haipro-ilmoitukset koskivat virheitä lääkkeiden annostelussa (29 %) tai jakamisessa (23 %). Sisällönanalyyseissä selvisi, että lääkityspoikkeamat johtivat useimmiten (34 %) siihen, että potilas jäi ilman lääkettä. Haipro-ilmoitusten riskinarviossa havaittiin ongelmia, jotka vaikeuttavat aineiston kokonaisvaltaista hyödyntämistä organisaatioiden lääkitysturvallisuustyössä.

**Johtopäätökset:** Lääkehaitat ovat yleisiä suomalaisessa terveydenhuollossa ja aiheuttavat terveystalouden ylimääräisen kuormituksen lisäksi merkittäviä taloudellisia haasteita yhteiskunnassa. Vaikka suuri osa lääkkeisiin liittyvistä haittatapahtumista on vakavuudeltaan lieviä, on niillä suuri vaikutus sekä potilaiden elämänlaatuun että hoitomyöntyvyyteen. Yleisyydestään huolimatta lääkkeisiin liittyvät haittatapahtumat ovat aliraportoitu ongelma, jonka hallinta vaatii aktiivisten ennaltaehkäisy menetelmien kehittämisen tueksi jatkuvaa tutkimustyötä.

**Avainsanat:** Erikoissairaanhoido, lääkehaitta, lääkityspoikkeama, lääkitysturvallisuus, potilasturvallisuus, terveydenhuolto

## JOHDANTO

Lääkkeisiin liittyviin haittatapahtumiin luetaan sekä lääkehaitat että lääkityspoikkeamat, jotka tapahtumatyyppinä eroavat toisistaan merkittävästi. Siinä missä lääkehaitat kuvaavat lääkkeen farmakologiaan suoraan tai välillisesti yhdistettäviä reaktioita tai tapahtumia ovat lääkityspoikkeamat lääkehoidon prosessissa tapahtuvia virheitä ja erehdyksiä. Tapahtumatyypeillä on tästä huolimatta tärkeä yhteys, sillä mikäli lääkehaitan syyksi todetaan lääkityspoikkeama, katsotaan lääkehaitta ennaltaehkäistäväksi (Kuva 1). Tällä yhteydellä on erityisen tärkeä merkitys lääkitysturvallisuustyössä ja lääkehaittoja ennaltaehkäisevässä toiminnassa, sillä lääkityspoikkeamien aktiivisella ennaltaehkäisyllä kyettäisiin estämään merkittävä osa lääkehaitoista.

Vaikka lääkitysturvallisuutta on viimeisten vuosikymmenten ajan pyritty lisäämään kansallisesti ja kansainvälisesti sekä lääkeviranomaisten että erilaisten järjestöjen määräyksillä ja ohjeistuksilla, ovat aiemmat tutkimukset osoittaneet lääkkeisiin liittyvien haittatapahtumien olevan erittäin yleisiä sekä sairaalahoidon aikana että avohoidossa (Alhawassi ym. 2014, Alshehri ym. 2017, Oscanoa ym. 2017). Tutkimusten välisistä otos-, menetelmä- ja terminologiaeroista johtuen arviot haittatapahtumien yleisyydestä vaihtelevat suuresti lääkehaittojen kohdalla 1,6 prosentista 58 prosenttiin ja lääkityspoikkeamien kohdalla 3,3 prosentista 72,5 prosenttiin kaikista potilaista (Alshehri ym. 2017, Dequito ym. 2011, Hakkarainen ym. 2012, Kiekkas ym. 2011). Laajemmissa meta-analyseissa suoria ja epäsuoria lääkehaittoja on arvioitu ilmaantuvan 16,8 prosentilla ja 9,2 prosentilla kaikista aikuispotilaista. (Miguel ym. 2012, De Vries ym. 2008). Lääkityspoikkeamia on arvioitu ilmaantuvan keskimäärin 19,6 prosentilla sairaalassa hoidettavista potilaista (Keers ym. 2014). Lääkehaittojen ja lääkityspoikkeamien välinen suhde on edelleen korostunut useissa tutkimuksissa tehdyissä arvioissa, joiden mukaan 30–50 prosenttia lääkehaitoista on ennaltaehkäistäviä (Giardina ym. 2018, Hakkarainen ym. 2012, Härkänen ym. 2018).

Suomessa julkisessa terveydenhuollossa ilmeneviä lääkityspoikkeamia seurataan vapaaehtoiseen ilmoittamiseen perustuvan Haiopro-ilmoitusjärjestelmän avulla (Rauhala ym. 2018). Lisäksi Fimea kerää kansallisella tasolla tietoa kaikista lääkehaitoista terveydenhuollon ammattilaisten ja potilaiden ilmoitusten perusteella. Sairaaloissa ilmenevien lääkehoidon ongelmien lisäksi lääkkeiden käyttöön tiedetään liittyvän ongelmia myös avohoidon potilailla (Alhawassi

si ym. 2014). Avohoidon tapahtumien tutkiminen on kuitenkin haasteellista, sillä kotihoidossa ilmenevien haittojen havainnointi nojaa useimmiten potilaiden omaan ilmoitusaktiivisuuteen. Useimmiten katavaa tietoa saadaan kerättyä lähinnä vakavimmista haittatapahtumista, jotka johtavat päivystyksellisiin sairaalahoitojaksoihin. Sairaalahoidossa tapahtuvien lääkehaittojen tapaan arviot avohoidossa tapahtuvista sairaalahoitoon johtavista lääkehaitoista vaihtelevat suuresti. Näissä tutkimuksissa erityisen merkittävässä roolissa on otospopulaation ikä: siinä, missä sairaalahoitoa vaativien lääkehaittojen ilmaantuvuudeksi arvioidaan koko väestön tasolla 2–5 prosenttia, on vaihteluväli iäkkäiden potilaiden kohdalla 5–46 prosenttia keksiarvoesiintyvyyden ollessa 11 prosenttia (Alhawassi ym. 2014, Bouvy ym. 2015, Pedrós ym. 2014). Primääristen sairaalahoitojaksojen lisäksi potilaan lääkehoidossa ilmenevien ongelmien tiedetään lisäävän myös riskiä sekundäärisille hoitojaksoille: mikäli ongelmia ei havaita ensimmäisellä hoitojaksolla, on uusien sairaalahoitojaksojen mediaanesiintyvyyttä 21 prosenttia kotiutettujen potilaiden keskuudessa (El Morabet ym. 2018).

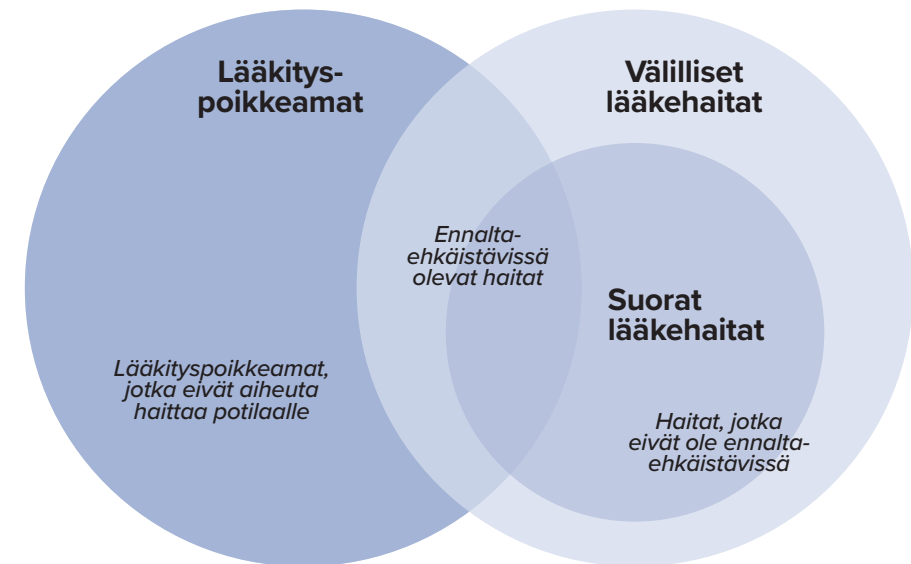
Lääkkeisiin liitetyille haitoille voivat altistaa erinäiset potilaaseen, lääkkeeseen tai prosessiin liittyvät tekijät. Vaikka korkealla iällä on havaittu vahvin korrelaatio lääkehaitoille altistavana tekijänä, tunnetaan nykyisin myös muita potilaskohtaisia ominaisuuksia, jotka voivat merkittävästi lisätä lääkehaittojen riskiä. Näistä keskeisimpiä ovat tietyt lääkkeiden farmakokinetiikkaan vaikuttavat geneettiset tekijät, munuaisten vajaatoiminta, polyfarmasia ja monisairastavuus (Alhawassi ym. 2014, Krähenbühl-Melcher ym. 2007, Takahashi ym. 2018). Lääkkeisiin liittyvät riskitekijät pohjaavat useimmiten joko lääkkeiden farmakologiaan (kapea terapeutinen leveys, selkeä näyttö aiemmin käytön yhteydessä ilmeneistä vakavista haitoista) tai käytön yhteydessä ilmeneviin virheen mahdollisuuksiin (Sheikh ym. 2017). Useat kansalliset yhdistykset ovatkin koonneet korkean riskin lääkkeitä erilaisiin listoihin, jotka voivat vaihdella esimerkiksi hoitotilanteen mukaan. Tyypillisimmin korkean riskin lääkkeinä käsitetään antikoagulantit, hepariinit, insuliinit, NSAID-lääkkeet, antibiootit, diureetit, beetasalpaajat, solunsalpaajat, opiaatit ja psykoleptit (Alhawassi ym. 2014, Lapatto-Reiniluoto ym. 2015, Wolfe ym. 2018). Myös samankaltaisen pakkauksen tai valmistimen vuoksi sekaantumisvaarassa olevat näköisnimiset lääkkeet luetaan riskilääkkeiksi (Emmerton ja Rizk 2012). Lääkehoidon prosessissa lääkehaitoille altistaviksi tilanteiksi on havaittu erityisesti

potilaan siirrot riippumatta siitä, tapahtuvatko ne organisaatioiden välillä vai yksittäisen organisaation sisällä (Belda-Rustarazo ym. 2015). Lisäksi on havaittu, että lääkehaittojen ilmenemisen riski on erityisesti koholla hoidon alkuvaiheessa ensimmäisten kolmen hoitopäivän aikana. Useimmiten prosessiperäisiä ongelmia aiheuttavat lääkitystiedon siirtymiseen liittyvät katkokset (Ben-Yehuda ym. 2011).

Lääkehaittoihin liittyy kohonnutta sairastuneisuutta ja kuolleisuutta, minkä vuoksi ne kuormittavat merkittävästi terveydenhuoltoa sekä perusterveydenhuollon että erikoissairaanhoidon osalta. Terveydenhuollon kuormittuminen on vakava ongelma erityisesti tulevaisuudessa ikääntyneiden potilaiden määrien kasvaessa entisestään suhteessa muihin ikäryhmiin. Toiminnallisten ongelmien lisäksi lääkehaittoihin liittyy myös merkittäviä taloudellisia huolenaiheita. On arvioitu, että Euroopan Unionin alueella lääkehaitat aiheuttavat vuositasolla 79 miljardin euron edestä lisäkustannuksia terveydenhuollolle (European Commission 2008). Tutkimuksesta riippuen yksittäiseen lääkehaittaan liittyvät kustannukset vaihtelevat 2 262 dollarista 7 192 euroon ja yksittäisen lääkityspoikkeaman kustannukset 2,58 eurosta 111 727 euroon (Hoonhout ym. 2010, Marques ym. 2016, Walsh ym. 2017). Molempien tapahtumatyypp-

pien osalta arvion suurta vaihtelua selittävät haitan luonne sekä hoitotilanne, jossa haitta ilmenee: Vakavat ja henkeä uhkaavat haitat aiheuttavat ymmärrettävästi enemmän hoitotoimenpiteitä ja pitkittyneitä hoitokausia aiheuttaen näin merkittäviä lisäkustannuksia potilaan hoitoon (Walsh ym. 2017). Lisäksi on arvioitu, että erikoissairaanhoidossa, erityisesti tehohoidon yksiköissä, ilmenevät haittatapahtumat aiheuttavat suurempia kustannuksia kuin perusterveydenhuollossa ilmenevät haitat (Davies ym. 2009, Walsh ym. 2017).

Lääkehaittoihin keskittyvä tutkimus on keskeisessä asemassa sekä rationaalisen lääkehoidon kehittämiseksi, lääkitysturvallisuuden parantamiseksi, että etsittäessä ratkaisuja terveydenhuollon toiminnan turvaamiseen tulevaisuudessa. Lääkehaittojen kuvaaminen sekä lääkkeisiin, potilasryhmiin ja hoitoprosesseihin liittyvien riskien tunnistaminen ja kuvaaminen on keskeisessä asemassa ratkaisumallien kehittämisessä paitsi terveydenhuollon organisaatioiden sisällä, myös kansallisesti ja kansainvälisesti. Tässä tutkimuksessa pyrittiin selvittämään, minkälaisia lääkehaittoja ja lääkityspoikkeamia erikoissairaanhoidossa ilmenee sekä tunnistamaan ne lääkkeet, jotka näihin tapahtumiin useimmiten liittyvät.



Kuva 1. Lääkkeisiin liittyviin haittatapahtumiin lukeutuvien suorien lääkehaittojen, välillisten lääkehaittojen ja lääkityspoikkeamien välinen yhteys.

## AINEISTOT JA MENETELMÄT

Väitöstutkimus toteutettiin neljän osatutkimuksen muodossa, joista osatyöt I ja IV keskittyivät lääkehaittojen ja osatyöt II ja III lääkityspoiikkeamien tutkimiseen sairaanhoidon yksiköissä. Näin muodostettiin kokonaisvaltainen kuva lääkkeisiin liittyvien haitta-tapahtumien esiintymisestä suomalaisen esikoissairanhoidon ympärillä.

### Lääkehaitat erikoissairanhoidossa

Väitöstutkimuksen osatyössä I muodostettiin meta-analyysin ja systemaattisen kirjallisuuskatsauksen keinoin kooste sairaalahoitajaksojen aikaisesta nykytilanteesta länsimaisessa terveydenhuollossa. Tutkimus toteutettiin sähköisin tietokantahauin Pubmedista, Medlinesta, Scopuksesta, Web of Sciencesta ja Cochranesta. Tutkimukseen hyväksyttiin kaikki alkuperäistutkimukset, joissa lääkehaitat (suorat tai välilliset) oli määritelty WHO:n määritelmän mukaisesti, jotka kohdistuivat aikuisväestöön, joissa lääkehaittojen lukumäärä oli ilmoitettu selkeästi ja jotka oli kirjoitettu englanniksi.

Erikoissairanhoidon päivystyskäyntejä aiheuttavia lääkehaittoja tutkittiin osatyössä IV retrospektiivisen rekisterianalyysin keinoin. Tutkimuksessa aineistona käytettiin satunnaisotantaa vuoden 2014 aikana Oulun seudun yhteyspäivystyksen erikoissairanhoidossa hoidetuista yli 65-vuotiaista potilaista (n=290). Jokaisen potilaan potilaskertomuksesta kerättiin tietoja muun muassa potilaan iästä, sukupuolesta, lääkähoidosta, tulosyystä, laboratoriotuloksista ja liitännäissairauksista. Lisäksi jokaisen potilaan lääkähoidon ja tulosyyn välistä yhteyttä arvioitiin tutkimusryhmän toimesta. Kausaliteetin arvioinnissa käytettiin kontrollimenetelmänä Naranjon algoritmia soveltuvin osin.

### Sairaalahoidon aikaiset lääkityspoiikkeamat suomalaisessa erikoissairanhoidossa

Tutkimuksen osatyössä II kuvattiin deskriptiivisessä analyysissä ensimmäisen kerran Suomessa vuosien 2007 ja 2017 välillä tehdyt Haipro-ilmoitukset (n=90 352). Haipro-ilmoitusten narratiivisessa osassa ilmenevien lääkeaineiden ja valmisteenimien tunnistamista varten kehitettiin hakumenetelmä käyttäen hyväksi kaikkia Suomen markkinoilla sillä hetkellä olevien lääkeaineiden ja lääkevalmisteiden nimiä. Kehitetyn hakumenetelmän avulla lääkkeet kyettiin tunnistamaan ja jaottelemaan ATC-koodeittain. Kerättyjä tietoja verrattiin Kelan Lääketilastosta kerättyihin lääkekulutustietoihin vastaavalta ajanjaksolta. Lisäksi

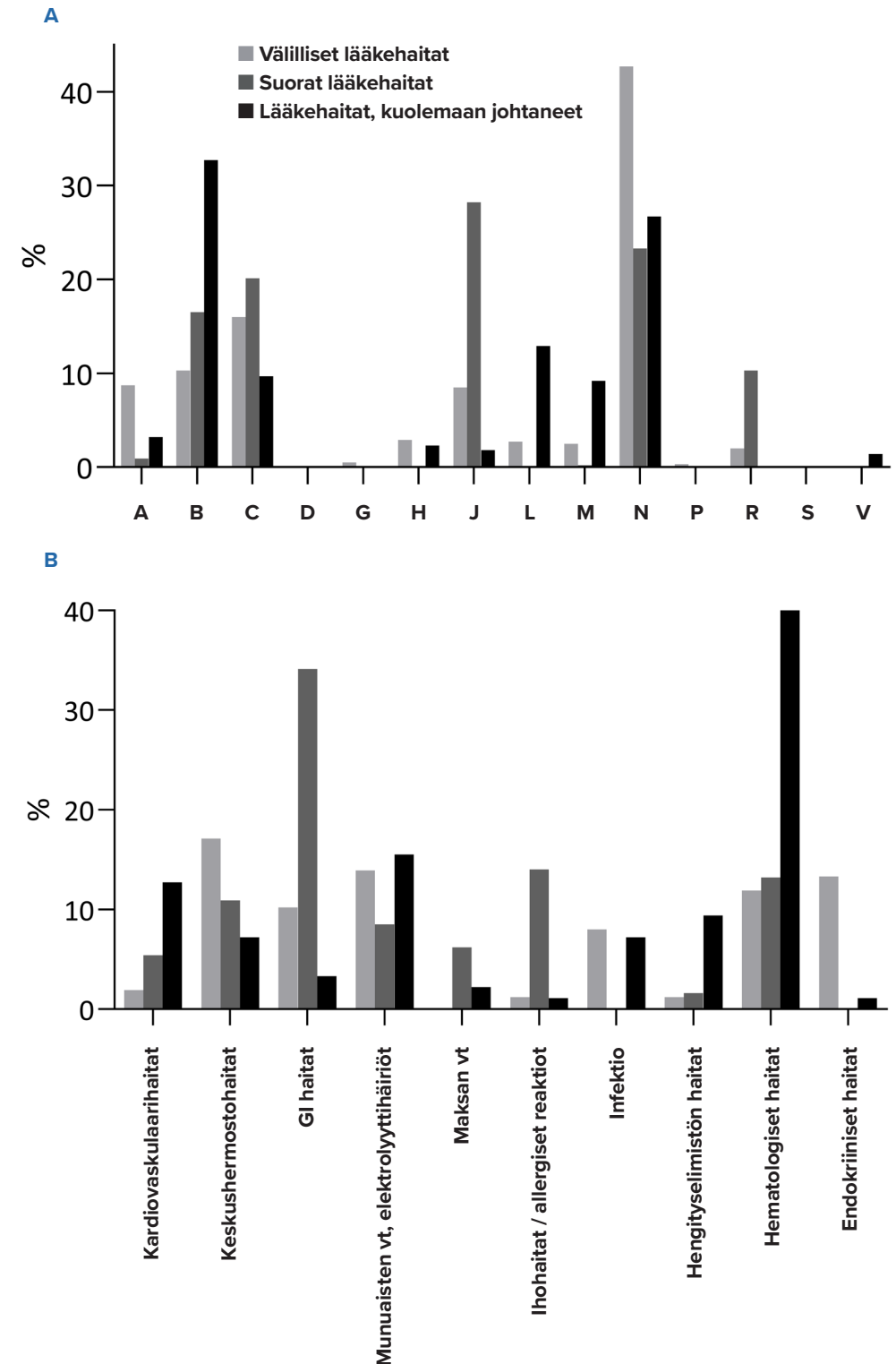
aineistosta koostettiin ja analysoitiin ilmoituksista saatua kategorista tietoa koskien muun muassa poiikkeamatyyppiä, ilmoittajien ammattiryhmää sekä tapahtumien aiheuttamaa potilashaittaa ja riskiä.

Osatyössä III kansallisesta Haipro-aineistosta valittiin yhden vuoden otos (2016–2017) potilaille tapahtuneiden lääkityspoiikkeamien osalta. Tutkimukseen ei sisällytetty Haipro-ilmoituksia, jotka oli luokiteltu ”läheltä piti” -tapahtumiksi. Osatyön II tulosten pohjalta otoksesta suodatettiin edelleen viisi yleisimmän Haipro-ilmoituksissa mukana ollutta ATC-ryhmää, joista osatyössä II kehitettyyn ATC-hakumenetelmään perustuen jokaisesta ryhmästä eristettiin kolme Haipro-ilmoituksissa yleisimmän osallisuutta sisältävää Haipro-ilmoitusta. Kaikille TOP15 lääkkeitä sisältäneille Haipro-ilmoituksille (n=1 477) tehtiin ilmoitusten narratiivisen osan sisällönanalyysi, jonka perusteella ilmoitukset ryhmiteltiin viiteen eri luokkaan tapahtuman lääkinällisen lopputuloksen perusteella (Potilas ei saanut lääkettä, Potilas sai ylimääräisiä annoksia lääkettä, Potilas sai väärän annoksen lääkettä, Potilas sai väärää lääkettä, Sekalaiset). Lisäksi tutkimuksessa arvioitiin eri lääkevalmisteista tehtyihin ilmoituksiin liittyvää riskiä.

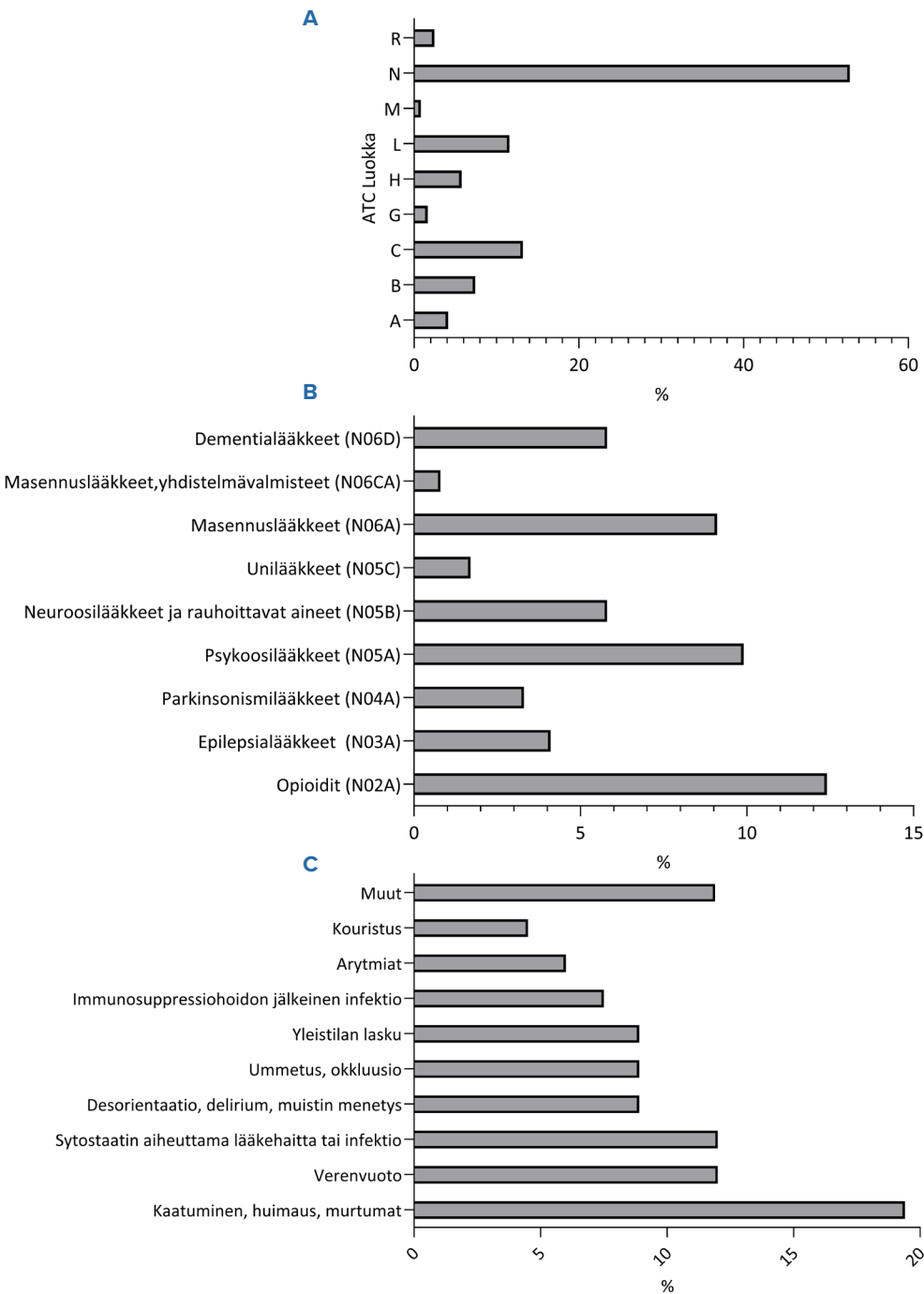
## TULOKSET

### Lääkehaitat erikoissairanhoidon aikana ja iäkkäiden päivystyksellisten erikoissairanhoidokäyntien syynä

Länsimaihin kohdennetussa tutkimuksessa meta-analyysiin sisällytettyjen 9 artikkelin perusteella selvisi lääkehaittojen koskettavan arviolta lähes joka viidettä (19 %) sairaalassa hoidettavaa potilasta. Suorissa, välillisissä ja kuolemaan johtaneissa lääkehaitoissa tyypillisimmin osallisena olleet lääkeaineryhmät sekä potilailla ilmenneet haittatyyppit on esitetty **Kuvassa 2**. Lääkehaittojen vakavuutta arvioitiin kirjallisuuskatsaukseen sisällytettyjen tutkimusten ilmoittamien lukujen keskiarvoina. Lääkehaitoista kohtalaisen vakavia oli keskiarvolta 56,9 prosenttia (MD 63,5, SD 25,2), vakavia 27,7 prosenttia (MD 28,9, SD 15,1) ja henkeä uhkaavia tai kuolemaan johtaneita 3,7 prosenttia (MD 2,0, SD 4,9). Vain yksi tutkimus raportoi lievät lääkehaitat, joiden osuus oli 71,1 prosenttia. Välillisistä lääkehaitoista keskiarvolta 32,3 prosenttia (MD 29,6, SD 22,6) oli ennaltaehkäistävässä. Vain yksi tutkimus raportoi ennaltaehkäistävässä olevien suorien lääkehaittojen määrän, joka oli 53,3 prosenttia. Sairaalahoidon aikaisille lääkehaitoille altistaviksi tekijöiksi havaittiin pitkä hoitoaika sairaalassa, potilaan korkea ikä, polyfarmasia, pitkäai-



Kuva 2. Sairaalahoidon aikana ilmenneet lääkehaitat (B) sekä lääkehaitoissa osallisena olleet lääkkeet ATC-ryhmittäin (A).



**Kuva 3.** Iäkkäillä potilailla päivystyskäynteihin johtaneet lääkkeet ATC-ryhmittäin (A), ATC-alaluokat haittoissa yleisimmin osallisena olleiden N-ryhmän lääkkeiden osalta (B) sekä tulosyöhyen johtaneet haittatapahtumat (C).

kaisdiagnoosien korkea määrä sekä kardiovaskulaarisairaudet.

Oulun seudun yhteispäivystyksen potilasaineistosta toteutetussa retrospektiivisessä analyysissä havaittiin miltei neljäsosan (23,1 %) iäkkäiden potilaiden erikoissairaanhoidon päivystyskäynneistä johtuvan lääkehaitasta. Otoksessa potilaiden keski-ikä oli 77 vuotta (vaihteluväli 65–95 vuotta). Potilailla säännöllisessä käytössä olevien lääkkeiden määrän keskiarvo oli 7,5 (vaihteluväli 0–22 lääkettä) ja tarvittaessa käytettävien lääkkeiden 2 (vaihteluväli 0–15 lääkettä). Suurin osa potilaista (90,7 %) oli itsenäisesti asuvia. Potilaista 54,1 prosenttia (n=157) oli sisätautipotilaita, 23,4 prosenttia (n=68) kirurgisia potilaita, 20,3 prosenttia (n=59) neurologisia potilaita ja 0,7 prosenttia (n=6) muilla erikoisaloilla hoidettavia potilaita. Potilaiden taustatiedoista ainoastaan polyfarmasian havaittiin nostavan sairaalahoitoa vaativan lääkehaitan riskiä (OR = 3,3, 95% CI 1,5–6,9, p=0,01).

Sairaalahoitoa vaatineet lääkehaitat ja niissä osallisena olleet lääkeryhmät on esitetty **Kuvassa 3**. Yleisimmin potilailla esiintyi huimausta, kaatumista ja murtumia. Keskushermoston kautta vaikuttavat lääkeaineet (N-ryhmä) kattoivat yli 50 prosenttia lääkehaitoissa osallisina olleista lääkkeistä. Tyypillisimpiä lääkehaitoissa osallisina olleita N-ryhmän lääkkeitä olivat opiaatit, antipsykootit ja antidepressantit. Ainoastaan 40 prosenttia potilailla ilmenneistä lääkehaitoista tunnistettiin päivystyskäynnin yhteydessä.

#### Lääkityspoikkeamat suomalaisessa erikoissairaanhoidossa

Kansallisen Haiipro-aineiston 10 vuoden analyysin perusteella havaittiin, että suurin osa (80 %, n=66 944 ilmoitusta) lääkityspoikkeamiin liittyvistä lääkeaineista kuului viiteen ATC-ryhmään, A (Ruuansulatuserintien sairauksien ja aineenvaihduntasairauksien lääkkeet), B (Veritautien lääkkeet), C (Sydän- ja verisuonisairauksien lääkkeet), J (Systemisesti vaikuttavat infektiolääkkeet) ja N (Hermostoon vaikuttavat lääkkeet). Näistä ATC ryhmistä selkeästi yleisimmin lääkityspoikkeamiin osallistuivat N-ryhmän lääkkeet koko seurantajakson ajan. Seurantajakson aikana lääkekulutus oli suurin ATC-ryhmillä N, A ja C, mutta kohtalaisen matalaa ATC ryhmillä B ja J. Kulutukseen nähden ATC-ryhmillä B ja J raportoitui siis suhteessa enemmän lääkkeisiin liittyviä haittatapahtumia, kun taas ATC-ryhmien N, A ja C osalta suuren raporttimäärän voidaan osittain katsoa liittyvän suuriin käyttöasteisiin. Koko seurantajakson ajan yleisimmin raportoidut lääkityspoikkeamat olivat annosteluvir-

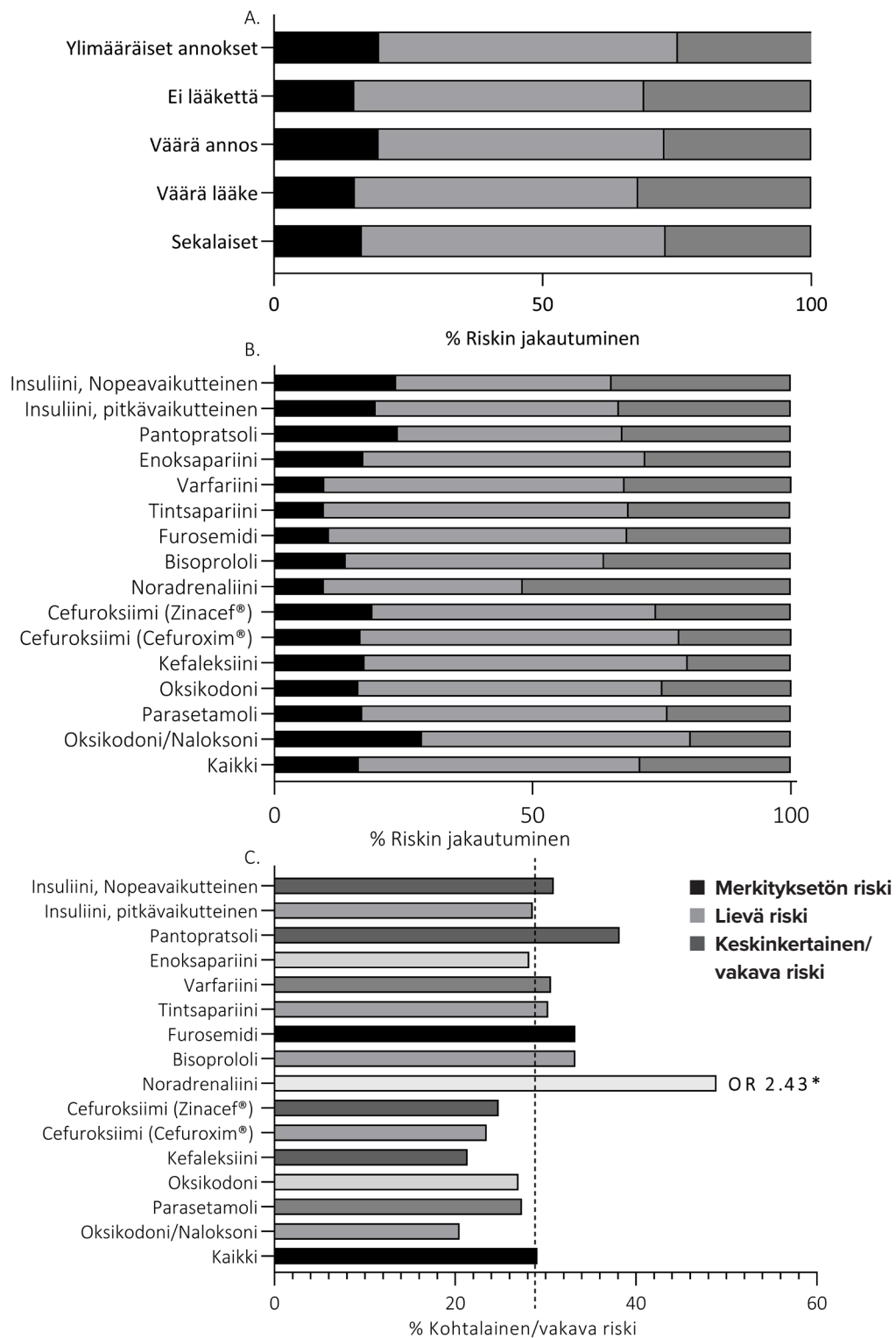
he (29,4 %) ja jakovirhe (23,0 %). Läheltä piti -ilmoituksista suurin osa oli jakovirheitä (68,9 %) ja potilaalle tapahtuneista ilmoituksista annosteluvirheitä (90,2 %). Kaikista Haiipro-ilmoituksista 4,5 prosenttia oli arvioitu aiheuttavan kohtalaista tai merkittävää haittaa potilaalle, 20,1 prosenttia lievää haittaa ja 55,7 prosenttia merkityksetöntä haittaa. Ilmoitusten aiheuttama riski oli samalla tavoin arvioitu merkityksettömäksi tai lieväksi 59,3 prosentissa, kohtalaiseksi 12,0 prosentissa ja merkittäväksi tai vakavaksi 0,8 prosentissa ilmoituksista.

Haiipro-aineiston pienemmästä, vuoden 2016–2017 otoksesta tehdyssä sisällönanalyysissä havaittiin, että suurin osa (33,9 %, n=509 ilmoitusta) lääkityspoikkeamista johti lääkkeen annostelematta jättämiseen. Loput ilmoituksista jakautuivat tasaisesti neljän muun lääkehoidon lopputuloksen kesken (14,9–19,4 %). Sisällönanalyysiin valittujen TOP15 lääkkeiden välillä ei havaittu tilastollisesti merkitsevää eroa siinä, millaisia tapahtumatyyppejä kullakin lääkkeellä esiintyi. Myöskään eri lopputulemien kesken ei havaittu eroa riskin jakautumisessa. Tyypillisimmin eri lopputuloksiin johtivat satunnaiset virheet ja onohdukset, lääkitystiedon siirtymiseen liittyvät ongelmat ja lääkkeen annostelu väärälle potilaalle.

Kun TOP15 lääkkeisiin liittyville tapahtumille arvioitua riskiä vertailtiin eri lääkevalmisteiden kesken, havaittiin, että noradrenaliinilla on tilastollisesti suurempi todennäköisyys olla osallisena suuren riskin ilmoituksissa (OR 2,45, 95 % CI 1,35–4,61, p=0,001) (**Kuva 4**). Vaikka sisällönanalyysin perusteella moni riskilääkkeeksi luettava lääke oli osallisena tapahtumissa, joissa potilaaseen kohdistunut riski oli ilmeinen, eivät ne nousseet esille Haiipro-ilmoituksiin käsittelyvaiheessa arvioidussa riskissä. Esimerkkejä tällaisista olivat esimerkiksi insuliinivalmisteiden sekaantumisen keskenään, insuliinin annostelu väärälle potilaalle, Klexanen ylimääräinen annostelu tai annostelematta jättäminen tai lääkkeen annostelu väärän antoreitin kautta (esim. peg-letkuun tarkoitettu valmiste annosteltu iv-reittiä pitkin). Näin ollen tutkimus osoitti merkittäviä ongelmia Haiipro-ilmoituksiin liittyvien poikkeamien riskinarviossa eri yksiköissä.

#### POHDINTA

Läkehaitat ovat kansainvälisesti yleinen ongelma terveydenhuollossa. Pelkästään Euroopan Union alueella läkehaitat aiheuttavat vuosittain 200 000 kuolemantapausta ja aiheuttavat lisäksi lievempiä haittoja miljoonille lääkkeidenkäyttäjille (European



**Kuva 4. Sisällönanalysissa havaitut lääkehoidon lopputulokset sekä niihin liittyvä riski tapahtumityypeittäin (A), TOP15 lääkkeisiin liittynyt riski (B) sekä TOP15 lääkkeisiin liittynyt korkean riskin todennäköisyys (C). Riski on arvioitu ilmoituksen käsittelijän toimesta terveydenhuollon yksiköissä.**

Commission 2008). Väitöskokonaisuuden osatöiden tulokset korostavat, että korkeatasoisesta terveydenhuollosta huolimatta suomalaisessa lääkehoidossa törmätään samoihin ongelmiin kuin muuallakin maailmassa. Sen lisäksi, että lääkehaittoja ilmenee joka viidennellä sairaalassa hoidetulla potilaalla, aiheuttavat ne huomattavan määrän ylimääräisiä sairaalahoitojaksoja erityisesti iäkkäillä potilailla. Väitöstyössä saadut tulokset ovat linjassa aiempien tutkimusten kanssa, joiden mukaan sairaalassa hoitetuista potilaista lääkehaittoja ilmenee 2,3–21,3 prosentilla (Martins ym. 2014). Aiemmissä tutkimuksissa iäkkäillä potilailla ilmenevien lääkehaitan aiheuttamien sairaalahoitojaksojen esiintyvyys on niin ikään havaittu korkeaksi vaihdellen 5 prosentista 46 prosenttiin (Alhawassi ym. 2014).

Vaikka sairaalassa tapahtuvien lääkityspoikkeamien tarkkaa lukumäärää ei vapaaehtoisuuteen perustuvien ilmoitusmenetelmien perusteella voida tarkasti arvioida, tiedetään yksistään erikoissairaanhoidossa tehtävän vuositasona noin 13 000 Haipro-ilmoitusta lääkehoitoon liittyen. Raportoidut lääkehaitat ja lääkityspoikkeamat ovat kuitenkin vain murto-osa kaikista lääkehoidossa ilmenevistä haittatapahtumista: Useimmiten havainnointi suosii kaikkein vakavimpien haittojen ilmenemistä, eikä suurinta osaa lääkkeisiin liittyvistä lievemmistä ongelmista koskaan havaita (Montesi ja Lechi 2009). Lievemmilläkin haittatapahtumilla on kuitenkin usein keskeinen merkitys potilaan elämänlaatuun sekä lääkehoidon onnistumiseen ongelmien ruokkiessa hoitomyöntyvyyden laskua potilaiden keskuudessa (Keers ym. 2013, Pagnioti ym. 2019). Näin ollen lääkkeisiin liittyvien haittatapahtumien todellinen laajuus on todennäköisesti merkittävästi arvioitua laajempi ja vaikeampi ongelma. Organisaatiossa lääkityspoikkeamien raportoinnilla on keskeinen rooli lääkitysturvallisuuden kehitystyössä. Tässä tutkimuksessa havaittiin, että nykyisillä menetelmillä lääkityspoikkeamien aiheuttaman riskin arvioinnissa on puutteita, minkä vuoksi Haipro-ilmoituksista saatava kokonaisvaltainen hyöty jää vaillinaiseksi. Jatkossa terveydenhuollossa tarvitaan aiempaa tehokkaampien analyysimenetelmien lisäksi entistä laajempaa keskitettyä farmakologista osaamista ja lääkitysturvallisuustimejä lääkitysturvallisuuden organisaationlaajuista kehitystyötä varten.

Sen lisäksi, että lääkehaitat aiheuttavat lisääntyneitä sairastuneisuutta ja kuolleisuutta, liittyy niihin selkeitä ongelmia terveydenhuollon resursoinnin suhteen. Sairaalahoitoa aikana lääkehaitat aiheutta-

vat ylimääräisiä hoitotoimenpiteitä ja lisäävät sairaalahoitojakson pituutta lisäten sekä terveydenhuollon kokonaiskustannuksia että terveystalouden kuormitusta (Alhawassi ym. 2014, Oscanoa ym. 2017, Walsh ym. 2017). Tutkimuskokonaisuudessa erityisen merkittävänä pidettiin löydöstä, jonka mukaan joka neljäs iäkkäiden potilaiden erikoissairaanhoidon päivystyskäynneistä oli lääkehaitan aiheuttama. Jatkossa onkin syytä arvioida, mitä iäkkäiden potilaiden lääkehoitoa tulisi kehittää trendin muuttamiseksi. Nykyisessä lääkehoidon prosessissa ongelmien tiedetään usein kulminoituvan ajantasaisen lääkitystiedon siirtoon hoidon rajapinnoilla (Belda-Rustarazo ym. 2015, Breuker ym. 2017). Erityisen suuria ongelmia on havaittu lääkitystiedon siirtymisessä erikoissairaanhoidon ja perusterveydenhuollon hoitotahojen välillä: Huonosti siirtyvä lääkitystieto ja lääkehoidon kokonaisvastuun pirstaloituminen eri hoitotahojen ja määräävien lääkäreiden välillä aiheuttaa sekaannusta sekä terveydenhuollon ammattilaisten että potilaiden keskuudessa. Lisäksi nykykäytäntö hankaloittaa rationaalisen lääkehoidon toteuttamista lääkehoidon tarkastusten vaikeutuessa ja lääkelistojen venyessä tarpeettoman pitkiksi. Hoitovastuun keskittäminen ja lääkehoidon aktiivinen seuraaminen erityisesti riskiryhmien ja monilääkittyjen potilaiden kohdalla tulisi olla keskeisenä kehityskohteenä tulevaisuuden lääkehoitoprosesseja suunniteltaessa.

Arviolta 30–50 prosenttia lääkehaitoista on ennaltaehkäistävissä (Alhawassi ym. 2014). Ennaltaehkäistävät lääkehaitat aiheutuvat lääkityspoikkeamista, minkä vuoksi kansallisesti kerätyllä Haipro-aineistolla on merkittävä potentiaali lääkitysturvallisuutta parannettaessa. Lääkehaittojen ja lääkityspoikkeamien välistä yhteyttä korostavat entisestään tämän tutkimuksen tulokset, joiden mukaan suurin osa sekä lääkehaitoista että lääkityspoikkeamista liittyvät ATC-ryhmiin A (Ruuansulatuselinten sairauksien ja aineenvaihduntasairauksien lääkkeet), B (Veritautien lääkkeet), C (Sydän- ja verisuonisairauksien lääkkeet), J (Systemisesti vaikuttavat infektiolääkkeet) ja N (Hermostoon vaikuttavat lääkkeet). Näistä N-ryhmän lääkkeet korostuivat kaikissa väitöstudiumin osatöissä erityisen usein haittatapahtumiin linkittyviksi lääkkeiksi. Vaikka osa N-ryhmän lääkkeillä ilmenevistä ongelmista selittyy kyseisen ryhmän korkeilla kulutusluvuilla ovat monet ryhmän lääkkeistä farmakologiansa perusteella riskilääkkeitä, joiden määräämiseen ja käsittelyyn tulisi kiinnittää erityistä huomiota.

Koska väitöstyössä hyödynnettiin laajasti erilaisia

tutkimusmenetelmiä ja hyödynnettiin vaihtelevasti erilaisia aineistoja, tutkimuksen avulla kyettiin muodostamaan selkeä kokonaiskuva lääkkeisiin liittyvistä haittatapahtumista suomalaisessa erikoissairaanhoidossa. Tutkimuksessa jouduttiin kuitenkin poissulkemaan perusterveydenhuollon puolella ilmenevät lääkehaitat ja lääkityspoikkeamat, minkä vuoksi tulokset eivät ole yleistettävissä koko terveydenhuollon osalta. Lääkehaittojen sekä erityisesti Hai-pro-aineiston luonteeseen liittyvien raportointipuutteiden vuoksi tutkimuksen ei voida ajatella yksiselitteisesti kuvaavan kaikkia lääkkeisiin liittyviä haittatapahtumatyypppejä. Myös tutkimuksen kansainvälisessä yleistettävyydessä on rajoituksia, sillä tutkimusaineisto rajautui kuvaamaan lähinnä länsimaisessa sairaanhoidossa ilmeneviä tapahtumia.

## JOHTOPÄÄTÖKSET

Lääkkeisiin liittyviä haittatapahtumia esiintyy yleisesti sekä sairaalahoitossa että avohoidon potilailla. Sairaalahoitona aikana arviolta joka viides potilas kokee lääkehaitan. Iäkkäiden potilaiden erikoissairaanhoidon päivystyskäynneistä jopa neljäsosa on lääkehaitan aiheuttamia. Arviolta 30–50 prosenttia lääkehaitoista on ennaltaehkäistäviä eli niiden taustalta voidaan tunnistaa lääkityspoikkeama. Lääkehaittojen ja lääkityspoikkeamien välistä kiinteää suhdetta korostaa tutkimuksen löydös, jonka mukaan suurin osa molemmista haittatyypeistä tapahtuu lääkkeillä viidestä eri ATC-ryhmästä, A (Ruuansulatuselinten sairauksien ja aineenvaihduntasairauksien lääkkeet), B (Veritautien lääkkeet), C (Sydän- ja verisuonisairauksien lääkkeet), J (Systeemisesti vaikuttavat infektio- ja N (Hermostoon vaikuttavat lääkkeet). N-ryhmän lääkkeet ovat selkeästi useimmiten osallisina sekä lääkehaitoissa että lääkityspoikkeamissa.

Lääkkeisiin liittyvät haittatapahtumat ovat yleisyydestään huolimatta huonosti tunnistettu ja aliraportoitu ongelma terveydenhuollossa. Haittojen tunnistaminen on ensisijaisen tärkeää sekä lääkitysturvallisuuden että kokonaisvaltaisen potilasturvallisuuden parantamisessa. Tulevaisuudessa terveydenhuollossa tulisikin kehittää entistä tehokkaampia menetelmiä sekä lääkehaittojen parempaan tunnistamiseen että nykyisten aineistojen tehokkaampaan hyödyntämiseen.

## SUMMARY

### Medication-related adverse events in health care

#### → Outi Laatikainen

MSc. (Pharm), PhD, post doc researcher  
University of Oulu, Faculty of Medicine,  
Pharmacology and Toxicology, MRC Oulu  
outi.laatikainen@oulu.fi

*MSc.(Pharm.) Outi Laatikainen's Doctoral Thesis "Medication-related adverse events in health care" was inspected in the University of Oulu, Faculty of Medicine, in March 6th 2020. Docent Tapani Keränen acted as the opponent and Professor Miia Turpeinen acted as custodian. The Doctoral Thesis can be found from the University of Oulu, Acta Electronica Publications -database: <http://jultika.oulu.fi/Record/isbn978-952-62-2513-5>*

**Introduction:** Medication-related adverse events (MRAEs) include both directly and indirectly pharmacology-related adverse events (ADRs and ADEs) as well as medication errors (MEs), i.e. errors in the medication process. MRAEs are highly common in both inpatient and outpatient setting, causing increased morbidity and mortality and straining health care systems worldwide. Previous studies have shown that MRAEs cause approximately 2–5% of all unplanned hospitalizations in the general population with numbers as high as 11% detected within the elderly patients. Besides higher age, polypharmacy, the use of high-risk medicines and certain stages in the treatment process have been detected further increasing the risk for adverse events. Besides affecting patients' health and causing major organizational challenges, MRAEs are known for causing severe economic consequences, which, in the future, many countries can have severe difficulties to overcome.

**Methods:** In this research project, all MRAEs were studied in the Finnish tertiary care in order to form as comprehensive of an overview of the current situation as possible. The study consisted of two parts, where the first described ADEs and ADRs and the second focused on MEs. The study was conducted with a variety of qualitative and quantitative methods, using both national and international data, e.g. the national Hai-pro-reports and electronic database searches. The main objective was to describe the

types of medication-related incidents occurring in health care as well as the medicines most commonly involved in them.

**Results:** Nearly one fifth (19%) of hospitalized patients were affected to ADEs during hospitalization. The risk for inpatient ADEs was increased by increased length of stay, higher age, polypharmacy, high number of comorbidities, and cardiovascular comorbidities. It was also discovered that close to a quarter (23%) of all specialized care emergency department hospitalizations of geriatric patients were caused by ADEs. Medicines from the same ATC groups were involved in both in-hospital events as well as the events leading to geriatric hospitalizations.

The MEs analyzed in this research project most commonly involved same medicine groups that were detected in the adverse drug event studies. Majority of reported errors resulted in no harm or minor harm to the patient. Similarly, the risk assessed for error events was mainly detected insignificant or minor. However, in a closer analysis of the Hai-pro-reports from a take of 1488 reports it was detected that majority of reports concerning high-risk events were yet assessed low in risk indicating assessment error in the report analysis process.

**Conclusions:** MRAEs are highly common in the inpatient setting. They affect nearly one fifth of patients during hospitalization, but also strain the health care system by causing significant amount of unplanned hospitalizations in the elderly patients. Approximately 30–50% of ADEs are preventable, i.e. caused by MEs, highlighting the close association and importance of these two events. Thus, in order to improve medication safety and effectively prevent harmful events in the future, both event types must be closely studied in order to gain a comprehensive understanding of the problem. Furthermore, the existing detection methods and analysis processes must be enhanced in order to improve the patient safety work within health care organizations.

**Keywords:** adverse drug event, health care, medication error, medication safety, patient safety, pharmacoepidemiology, tertiary care

## SIDONNAISUUDET

Ei sidonnaisuuksia.

## KIRJALLISUUS

Alhawassi, TM, Krass I, Bajorek BV ym.: A systematic review of the prevalence and risk factors for adverse drug reactions in the elderly in the acute care setting. *Clin Interv Aging* 9: 2079–2086, 2014

Alshehri GH, Keers RN ja Darren MA: Frequency and nature of medication errors and adverse drug events in mental health hospitals: A systematic review. *Drug Saf* 40: 871–86, 2017

Belda-Rustarazo S, Cantero-Hinojosa J, Salmeron-García A ym.: Medication reconciliation at admission and discharge: An analysis of prevalence and associated risk factors. *Int J Clin Pract* 69: 1268–1274, 2015

Ben-Yehuda A, Bitton Y, Sharon P ym.: Risk factors for prescribing and transcribing medication errors among elderly patients during acute hospitalization. *Drugs & Aging* 28: 491–500, 2011

Bouvy JC, De Bruin ML ja Koopmanschap MA: Epidemiology of adverse drug reactions in Europe: A review of recent observational studies. *Drug Saf* 38: 437–453, 2015

Breuker C, Macioce V, Mura T ym.: Medication errors at hospital admission and discharge: Risk factors and impact of medication reconciliation process to improve healthcare. *J Patient Saf* 1, 2017. doi: 10.1097/PTS.0000000000000420

Davies EC, Green CF, Taylor S ym.: Adverse drug reactions in hospital in-patients: A prospective analysis of 3695 patient-episodes. *PLoS ONE* 4(2): e4439, 2009

Dequito AB, Mol PGM, van Doormaal JE ym.: Preventable and Non-preventable adverse drug events in hospitalized patients. *Drug Saf* 34: 1089–1100, 2011

Emmertson LM ja Rizk MFR: Look-Alike and Sound-Alike Medicines: Risks and 'solutions.' *Int J Clin Pract* 34: 4–8, 2012

European Commission. Proposal for a regulation amending, as regards pharmacovigilance of medicinal products for human use. Regulation (EC) No 726/2004. Impact Assessment. I (December): 12, 2008

Giardina C, Cutroneo PM, Mocciaro E ym.: Adverse drug reactions in hospitalized patients: Results of the FORWARD (Facilitation of reporting in hospital ward) study. *Front Pharmacol* 9: 350, 2018

Hakkarainen KM, Hedna K, Petzold M ym.: Percentage of patients with preventable adverse drug reactions and preventability of adverse drug reactions – A Meta-Analysis. *PLoS ONE* 7(3): e33236, 2012

Hoonhout LHF, de Bruijne MC, Wagner C ym.: Nature, occurrence and consequences of medication-related adverse events during hospitalization. *Drug Saf* 33: 853–864, 2010

Härkänen, M, Vehviläinen-Julkunen K, Murrells T ym.: Medication administration errors and mortality: Incidents reported in England and Wales between 2007–2016. *Res Social Adm Pharm* 15: 858-863, 2018

Keers RN, Williams SD, Cooke J ym.: Prevalence and nature of medication administration errors in health care settings: A systematic review of direct observational evidence. *Ann Pharmacother* 47: 237–256, 2013

Keers RN, Williams SD, Cooke J ym.: Impact of interventions designed to reduce medication administration errors in hospitals: A systematic review. *Drug Saf* 37: 317–32, 2014

Kiekkas P, Karga M, Lemonidou C ym.: Medication errors in critically ill adults: A review of direct observation evidence. *Am J Crit Care* 20: 36–44, 2011

Krähenbühl-Melcher A, Schlienger R, Lampert M ym.: Drug-related problems in hospitals. *Drug Saf* 30: 379–407, 2007

Lapatto-Reiniluoto O, Patinen L, Niemi M ym.: Drug-related inadvertent deaths in a university hospital - A declining trend. *Basic Clin Pharmacol Toxicol* 117: 421–426, 2015

Marques FB, Penedones A, Mendes D ym.: A systematic review of observational studies evaluating costs of adverse drug reactions. *Clinicoecon Outcomes Res* 8: 413–426 2016

Martins ACM, Giordani F ja Rozenfeld S: Adverse drug events among adult inpatients: A meta-analysis of observational studies. *J Clin Pharm Ther* 39: 609–620, 2014

Miguel A, Azevedo LF, Araújo M ym.: Frequency of Adverse drug reactions in hospitalized patients: A systematic review and meta-analysis. *Pharmacoepidemiol Drug Saf* 21: 1139–1154, 2012

Montesi G ja Lechi A: Prevention of medication errors: Detection and audit. *Br J Clin Pharmacol* 67: 651–655, 2009

El Morabet N, Uitvlugt EB, van den Bemt BJB ym.: Prevalence and preventability of drug-related hospital readmissions: A systematic review. *J Am Geriatr Soc* 66: 602–608, 2018

Oscanoa TJ, Lizaraso F ja Carvajal A: Hospital admissions due to adverse drug reactions in the elderly. A meta-analysis. *Eur J Clin Pharmacol* 73: 759–770, 2017

Panagioti M, Khan K, Keers RN ym.: Prevalence, severity, and nature of preventable patient harm across medical care settings: Systematic review and meta-analysis. *BMJ (Clinical Research Ed.)* 366: 4185, 2019.

Pedrés C, Quintana B, Rebolledo M ym.: Prevalence, risk factors and main features of adverse drug reactions leading to hospital admission. *Eur J Clin Pharmacol* 70: 361–367, 2014

Rauhala A, Kinnunen M, Kuosmanen A ym.: Mitä vapaaehtoiset vaaratapahtumailmoitukset kertovat? *Suomen Lääkärilehti* 46: 2716–2721, 2018

Sheikh A, Dhingra-Kumar N, Kelley E ym.: The third global patient safety challenge: Tackling medication-related harm. *Bull World Health Org*, 95: 546–546A, 2017

Takahashi Y, Sakuma M, Murayama H ym.: Effect of baseline renal and hepatic function on the incidence of adverse drug events: The Japan adverse drug events study. *Drug Metab Pers Ther* 33: 165–173, 2018

De Vries EN, Ramrattan MA, Smorenburg SM ym.: The incidence and nature of in-hospital adverse events: A systematic review. *BMJ Quality & Safety* 17: 216–223, 2018

Walsh EK, Hansen CR, Sahm LJ ym.: Economic impact of medication error: A systematic review. *Pharmacoepidemiol Drug Saf* 26: 481–497, 2017

Wolfe D, Yazdi F, Kanji S ym.: Incidence, causes, and consequences of preventable adverse drug reactions occurring in patients: A systematic review of systematic reviews. *PLoS ONE* 13(10): e0205426, 2018