

# Doseringer og doseringsanbefalinger av uhensiktsmessige legemidler til eldre

—  
**Marion Jensen**

*Masteroppgave i farmasi, Mai 2014*



## Forord

Masteroppgaven ble utført ved forskningsgruppen *Mikrobiologi og molekylær- og farmakoepidemiologi (MMPE)*, Institutt for Farmasi (IFA), Universitetet i Tromsø, i tidsperioden oktober 2013 til mai 2014. Veiledere for oppgaven har vært førsteamanuensis Kjell H. Halvorsen og overingeniør Frode Skjold.

Takk til instituttet, og alle som har bidratt til at denne oppgaven var gjennomførbar. Vil også takke alle som har bidratt gjennom alle fem årene her på IFA. En stor takk til Kjell som har stilt opp gjennom hele perioden med gode råd og konstruktive tilbakemeldinger, og ikke minst motiverende ord. Takk til Frode som tålmodig har hjulpet meg med statistiske problemstillinger.

Takk til venner og familie som har støttet meg, motivert meg, og ikke minst holdt ut med meg gjennom hele perioden. Takk til Stefan som har hjulpet til med SPSS-problemer, og som tidvis har fungert som selskap på lesesalen. Takk til Christoffer som har oppmuntret meg med sitt smittende humør, og sørget for avkobling fra oppgaven med (litt for) lange matpauser.

En ekstra stor takk til Anne, Kine og Tine som virkelig har stilt opp, både gjennom gleder og sorger, oppturer og nedturer. Dere har vært fantastiske støttespillere, ikke bare gjennom masterperioden, men gjennom alle fem årene her på IFA. Jeg er ufattelig glad i dere alle tre, og gleder meg allerede til vår første reunion!

Tromsø, mai 2014

Marion Jensen

## Innholdsfortegnelse

Forord .....	2
Forkortelser .....	5
Definisjoner .....	6
Sammendrag .....	7
Abstract .....	9
Innledning.....	10
Eldre og legemidler.....	10
Legemiddelbruk blant eldre .....	13
Polyfarmasi.....	14
Multidose .....	15
Uhensiktsmessige legemidler til eldre .....	17
Metoder for å avdekke uhensiktsmessig forskrivning .....	18
Beers' Criteria:.....	19
START/STOPP- listene:.....	20
NORGEP (Norwegian General Practice)-lista:.....	20
Doseringsanbefalinger til eldre .....	23
Formål .....	25
Materiale og metode.....	26
Studiepopulasjon.....	26
Studiedesign .....	26
Databearbeidelse .....	26
Variabler .....	27
Statistiske analyser .....	27
Etikk.....	28
Resultater.....	29
Diskusjon.....	42
Doseringsanbefalinger til eldre .....	42
NORGEP-doseringer til pasienter i åpen omsorg og sykehjem .....	43
Oppsummering og diskusjon av kriteriene.....	44
Eldre.....	58
Polyfarmasi.....	59
Validitet og reliabilitet.....	60
Styrker og svakheter.....	61
Styrker .....	61

Svakheter.....	62
Konklusjon .....	64
Referanser.....	65
Vedlegg 1: “The Norwegian General Practice (NorGeP) criteria...” .....	69
Vedlegg 2: START-sjekkliste .....	72
Vedlegg 3: STOPP-sjekkliste.....	74
Vedlegg 4: Søkehistorikk, Pubmed.....	78

## Forkortelser

ACB - Antikolinerg Kognitiv Byrde skala

ACE - Angiotensin-konverterende enzym-hemmer

ARB - Angiotensin II reseptorblokker

ARS – Antikolinerg Risiko Skala

ATC - Anatomisk Terapeutisk Kjemisk (klassifikasjon)

BZD - Benzodiazepinderivat

GDH - Geriatric Dosage Handbook

NORGEP – Norwegian General Practice

NSAID - Ikke-steroid antiinflammatorisk legemiddel

SPC - Summary of Product Characteristics

SPSS - Statistical Package for the Social Sciences

SSRI - Selektiv serotoninreopptakshemmer

START - Screening tool to alert doctor's to right treatment

Std - Standardavvik

STOPP - Screening tool of older people's potentially inappropriate prescriptions

TCA - Trisyklisk antidepressiv

vs. - Versus

WHO - Verdens helseorganisasjon

## Definisjoner

**Eldre** – De fleste I-land i verden har akseptert 65 år som definisjonen på en eldre person [1]. Her i Norge har Statistisk Sentralbyrå (SSB) definert eldre som de  $\geq 67$  år (pensjonsalder). Definisjonen av eldre vil variere etter hvilken verdensdel eller hvilket land man ser på. I flere afrikanske land vil for eksempel eldre bli definert som de  $\geq 50$  år [1].

**Farmakodynamikk** – Effekten et legemiddel har på kroppen [2].

**Farmakokinetikk** – Effekten kroppen har på legemidler [2], og beskrives ofte med følgende prosesser: absorpsjon, distribusjon, metabolisme og eliminasjon [3].

**Legemiddelrelaterte problem** - “En hendelse eller et forhold som skjer i forbindelse med legemiddelbehandlingen, og som reelt eller potensielt interfererer med ønsket helseeffekt” [4].

**Multidose (MD)** – “Maskinell pakking av doseringspakker til personer som trenger hjelp til å dosere og/eller huske å ta legemidlene sine til riktig tid” [5]. Hver pose er forseglet, og inneholder informasjon om hva den inneholder (antall tabletter, hvilket legemiddel og i hvilken styrke), hvem den er til, samt dato for inntak og tidspunkt for inntak.

**Summary of Product Characteristics (SPC)** – “Sammendrag av all dokumentasjon som ligger til grunn for myndighetenes godkjenning av preparatet” [6].

**Underbehandling** – Manglende forskriving av legemiddel til pasient med indikasjon [7].

## Sammendrag

### *Bakgrunn*

Det eksisterer en rekke forskjellige kriterielister som har til hensikt å redusere bruken av uhensiktsmessige legemidler hos eldre. En slik norskutviklet kriterieliste er NORGEP-listen. Den består av 21 uhensiktsmessige enkeltlegemidler, og 15 uhensiktsmessige legemiddelkombinasjoner. Eldre pasienter gjennomgår både anatomiske og fysiologiske endringer som påvirker legemidlers farmakokinetikk og farmakodynamikk. Majoriteten av legemidlene på listen er uheldige på grunn av bivirkninger. Det er også kjent at risikoen for bivirkninger øker med økt dosering. Denne masteroppgaven tar utgangspunkt i multidosede legemidler som er forskrevet til eldre pasienter i åpen omsorg og i sykehjem.

### *Formål*

Kartlegge og sammenligne hvordan legemidler på NORGEP-listen doseres til pasienter i åpen omsorg og i sykehjem. Det skal også undersøkes om de norske godkjente SPC'ene til de aktuelle legemidlene på NORGEP-listen inneholder doseringsanbefalinger for eldre, og om disse samsvarer med anbefalingene i Geriatric Dosage Handbook. I tillegg skal man se på om det er noen forskjell på bruken av polyfarmasi mellom de som er i åpen omsorg og de som er i sykehjem, og mellom NORGEP-brukere og ikke-brukere.

### *Materiale og metode*

Studien, en deskriptiv tverrsnittstudie, er basert på multidosedata fra FARMAKA AS, og inkluderer pasienter 65 år og eldre fra åpen omsorg og sykehjem fra 2009. Legemidlene på NORGEP-lista ble selektert ved hjelp av ATC-koder, og man sammenlignet mediansdoseringen mellom de to settingene. Siden de 15 siste kriteriene er på gruppenivå, og gir opphav til mange mulige kombinasjoner, ble de 3 mest frekvente legemidlene innenfor hver legemiddelklasse identifisert. Til slutt beskrev og sammenlignet jeg om det var noe forskjell i antall legemidler brukt av «NORGEP-pasienter», definert som polyfarmasi, som ble brukt mellom de to settingene. Dette ble undersøkt for tre ulike definisjoner av polyfarmasi;  $\geq 2$ ,  $\geq 4$  og  $\geq 10$  legemidler.



## *Resultater*

For ni av legemidlene på NORGEP listen var det en statistisk signifikant forskjell i bruk mellom de to settingene. Dette gjaldt: trimipramin (kriterium nr. 4), diazepam (kriterium nr. 9), nitrazepam (kriterium nr. 10), zopiklon (kriterium nr. 13), sotalol (kriterium nr. 17), bumetanid (kriterium nr. 27), sertralin (kriterium nr. 29), verapamil (kriterium nr. 33) og mirtazapin (kriterium nr. 36). Syv av legemidlene ble dosert høyere til pasienter i åpen omsorg (trimipramin, diazepam, nitrazepam, zopiklon, sotalol, sertralin, mirtazapin), mens to ble dosert høyere til pasienter i sykehjem (bumetanid, verapamil). Totalt sett samsvarte 15 av doseringsanbefalingene i SPC og GDH, 32 av doseringsanbefalingene samsvarte ikke og i 10 tilfeller var det ikke mulig å sammenligne anbefalinger mellom SPC og GDH. Under halvparten av SPC'ene inneholdt spesifikke doseringsanbefalinger til eldre pasienter. Ved å definere polyfarmasi som bruken av  $\geq 2$  og  $\geq 4$  legemidler, ble det målt statistisk signifikant forskjell mellom de to settingene. Polyfarmasi definert som bruken av  $\geq 10$  legemidler var det ikke mulig å kalkulere siden det var for få brukere i hver kategori.

## *Konklusjon*

De fleste legemidlene på NORGEP-listen doseres likt til pasienter i åpen omsorg og i sykehjem, kun ni legemidler doseres signifikant forskjellig. Omtrent en tredjedel av SPC'ene til NORGEP-legemidlene inneholder doseringsanbefalinger til eldre. Kun en fjerdedel av anbefalingene i SPC og GDH samsvarer. Det er signifikante forskjeller på hvor utsatt pasienter i åpen omsorg og i sykehjem er for polyfarmasi. Pasienter som bruker legemidler på NORGEP-listen er mer utsatt for polyfarmasi enn pasienter som ikke bruker disse legemidlene.

## **Abstract**

Inappropriate prescribing is prevalent in elderly patients. To improve the quality of drug prescribing within this population several criteria lists have been developed. The Norwegian General Practice criteria list consists of 21 single preparations and 15 combinations that should be avoided in the elderly. Age-related changes affect both the pharmacokinetics and pharmacodynamics properties of drugs. As a result, elderly patients are more susceptible to adverse drug reactions. The majority of drugs on the Norwegian General Practice criteria list have especially high risk for adverse drug reactions in elderly. The aim of this study was to compare drug dosages between patients in home nursing services and in nursing homes. We also examined if the Norwegian SPC's contained dose recommendations for drugs on the Norwegian General Practice, and if these recommendation corresponded to recommendations in Geriatric Dosage Handbook. At last we examined if one of the two settings were more prone to the use of multiple drugs, i.e., polypharmacy.

## Innledning

### Eldre og legemidler

Forventet levealder var i Norge i 2012 79,4 år for menn og 83,4 år for kvinner [8]. Det er flere årsaker til den høye forventede levealderen. Lav spedbarnsdødelighet, gode levekår, medisinsk utvikling og god tilgang på helsetjenester, samt bedre og flere behandlingsalternativer er noen av faktorene som trekkes frem [9]. Samtidig blir det stadig utviklet nye og bedre metoder for diagnostikk og behandling [10]. Etter hvert som man blir eldre forandrer kroppen seg. Anatomiske og fysiologiske forandringer vil påvirke både farmako-kinetiske og -dynamiske forhold for legemidler. For eksempel vil det intracellulære væskevolumet reduseres og fettdepotene øke, noe som igjen kan medføre økt utskillelse av vannløselige legemidler, samt føre til opphoping av fettløselige legemidler. Ved at organfunksjoner endres, vil også kroppens evne til å bekjempe sykdom reduseres. Dette er noen av grunnene til at økt alder disponerer for økt sykkelighet, og som igjen medfører økt legemiddelbruk. Tabell 1 gir en oversikt over hvordan økende alder påvirker effekten av legemidler [11].

Nyrene renser blodet for avfall og overflødig væske. Med årene vil funksjonen til nyrene reduseres, en prosess som allerede starter i 20-årene. Ved 65 års alderen er nyrenes funksjon redusert med om lag 45 %, mens en 90-åring vil ha omtrent 30 % av nyrefunksjonen til en ung voksen. En ofte brukt tommelfingerregel er at nyrefunksjonen reduseres med omtrent 1 % i året [12]. Denne endringen vil over tid påvirke mengde legemiddel som utskilles via nyrene, og er en av årsakene til at man må vurdere dosereduksjon hos eldre. Hvis et legemiddel som skilles uforandret ut via nyrene skal doseres til en 80-åring, vil doseringen være 70 % av dosen gitt til en på 60 år [12]. Likevel finnes det tilfeller hvor man ikke kan anvende denne tenkningen. Et unntak er for eksempel slyngediuretika. Når slike gis til personer med nedsatt nyrefunksjon kan det heller være nødvendig å oppjustere dosen, på grunn av nedsatt tubulær sekresjon [13].

Resultatet av kroppens forandringer gjør at den eldre kan være mer utsatt for sykdom, som igjen medfører behandling med en rekke legemidler. Det er vanskelig å skille mellom aldersforandringer og sykdomssymptomer. Hvis funksjonstapet oppstår på grunn av aldring er tilstanden kausal til aldersforandringen. Hvis funksjonstapet oppstår på grunn av sykdom, har

det en temporal sammenheng til aldring. Funksjonsreduksjon på grunn av sykdom kan ofte behandles, men det samme er ikke tilfelle dersom funksjonsreduksjonen skyldes aldersforandringer. For at en pasient skal få optimal behandling må sammenhengen vurderes. Vektlegges sykdommen for mye, kan pasienten skades av legemiddelbehandlingen, og vektlegges alderen for mye, risikerer man at pasienten ikke får nødvendig behandling for sykdommen [14].

Tabell 1: Oversikt over hvordan økende alder påvirker effekten av legemidler [11].

System	Forandringer	Effekt	Effekt av legemiddelbruk
<b>Gastrointestinal</b>	Endring i sekresjon	Endring i legemiddelabsorpsjon	Endring i oral biotilgjengelighet
	Nedsatt blodstrømming	Endring i biotilgjengelighet	
	Endring i motilitet	Endring i transitt-tid	
	Endring i absorpsjonsoverflate		
<b>Lever</b>	Liten levermasse	Nedsatt serum albumin	Økt biotilgjengelighet
	Redusert hepatisk blodstrømming	Nedsatt metabolisme av legemidler, 30-40 %	Økt risiko for toksisitet
	Nedgang i hepatiske enzymer		
	Nedsatt proteinsyntese		
	Nedsatt regenereringsrate		
<b>Hjerte</b>	Nedsatt cardiacindex	Rask og høy legemiddelpeak	Økt risiko for toksisitet
<b>Nyrer</b>	Redusert størrelse	Redusert renal eliminasjon	Påkrevd dosejustering
	Nedsatt blodstrømming gjennom nyrer		
	Redusert funksjon av nyrer (glomerulær filtrasjonsrate)		
<b>Generelt</b>	Økt mengde kroppsfett	Økt volum for distribusjon av lipofile legemidler	Utsatt eliminasjon og effekt av legemidlet
	Nedsatt mengde kroppsvann	Økt plasmakonsentrasjon av hydrofile legemidler	Høyere frekvens av bivirkninger

## Legemiddelbruk blant eldre

I primærhelsetjenesten er det normalt fastlegen eller sykehjemslegen som har ansvaret for å følge opp legemiddelbruken til den enkelte pasient. Studier har vist at det er vanskelig å holde oversikt over hvilke legemidler pasienter bruker. Legemiddellisten til samme pasient varierer om man henter den fra fastlegen, sykehuset eller hjemmesykepleien [15]. I tillegg anvendes ulike reseptfrie legemidler, naturmidler og kosttilskudd, som kan interferere med øvrig terapi. Folkehelseinstituttet publiserte i 2012 en rapport om eldre og legemiddelbruk basert på tall fra reseptregisteret i 2011 [16]. Tall fra rapporten viser at 91 % av eldre  $\geq 65$  år hentet ut minst ett legemiddel på resept det aktuelle året. I Reseptregisteret registreres ikke legemidler som utleveres til pasienter på institusjoner og i sykehus. Hvis man justerer for dette, øker tallet som har hentet ut minst et legemiddel på resept til 96 %. Av de eldre legemiddelbrukere er det 57 % som har fått levert ut mer enn fem forskjellige legemidler, og 21 % har fått utlevert mer enn 10 forskjellige legemidler. Studier har vist at ved å bruke flere legemidler samtidig, øker faren for bivirkninger, interaksjoner og andre legemiddelrelaterte problem [17, 18]. Eksempler på bivirkninger som er vanlige hos eldre er lavt blodtrykk og svimmelhet, som igjen er uheldige ettersom de fører til økt falltendens [19-21].

27. januar 2011 ble pasientsikkerhetskampanjen “I trygge hender” lansert i Norge. I utgangspunktet skulle kampanjen vare i tre år. Målsettingen var å redusere pasientskader og øke pasientsikkerheten i Norge [22]. Per 2014 har kampanjen byttet navn til “I trygge hender 24-7” og er omgjort til et femårig nasjonalt program. Programmet består av 12 innsatsområder [23]. I forhold til eldre og legemidler er det spesielt tre innsatsområder som er viktige: samstemming av legemiddellister, riktig legemiddelbruk i hjemmetjenesten og riktig legemiddelbruk i sykehjem. Legemiddelsamstemming er definert som: “en metode der helsepersonell i samarbeid med pasienten skal sikre overføring av korrekt informasjon om pasientens aktuelle legemiddelbruk” [24]. Informasjon skal samles fra flest mulig kilder, slik at man ikke mister informasjon om legemiddelbruk når pasienten skrives ut eller bytter avdeling. Slik skal legemiddelsamstemming forebygge feil, og dermed forbedre pasientsikkerheten. For de to andre innsatsområder, riktig legemiddelbruk i hjemmetjenesten og riktig legemiddelbruk i sykehjem, er samstemming av legemiddellister et viktig tiltak for å gjennomføre og nå målene for innsatsområdene.

## Polyfarmasi

Bruk av flere legemidler samtidig, eller polyfarmasi, er et vanlig fenomen blant eldre. Det finnes ulike måter å definere polyfarmasi. Noen definerer det som unødvendig eller overdreven bruk av legemidler, eller bruk av uhensiktsmessige legemidler [25, 26], mens andre definerer det så enkelt som bruk av to eller flere legemidler (minor polypharmacy), eller fire eller flere legemidler samtidig (major polypharmacy) [25, 27, 28]. Andre definisjoner på polyfarmasi er bruken av to eller flere legemidler til å behandle samme sykdom [29] eller to eller flere legemidler fra samme kjemiske klasse [29]. I mange tilfeller vil det nok være mest nyttig å bruke definisjoner som går på hvor hensiktsmessig legemiddelbruken er for pasienten, men det er også den definisjonen som er vanskeligst å fastslå. Polyfarmasi er assosiert med flere uheldige utfall som lavere etterlevelse av legemiddelbehandling, økt antall uhensiktsmessige legemidler [30], samt at det kan føre til potensielle legemiddelrelaterte problemer. For sykehuspasienter viste Viktil og medarbeidere at antall legemiddelrelaterte problemer økte lineært med antall legemidler forskrevet til den enkelte pasient [17]. Andre studier har vist at sjansen for å oppleve bivirkninger også øker med antall legemidler en pasient bruker [18]. Samtidig vet vi at ved å følge retningslinjer for enkelte sykdommer og diagnoser øker antall legemidler som eldre pasient mottar betraktelig. I tillegg vil det å legge til et nytt legemiddel på listen ofte være nødvendig for å unngå bivirkninger. Et slikt eksempel kan være hensiktsmessigheten av å forskrive et magebeskyttende middel, for eksempel en protonpumpehemmer, til en eldre pasient som behandles med et NSAID.

Det er flest legemiddelbrukere blant de eldre, og disse brukerne bruker flere legemidler og legemidler i større mengder målt i definert døgndose enn yngre pasienter [16]. Mange eldre pasienter starter i åpen omsorg, før de blir overført til sykehjem når de blir sykere. Man kan derfor se for seg at pasientene på sykehjem bruker flere legemidler enn de i åpen omsorg. Det kan derfor være interessant å se på om bruken av polyfarmasi er mer utbredt i en av disse gruppene. Tabell 2 gir en oversikt over antall brukere i de forskjellige omsorgstjenestene per 2012 [31].

Tabell 2: Antall brukere av de forskjellige omsorgstjenestene per 2012 [31].

Omsorgstjeneste	Brukere av omsorgstjenester 2012
I alt	271 530
Bare praktisk hjelp	42 141
Bare hjemmesykepleie	73 349
Både praktisk hjelp og hjemmesykepleie	63 230
Tidsavgrenset opphold i institusjon	9 898
Langtidsopphold i institusjon	34013
Andre tjenester til hjemmeboende	48 899

## Multidose

Multidose innebærer at en pasient får legemidlene sine pakket maskinelt fra en leverandør etter ordinasjon fra legen. Normalt leveres legemidlene i ferdige dosepakninger for perioder på 1-4 uker [32]. Per september 2013 var det 64 971 brukere av multidose i Norge. Det er anslått at antall mottakere vil øke til 70 000-120 000 fram til 2015 [5]. Multidose ble innført på begynnelsen av 1990-tallet, men det er først etter årtusenskiftet at det har blitt mer og mer vanlig med bruk av multidose hos pasienter i åpen omsorg og sykehjem. I Norge har hver av apotekkjedene sin egen multidoseprodusent. Boots har Farmaka, Apotek-1 har Apokjeden og Vitus/NMD/Ditt apotek har Apoteket Pharmacare [33].

Det er flere årsaker til at man valgte å innføre multidose. Blant annet var det tenkt at innføringen av multidose først og fremst skulle forebygge dispenseringsfeil, og på den måten øke kvaliteten på dette trinnet i legemiddelhåndteringen. I tillegg var det tenkt å øke etterlevelsen hos pasientene [32, 34]. Det er gjort flere studier for å se om bruk av multidose fører til økt kvalitet på legemiddelterapien hos eldre. I studien hvor man undersøkt om innføring av multidose påvirker legemiddeluttaket, så observerte man et mer regelmessig uttak av medisiner hos multidosebrukere. De som hadde et unormalt høyt inntak fikk et lavere inntak og de som hadde et for lavt inntak fikk et høyere inntak etter innføring av multidose [35]. En annen studie fremhever at man får en bedre oversikt over legemiddelbruken til den enkelte pasient [36]. Legemidlene vil bli skrevet ut samtidig, og ved hjelp av elektronisk software vil man få en interaksjonsadvarsel dersom det finnes kjente interaksjoner man burde



ta hensyn til [37]. For eldre er det enklere og sikrere og måtte forholde seg til en pakke med legemidler om gangen. En rapport mener at antall legebesøk og sykehusinnleggelses kan reduseres ved hjelp av multidose [38].

En annen mulig årsak til at flere kommuner har innført multidose er at kommunen mottar et tilskudd på 500 kroner per bruker per år [5]. Tilskuddet gjelder bare for brukere av den kommunale hjemmesykepleien, og bidrar til å dekke omtrent 20 % av kostnadene ved multidosepakking [39]. Selv om det koster med multidose, er det anslått at man totalt sett sparer penger på ordningen. Legemiddelkostnadene på grunn av legemiddelskader er anslått høyere enn kostnadene for multidosebruk [33]. I 2010 ble det også gjort en studie som undersøkte verdien av legemidler som kastes. På bakgrunn av denne studien ble det estimert at det ble kastet legemidler til en verdi av 271 millioner kroner i løpet av et år [40]. Hovedårsaker til kassasjon av legemidler ble oppgitt å være overskudd etter avsluttet behandling, samt opprydning av overflødige legemidler, for eksempel etter dødsbo [40]. Når man henter ut legemidler til eget bruk på apoteket får man maksimalt, med unntak, hentet ut medisiner for 3 måneders forbruk av gangen. Siden man ikke dispenserer tabletter i apotek, vil mange hente ut pakninger som inneholder flere tabletter enn det de egentlig trenger. Ved bruk av multidose pakkes legemidler for en kortere periode om gangen, og derfor vil ikke mengden overflødige legemidler man sitter til overs med være like stor som når man henter legemidler selv, fordi man da henter ut pakninger i normalstørrelser. På denne måten kan store summer spares ved å bruke multidose.

På den negative siden har det blitt diskutert at kommunikasjonsproblemer mellom primær- og sekundærhelsetjenesten kan føre til uoverensstemmelser på legemiddellistene [32]. I tillegg har andre studier rapportert at multidosebrukere kan være mer utsatt for u hensiktsmessig legemiddelbruk [41, 42]. En annen studie poengterer at ved hjelp av multidose vil mange leger fornye alle reseptene til en pasient med et tastetrykk i stedet for å måtte fornye en og en resept om gangen [34]. Ordinære resepter må fornyes en og en av gangen. På den måten kan man se for seg at nødvendige endringer i legemiddelbruken blir lettere oversett ved bruk av multidose.

Det er ikke alle legemidler som kan pakkes i multidose. Dette gjelder for eksempel legemidler som ikke administreres som tabletter eller kapsler, legemidler som ikke doseres likt hver dag, slik som warfarin og prednisolon, eller legemidler som gis som en kur, for eksempel

antibiotika [32]. I tillegg pakkes enkelte antibiotika og cytostatika ikke i multidose på grunn av fare for kontaminering. Noen formuleringer, som enkelte brusetabletter, pakkes heller ikke i multidose på grunn av at de er så skjøre og dermed risikerer at de ødelegges hvis de pakkes sammen med andre tabletter. Det har ikke lyktes å produsere en liste over hvilke legemidler som kan pakkes, og som ikke kan pakkes. Likevel, hos Apotek-1 finnes informasjon om hvilke legemidler de pakker som multidose i datasystemet sitt. Behovsmedisiner, for eksempel vanedannende legemidler, pakkes vanligvis ikke i multidose, fordi man på forhånd ikke kan vite når man har behov for disse tablettene. En studie undersøkte hvordan uttaket av legemidler ble påvirket av multidoseinnføring. Studien konkluderte med at bruken av vanedannende legemidler gikk ned ved bruk av multidose [34], sammenliknet med manuell legging av dosetter.

*Tabell 3: Mulige fordeler og ulemper ved bruk av multidose*

<b>Fordeler</b>	<b>Ulemper</b>
Øke kvaliteten på legemiddelhåndteringen	Alt kan ikke pakkes
Øke etterlevelse hos pasienter	Uoverensstemmelser på legemiddellistene
Mer regelmessig uttak	Uhensiktsmessige legemidler forskrives oftere
Bedre oversikt over legemiddelbruken	Færre ønskelige endringer blir gjort
Interaksjonsvarsler	
Sparte kostnader	

### Uhensiktsmessige legemidler til eldre

Hensiktsmessig forskrivning skal øke effekten og sikkerheten av legemiddelbehandlingen, minimere kostnader og respektere pasientens preferanser [43]. Uhensiktsmessig forskrivning kan føre til redusert etterlevelse, bivirkninger og økt antall sykehusinnleggelseser. For å unngå uhensiktsmessig forskrivning må man se på hele pasientbildet; funksjonell og kognitiv status, behandlingsmål, forventet levetid, kompleksiteten i legemiddelbehandlingen og om pasienten har flere sykdommer som må eller bør behandles [7].

Flere legemidler karakteriseres for å være spesielt uheldige å forskrive til eldre. Dette gjelder for eksempel langtidsvirkende benzodiazepiner (f.eks. diazepam) som kan føre til tretthet og muskelsvakhet, og som igjen kan resultere i fall og brudd [19]. Man foretrekker derfor å

forskrive korttidsvirkende benzodiazepiner til eldre (f.eks. oksazepam). Men oksazepam i store doser kan gi samme bivirkninger som langtidsvirkende benzodiazepiner, og bør derfor gis i lavest mulig dose [20]. Andre legemidler som anses som uhensiktsmessige til eldre er antidepressiva og antipsykotisk legemidler. Disse er først og fremst kjent for å kunne gi antikolinerge bivirkninger som munntørrhet, obstipasjon, delirium, ortostatisk blodtrykksfall, urinretensjon, samt å øke risikoen for nedsatt kognitiv funksjon [21]. Førstegenerasjons antihistaminer kan også gi antikolinerge effekter og kan gi forlenget sedasjon, som igjen kan føre til svimmelhet og økt falltendens [44]. Enkelte legemidler har et smalt terapeutisk vindu, og det blir vanskelig å finne en dosering som gir bra effekt uten bivirkninger.

Også enkelte kombinasjoner av legemidler kan være spesielt uheldig hos eldre. Kombinasjonene er uheldige på grunn av interaksjoner mellom disse legemidlene. Det finnes to former for interaksjoner; farmako-dynamiske og – kinetiske. En farmakodynamisk interaksjon er når et legemiddel påvirker et annet legemiddel gjennom virkningsmekanismen, uten at konsentrasjonen påvirkes. Et eksempel på dette er kombinasjon av Warfarin og NSAIDs. Warfarin hemmer koaguleringskaskaden gjennom å hemme karboksyleringen av faktorene VII, IX, X og II (protrombin) [2]. NSAIDs hemmer også blodplateaggregeringen [45]. På den måten øker kombinasjon av de to legemidlene blødningsfaren. I tillegg hemmer NSAIDs også prostaglandinsyntesen. Prostaglandinene er med på å beskytte magesekken. Ved nedsatt produksjon av disse øker risikoen for magesår og blødninger [2]. Både warfarin og NSAIDs er uheldige i kombinasjon med mange andre legemidler også. En farmakokinetisk interaksjon er for eksempel når et legemiddel påvirker et annet legemiddel slik at konsentrasjonen i kroppen forandres. Både absorpsjon, distribusjon, metabolisme og ekskresjon kan påvirkes av slike interaksjoner [3]. Et eksempel på dette kan være diltiazem i kombinasjon med lovastatin eller simvastatin. Diltiazem hemmer levermetabolismen av statinet, som fører til økt konsentrasjon av statinet i kroppen og dermed en økt fare for bivirkninger som myopati [45].

### **Metoder for å avdekke uhensiktsmessig forskrivning**

Problemer knyttet til forskrivning av legemidler har stadig fått mer oppmerksomhet, og det har derfor blitt utviklet en rekke internasjonale og nasjonale kriterielister som har til hensikt å forbedre pasienters legemiddelbehandling [44, 46-48]. For flere av kriterielistene er det ment at de skal fungere som en retningslinje både ved utdanning av helsepersonell og i det daglige.

Det er ikke meningen at helsepersonell skal bytte ut en nøye klinisk vurdering med å bruke disse kriterielistene, men de skal brukes som et verktøy for å advare om konsekvensene av uhensiktsmessig forskriving. En oversiktsartikkel fra 2013 identifiserte 46 forskjellige kriterielister [49]. Man deler gjerne kriterielister inn i eksplisitte (kriteriebasert), implisitte (judgement-based), eller en blanding av de to. En eksplisitt liste er legemiddelbasert og/eller sykdomsbasert. Den ser ikke på individuelle forskjeller, og ser heller ikke på kompleksiteten og hensikten med et helt legemiddelregime. Den tar heller ikke hensyn til pasientens ønske eller tidligere behandlinger som har vært mislykket. En implisitt liste er pasientspesifikk og tar hensyn til hele legemiddelregimet. Den er derimot tidskrevende og har lav reliabilitet. Både Beers' liste, START/STOPP listene og NORGEF-listen er eksplisitt [50]. Det er stadig forandringer i markedsføring av legemidler, nye legemidler markedsføres og gamle trekkes tilbake. For at man best mulig skal kunne benytte eksplisitte lister er det derfor viktig at disse oppdateres jevnlig [50].

### **Beers' Criteria:**

Beers' criteria, eller Beers' liste, er utviklet i USA og lister opp legemidler som bør unngås hos eldre over 65 år. Kriterielisten ble først publisert i 1991, og har blitt revidert tre ganger etter dette (1997, 2003 og 2012) [46, 51, 52]. Dette er en av de mest kjente kriterielistene, men den har ikke hatt god anvendbarhet utenfor USA, på grunn av at mange av legemidlene på listene ikke er tilgjengelig i andre land [53]. Etter den siste oppdateringen omfatter Beers' liste nå 53 legemidler eller legemiddelklasser som er delt inn i tre forskjellige kategorier; legemidler som alltid burde unngås hos eldre, legemidler som sjelden er hensiktsmessige hos eldre og legemidler som har indikasjon, men som lett misbrukes [46]. Beers' liste er konsis og inneholder legemidler som er relativt mye brukt. Ulemper med listen er at den ikke tar hensyn til legemiddelinteraksjoner, legemidler innenfor samme legemiddelklasse eller underbehandling [7]. Etter oppdateringen av Beers' liste, ble det gjort en studie i Belgia på om kriteriene på Beers' liste er anvendbare der også. Resultatene tyder på at 84,8 % av kriteriene på Beers list er gjeldene i Belgia, og at det er sannsynlig at dette er generaliserbart til resten av Europa [54]. Likevel har det vært et behov for egne lister i andre land, og det har derfor blitt utviklet lister i flere andre land i Europa, som for eksempel Canada, Tyskland og Frankrike, som kan brukes til å identifisere uhensiktsmessige legemidler til eldre.

### **START/STOPP- listene:**

To andre lister gjeldene for pasienter  $\geq 65$  år som er utviklet i Irland er: Screening tool to alert doctor's to right treatment (START) og Screening tool of older people's potentially inappropriate prescriptions (STOPP). START består av 22 punkter over legemidler som bør vurderes å forskrives til eldre [55]. Forutsetning for at dette skal skje er at legemidlene skal ha en klar indikasjon og det skal være sannsynlig at det er en fordel for pasienten å bruke disse legemidlene [47]. STOPP ble utviklet ved hjelp av en Delphi consensus prosess hvor 65 av 68 kriterier ble inkludert i listen. Listens 65 kriterier inneholder både interaksjoner mellom legemidler, interaksjoner mellom legemidler og sykdommer, legemidler som øker risikoen for fall og flere legemidler i samme klasse [48]. For hvert kriterium er det en forklaring på hvorfor det er ansett som uhensiktsmessig. Kriteriene er arrangert etter et fysiologisk system slik at de blir lett å bruke [7]. Begge listene henviser også til legemiddelklasser i stedet for enkeltlegemidler, noe som bidrar til å øke generaliserbarheten til listene [56]. Begge disse listene er oversatt til norsk, og er tilgjengelig fra legeföreningen sine sider [57].

### **NORGEP (Norwegian General Practice)-lista:**

NORGEP er en norskutviklet liste fra 2009 over uhensiktsmessige legemidler som forskrives til eldre over 70 år. Før utviklingen av denne listen var alternativet å bruke lister fra utlandet når en så på bruk av uhensiktsmessige legemidler til eldre. Lister fra andre land inneholder ofte legemidler som ikke er registrert i Norge eller som sjeldent brukes i Norge. En egen norskutviklet liste var derfor relevant å utvikle. Listen ble utviklet ved hjelp av en Delphi consensus prosess. 140 leger, med ulike spesialiteter, ble invitert til å dømme 37 kriterier ut i fra om de var klinisk relevant. 47 av legene deltok i alle tre rundene i prosessen, og de var enige om at 36 av 37 punkter var klinisk relevant for eldre over 70 år. Listen inneholder i dag 36 punkter, og er blant annet basert på Beers' liste med oppdateringer (frem til 2003), svenske retningslinjer, og norske studier [44]. 21 av kriteriene på listen omhandler spesifikke legemidler som er uhensiktsmessige for eldre, mens de resterende 15 kriteriene består av kombinasjoner som burde unngås hos samme pasientgruppe. Ulemper med NORGEP-listen er at den ikke tar hensyn til underbehandling eller legemiddel-sykdomsinteraksjoner [7]. Karisprodol og klorpromazin ble avregistrert før 2009.

Tabell 4 og 5 viser en oversikt over alle kriteriene, og hvilke ATC-koder som har blitt brukt for å hente ut NORGEP-legemidlene fra den originale datafilen. Tabell 4 opplyser i tillegg om hvilke legemiddelklasser de første 21 kriteriene hører til.

Tabell 4: NORGEP-listen, kriterie 1-21

Nr.	NORGEP-kriteriet	Kommentar	ATC-kode	Legemiddelklasse
1	Amitriptylin		N06AA09	TCA
2	Doksepin		N06AA12	TCA
3	Klomipramin		N06AA04	TCA
4	Trimipramin		N06AA06	TCA
5	Klorpromasin	Avregistrert i 2007	N05AA01	Antipsykotika
6	Klorprotiksen		N05AF03	Antipsykotika
7	Levomepromazin		N05AA02	Antipsykotika
8	Proklorperazin		N05AB04	Antipsykotika
9	Diazepam		N05BA01	BZD
10	Nitrazepam		N05CD02	BZD
11	Flunitrazepam	Avregistrert i 2012	N05CD03	BZD
12	Oksazepam	Doser høyere enn 30mg/24 timer	N05BA04	BZD
13	Zopiklon	Doser høyere enn 7,5mg/24 timer	N05CF01	Z-hypnotika
14	Karisoprodol	Avregistrert i 2008	M03BA02	
15	Dekstropropoksyfen	Avregistrert i 2010	N02AC04	
16	Teofyllin		R03DA04	Xantinderivat
17	Sotalol		C07AA07	Betablokker
18	Deksklorfeniramin		R06AB02	Antihistamin
19	Prometazin		R06AD02	Antihistamin
20	Hydroksyzin		N05BB01	Antihistamin
21	Alimemazin		R06AD01	Antihistamin

NORGEP, Norwegian General Practice; BZD: Benzodiazepinderivat

Tabell 5: NORGEP-listen, kriterie 22-36

Nr.	NORGEP-kriteriet	Kommentar	ATC-kode
22	Warfarin + NSAID		B01AA03+M01A
23	Warfarin + Ofloksacin / Ciprofloksacin		B01AA03+J01MA01 / J01MA02
24	Warfarin + Erytromycin / Clarithromycin		B01AA03+ J01FA01 / J01FA09
25	Warfarin + SSRI		B01AA03+N06AB
26	NSAID (eller coxib) + ACE-hemmer (eller ARB)	Glukosamin er ikke inkludert	M01A+C09A/C09B (eller C09C/C09D)
27	NSAID + diuretika		M01A+C03
28	NSAID + glukokortikoid		M01A+H02AB
29	NSAID + SSRI		M01A+N06AB
30	Erytromycin / clarithromycin + statin		J01FA01/J01FA09 + C10AA
31	ACE-hemmer + kaliumsparende diuretika		C09A/C09B + C03D
32	Fluoksetin / Fluvoksamin + TCA		N06AB03/N06AB08 + N06AA
33	Betablokker + kardioselektiv kalsiumantagonist		C07A + C08D
34	Diltiazem + lovastatin / simvastatin		C08DB01 + C10AA02/C10AA01
35	Erytromycin / clarithromycin		J01FA01/J01FA09 + N03AF01
36	3 eller flere psykotrope legemidler		

NORGEP, Norwegian General Practice; NSAID, Ikke-steroid antiinflammatorisk legemiddel; SSRI: Selektiv serotoninreopptakshemmer; ACE, angiotensin-konverterende enzym-hemmer; ARB, angiotensin II reseptorblokker; TCA, trisyklisk antidepressiv

## Doseringsanbefalinger til eldre

Det er få tilgjengelige doseringsanbefalinger for eldre på norsk. I Norge er det SPC'er (preparatomtaler) og Felleskatalogen som vanligvis brukes som verktøy når legemidler forskrives [58]. Felleskatalogen inneholder doseringsanbefalinger for hvert enkelt legemiddel og er bygd på SPC'er som vedlikeholdes og oppdateres av Statens Legemiddelverk (samt legemiddelfirma). Hvert enkelt legemiddel har sine doseringsanbefalinger til forskjellige indikasjoner. Det er derimot langt fra alle som inneholder spesifikke doseringsanbefalinger til eldre. Selv om flere og flere legemidler begynner å få doseringsanbefalinger for eldre er det en generell enighet om at anbefalinger mangler for mange legemidler. Doseringer til eldre er ofte en mangelvare på grunn av at de eldre ikke er med i studiene som gjøres før et legemiddel markedsføres. Et legemiddel som undersøkes går gjennom flere faser før det eventuelt godkjennes for bruk. Dette er for å sikre kvaliteten og undersøke effekten og sikkerheten av legemidlet. Det er mange etiske problemstillinger å ta hensyn til under kliniske studier. Spesielt sårbare grupper, slik som gravide, barn og eldre, blir derfor sjeldent inkludert i tidligere faser av studiene [59]. Pasienter som inkluderes er derfor ofte unge og friske personer uten andre sykdommer, som derfor ikke trenger å bruke tilleggsmedisiner. Konfunderende effekter slik som komorbiditet og pasientens preferanser tas det ikke hensyn til [60]. På denne måten blir ofte eldre pasienter med komplekse og flere sykdommer ekskludert fra slike kliniske undersøkelser [7]. Behandlingen av eldre pasienter skiller seg gjerne fra behandling av yngre mennesker, slik at generaliserbarheten av resultatene fra de kliniske studiene er lav for mange legemidler [60]. Når legemidlet får markedsføringstillatelse er det derfor fortsatt svært mye man ikke vet om legemidlet. Mange mindre vanlig bivirkninger har ikke blitt oppdaget enda, og interaksjoner med andre legemidler vet man også lite om. Eldre mennesker, som gjerne er de som har det største behovet for legemidlet, inkluderes sjelden i kliniske studier. Man vet derfor lite om hvordan legemidlet bør doseres til disse pasientene i forhold til doseringer hos yngre, friskere mennesker.

Kunnskap om doseringer av legemidler til eldre kan innsamles systematisk etter at et legemiddel har hatt markedsføringstillatelse over en lengre periode. Likevel finnes det begrenset med litteratur som beskriver hvordan legemidler skal doseres til eldre. Et eksempel på en slik kilde er Geriatric Dosage Handbook, som er en amerikansk bok med spesifikke doseringsanbefalinger til eldre. Boken fungerer som et oppslagsverk for legemidler, og inneholder både generiske navn og handelsnavn. Under hvert legemiddel finner man



fullstendig monografi, inkludert informasjon om kliniske anbefalinger og veiledningshjelp til monitorering.

## Formål

Hovedmålet med denne masteroppgaven var å kartlegge og sammenligne doseringene av legemidler på NORGEP-listen blant eldre pasienter i åpen omsorg og i sykehjem. I tillegg var det ønskelig å undersøke følgende problemstillinger:

- Inneholder SPC'ene for legemidlene på NORGEP-listen doseringsanbefalinger for eldre?
- Er det forskjellige doseringsanbefalinger i SPC'ene og i Geriatric Dosage Handbook?
- Er det forskjell på bruk av polyfarmasi i åpen omsorg og i sykehjem?
- Er det forskjell på bruk av polyfarmasi blant NORGEP-brukerne og de som ikke bruker legemidlene på NORGEP-listen?

## Materiale og metode

### Studiepopulasjon

Studiepopulasjonen består av eldre  $\geq 65$  år som mottar multidose i åpen omsorg eller i sykehjem fra 2009. Originalfilen besto av 11 254 pasienter som til sammen brukte 63 936 legemidler. Alle pasientene som brukte legemidler på NORGEP-listene ble hentet ut og lagt i en egen fil. Denne filen besto av 10 483 pasienter som brukte 30 339 legemidler.

### Studiedesign

Oppgavens design er et tverrsnitt (deskriptiv). Tverrsnittdesignet gjør at vi får undersøkt prevalensen av de enkelte legemidlene og doseringen av dem på et gitt tidspunkt (punktprevalens).

### Databearbeidelse

Datakilden består av multidose data fra sykehjem og åpen omsorg fra 2009. Dataene har blitt brukt tidligere, men formålet har vært forskjellig fra det som er beskrevet i denne oppgaven. Datafilen som det har blitt jobbet med i denne oppgaven har tidligere blitt «vasket» [61, 62]. Legemidlene på NORGEP-lista ble plukket ut ved hjelp av ATC-koder. To av preparatene på listene ble ikke brukt av noen, og ble derfor ekskludert fra analysene (karisoprodol og dekstropropoksyfen, henholdsvis punkt 14 og 15). Også legemidler som ikke pakkes som multidose ble ekskludert fra analysene. Dette gjelder warfarin og antibiotika, punkt 22-25, 30 og 35 i NORGEP-listen. Totalt ble 26 av kriteriene tatt med til analysene.

For hvert av NORGEP-punktene ble det laget nye variabler, og de aktuelle brukerne ble hentet over i en egen SPSS-fil ved hjelp av ATC-koder. For de 15 siste kriteriene var det mange mulige kombinasjoner. Det ble derfor bestemt å identifisere de tre mest vanlige kombinasjonene for hvert av kriteriene, og bruke disse videre i analysene. For de 21 første kriteriene ble det i tillegg beregnet hvor stor prosentandel av brukerne som lå over de anbefalte doseringene. Dette ble ikke gjort for kombinasjonskriteriene grunnet kompleksitet, og at kriteriene ikke gir maksdoseringer.

For å identifisere de ulike nivåene av polyfarmasi ble det for hver av pasientene, laget tre dikotome variabler: pasienter som var forskrevet  $\geq 2$ ,  $\geq 4$  eller  $\geq 10$  legemidler.

## Variabler

I utgangspunktet inneholdt datafila informasjon om følgende: Informasjon om pasienten i form av et pasientnummer, kjønn (mann, kvinne), alder og setting (åpen omsorg, sykehjem). I tillegg var det for hvert av legemidlene oppgitt styrke, antall som tas daglig, den totale mengden legemiddel som tas hver dag, firstdispensday, antall pakkedager, handelsnavn og ATC-koder.

Doseringsanbefalinger ble identifisert for de ulike legemidlene på NORGEP-listen, både fra SPC'ene og Geriatric Dosage Handbook. Flere av legemidlene på listen har flere indikasjoner, og hver av indikasjonene har gjerne forskjellige doseringsanbefalinger. Samtidig er det ofte for hvert legemiddel oppført et anbefalt doseringsintervall og ikke en spesifikk dose. To forskjellige indikasjoner kan ha svært varierende doseringsanbefalinger, og gjennomsnittsdoseringen vil derfor ikke nødvendigvis gi det beste estimatet på doseringen. Også i tilfeller hvor det kun er et fåtall som bruker legemidlet, kan gjennomsnittsdoseringen gi et upresist estimat. Mediansdoseringen har derfor blitt brukt for å sammenligne doseringer mellom settingene, og mot anbefalinger i SPC'er og GDH. I tillegg ble laveste dose, høyeste dose, gjennomsnittsdose, standardavvik, mediansdose og antall brukere per legemiddel oppgitt. Maksdoseringene oppgitt i SPC'er og GDH ble sammenlignet for å se om det var samsvar mellom disse.

## Statistiske analyser

Analysene ble utført ved hjelp av SPSS 21 for Windows. Det ble brukt Mann-Whitney U test for å teste om det var statistisk signifikant forskjell mellom to medianverdier. Doseringen til pasientene i hver setting ble sammenlignet med hverandre. Kji-kvadrat test ble brukt for å predikere utfallet av kategoriske variabler. Det ble undersøkt om den ene settingen i større grad ble utsatt for polyfarmasi enn den andre. I tillegg ble det undersøkt om brukere av NORGEP-legemidlene i større grad var utsatt for polyfarmasi i forhold til de som ikke brukte legemidler på NORGEP-listen. Signifikansnivået ble satt til 5 %.

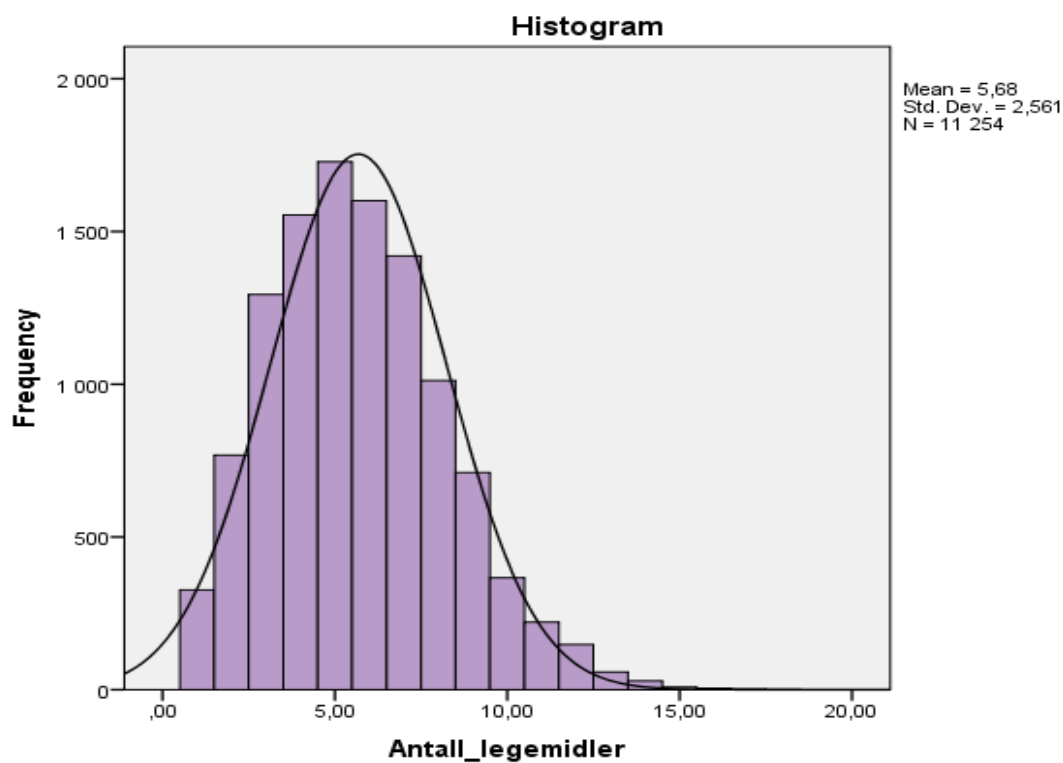
## Etikk

Datamaterialene i denne oppgaven har tidligere blitt sendt til godkjenning hos REK-vest, med resultat at det ikke var behov for etisk godkjenning [61, 62]. Norsk samfunnsvitenskapelig datatjeneste har også gitt sin tillatelse til å hente ut anonymiserte konsesjonsbelagte opplysninger.

## Resultater

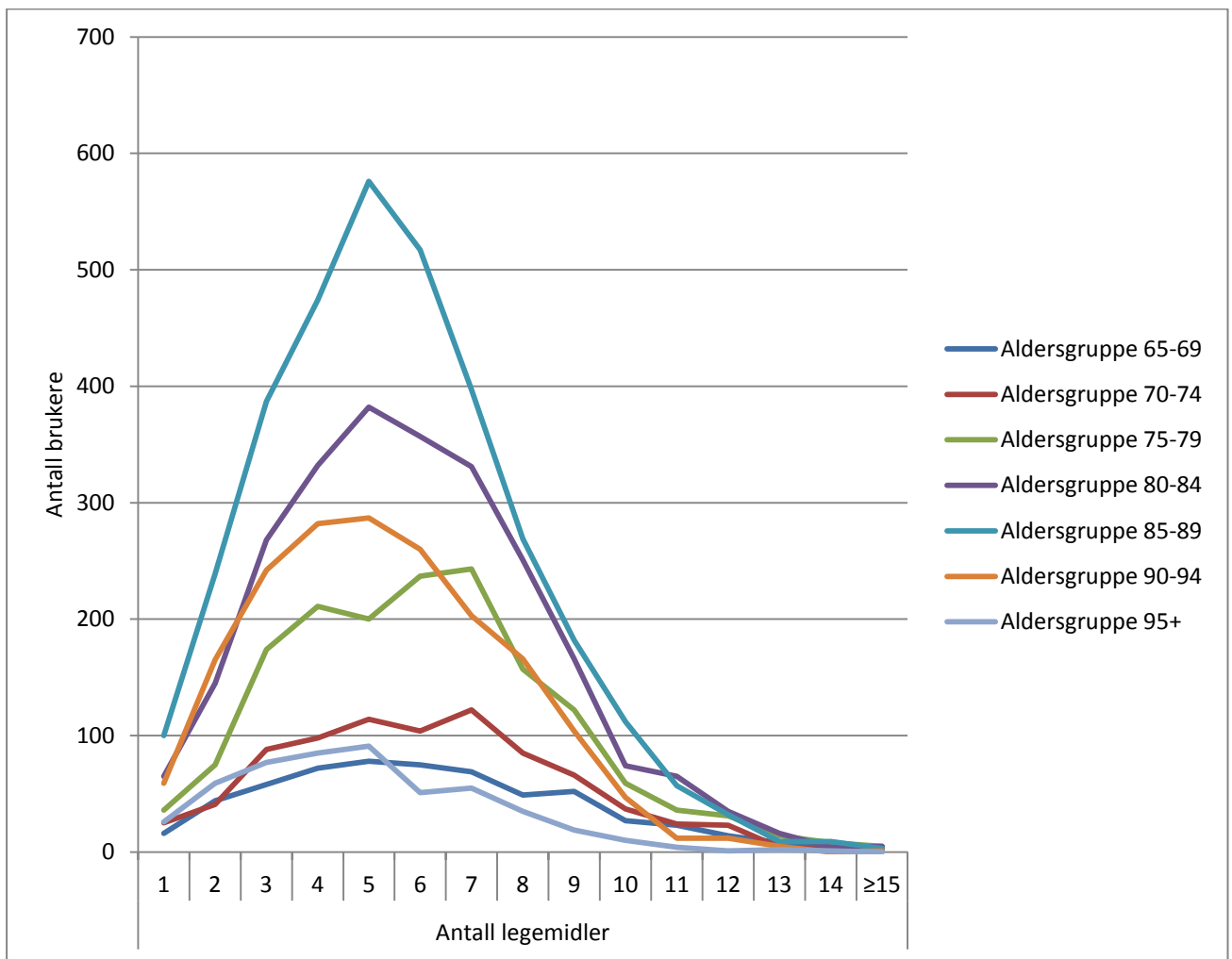
Det har tidligere blitt sett på antall NORGEP-brukere i det samme datamaterialet [61]. 2971 pasienter var da brukere av minimum ett av NORGEP-kriteriene. 2034 av disse tilhørte åpen omsorg og 937 av tilhørte sykehjem. I denne oppgaven ble alle pasienter som bruker minimum ett av legemidlene nevnt (alene eller i kombinasjon) på NORGEP-listen tatt ut i en egen fil. Dette inkluderte også de som brukte enkelt legemidler fra kombinasjoner, selv om de ikke nødvendigvis brukte alle legemidlene i kombinasjonen. Totalt er det da 10 483 pasienter som bruker legemidler på NORGEP-listen. Disse pasientene bruker totalt 30 339 legemidler. Av disse er det 3154 menn (30,1 %) med en gjennomsnittsalder på 81,47 år (Std: 7,55), og 7329 kvinner (69,9 %) med en gjennomsnittsalder på 84,38 år (Std: 7,1). Totalt sett strekker pasientene seg i alderen mellom 65-107 år, og gjennomsnittsalderen for begge kjønn er på 83,5 år (Std: 7,36). Fordelt i henhold til NORGEP legemidler er 2709 pasientene i sykehjem (25,8 %), mens 7774 pasienter i åpen omsorg (74,2 %).

Den originale filen besto av 11 254 pasienter som brukte totalt 63 936 legemidler. Figur 1 viser normalfordelingen for antall legemidler brukt av denne populasjonen. Antall legemidler strekte seg fra 1-18 legemidler, med et gjennomsnitt på 5,7 legemidler per pasient (Std: 2,7).



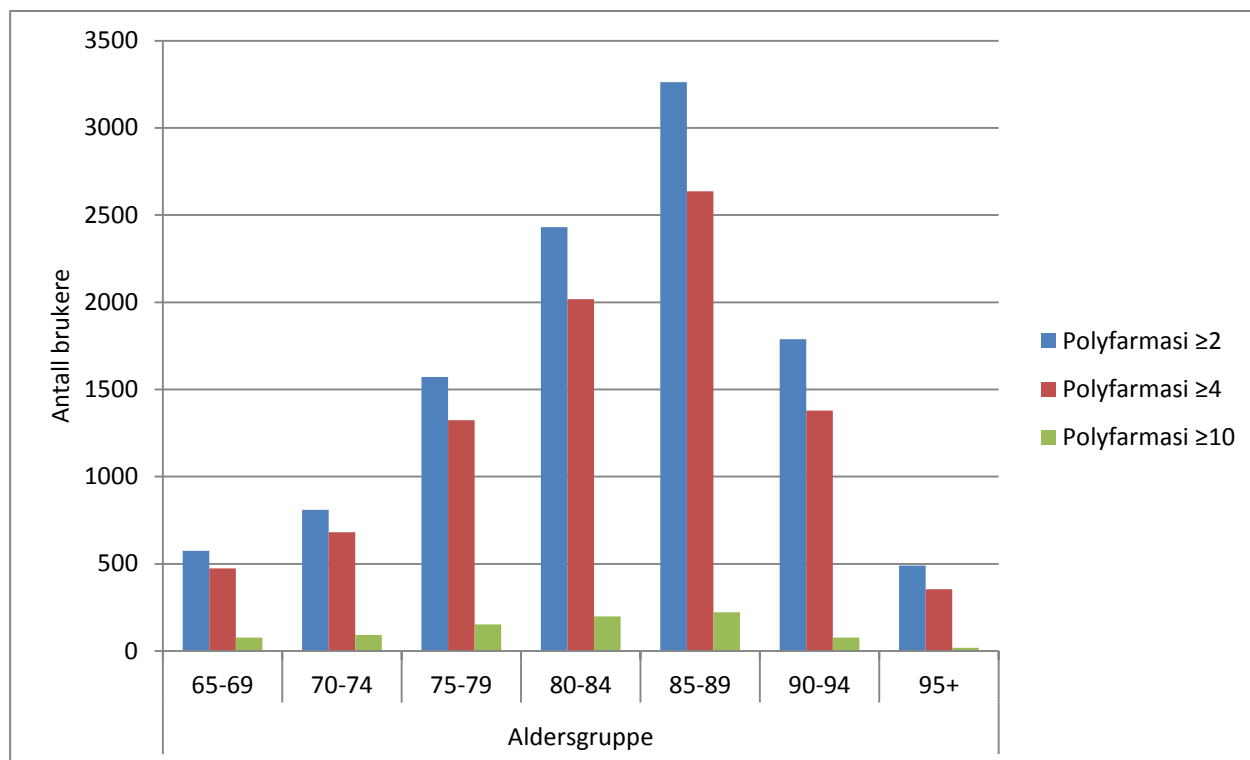
Figur 1: Normalfordeling av antall legemidler

Figur 2 viser hvor mange legemidler som blir brukt i de forskjellige aldersgruppene. Kurvene for de forskjellige aldersgruppene er like, og alle har flest brukere en plass mellom 4-7 legemidler. Det er i aldersgruppene mellom 75-94 år at det blir brukt mest legemidler. Jevnt over ligger aldersgruppen 85-89 år med flest brukere i alle målinger fra 1-10 legemidler. Ved bruk av >10 legemidler synker antall brukere kraftig i alle aldersgrupper.



Figur 2: Antall legemidler brukt i de forskjellige aldersgruppene

Figur 3 viser en oversikt over polyfarmasipasienter, definert ved tre forskjellige verdier, i de forskjellige aldersgruppene. Antall brukere av polyfarmasi øker for alle definisjoner opp mot aldersgruppen 85-89 år, for deretter å avta igjen.



Figur 3: Bruk av polyfarmasi (definert som  $\geq 2$ ,  $\geq 4$  og  $\geq 10$  antall legemidler) i de forskjellige aldersgruppene



Tabell 6 lister opp doseringsanbefalinger fra SPC'er og GDH for de første 21 NORGEP-kriteriene. Tabell 7 lister opp doseringsanbefalinger for de tre mest brukte legemidlene i hver legemiddelklasse for de 15 siste kriteriene. Begge tabellene gir en oversikt over samsvar mellom de maksimale anbefalingene i SPC'er og GDH.

Tabell 6: Doseringsanbefalinger og samsvar mellom disse, kriterie 1-21

Kriterium	Legemiddel (generisk navn)	Anbefalt dose SPC	Anbefalt dose GDH	Samsvar mellom maksdosering SPC/GDH
1	<b>Amitriptylin</b>	Eldre: 30-225 mg daglig Vanlig vedlikeholdsdose: 25-75mg daglig	10-150 mg daglig	GDH høyere
2	<b>Doksepin</b>	30-225 mg daglig, opp mot 300 mg kan være nødvendig	10-75 mg daglig	SPC høyere
3	<b>Klomipramin</b>	Eldre: 10-50 mg daglig, sterk reaksjon på klomipramin	25-100 mg daglig, maksimalt 250 mg daglig	GDH høyere
4	<b>Trimipramin</b>	Eldre over 60 år: 30-50 mg daglig	25-100 mg daglig	GDH høyere
5	<b>Klorpromazin*</b>	*Legemiddelhåndboka: 25- 600mg daglig	10-800 mg daglig Noen trenger 1-2 gram!	GDH høyere
6	<b>Klorprotiksen</b>	Eldre: 15-90 mg daglig	-	-
7	<b>Levomepromazin</b>	25-200 mg daglig, maksimalt 400 mg daglig	-	-
8	<b>Proklorperazin</b>	10-100 mg daglig, maksimalt 250 mg daglig.	2,5-75 mg daglig	SPC høyere
9	<b>Diazepam</b>	Eldre: 2-5 mg daglig	1-4 mg daglig, uvanlig å trenge mer enn 10 mg daglig	GDH høyere
10	<b>Nitrazepam</b>	Eldre: 2,5-5mg daglig	-	-
11	<b>Flunitrazepam*</b>	*Legemiddelhåndboka: 0,5-1 mg daglig, maksimalt 2 mg daglig	-	-

		Eldre: Halv normaldose		
12	<b>Oksazepam &gt;=30mg</b>	Eldre: 20-60 mg daglig	20-45 mg daglig	SPC høyere
13	<b>Zopiklon &gt;=7,5 mg</b>	Eldre: 3,75-7,5 mg daglig	-	-
14	<b>Karisoprodol*</b>	*Legemiddelhåndboka: Opp mot 1400 mg daglig	Ikke anbefalt hos eldre	-
15	<b>Dekstropropoksyfen*</b>	-	-	-
16	<b>Teofyllin</b>	Initialt: 600 mg daglig, justeres videre etter serumkonsentrasjon	8 mg/kg/dag, maksimalt 720 mg/dag	-
17	<b>Sotalol</b>	Initialt: 80-320 mg daglig, >480 sjelden nødvendig	80-320 mg daglig	Samsvarer
18	<b>Deksklorfeniramin</b>	6-8 mg daglig	2-18 mg daglig	GDH høyere
19	<b>Prometazin</b>	25-100mg daglig	12,5-50 mg daglig	SPC høyere
20	<b>Hydroksyzin</b>	20-150 mg daglig. Eldre: Halvparten av anbefalt dose, pga forlenget virkning	30-100 mg daglig	GDH høyere
21	<b>Alimemazin</b>	10-40 mg daglig	-	-

-, Anbefaling mangler eller ikke mulig å sammenligne; \*, Avregistrert, legemiddelhandbok brukt som alternativ doseringskilde

Tabell 7: Doseringsanbefalinger og samsvar mellom disse for kriterie 26-36

Kriterie	Kombinasjon	Anbefalt dose SPC	Anbefalt dose Geriatric dosage handbook	Samsvar mellom maksdosering SPC/GDH	Anbefalt dose SPC	Anbefalt dose Geriatric dosage handbook	Samsvar mellom maksdosering SPC/GDH
22	Warfarin + NSAID	Warfarin: Eldre: 2,5-10 mg daglig, men store individuelle variasjoner	Warfarin: 2-5 mg daglig	SPC høyere	*	*	*
23	Warfarin + ofloksacin eller ciprofloksacin	Warfarin: Eldre: 2,5-10 mg daglig, men store individuelle variasjoner	Warfarin: 2-5 mg daglig	SPC høyere	Ofloksacin: 400-600 mg daglig	Ofloksacin: 200-800 mg daglig	GHD høyere
					Ciprofloksacin: 500-1500 mg daglig	Ciprofloksacin: 250-1500 mg daglig	Samsvarer
24	Warfarin + erytromycin eller clarithromycin	Warfarin: Eldre: 2,5-10 mg daglig, men store individuelle variasjoner	Warfarin: 2-5 mg daglig	SPC høyere	Erytromycin: 1-2 gram daglig	Erytromycin: 500-2000 mg daglig	Samsvarer
					Clarithromycin: Eldre: 250-1000 mg daglig	Clarithromycin: 500-1500 mg daglig	GDH høyere
25	Warfarin + SSRI	Warfarin: Eldre: 2,5-10 mg daglig, men store individuelle variasjoner	Warfarin: 2-5 mg daglig	SPC høyere	*	*	*
26	NSAID (eller coxib) + ACE-hemmer (eller ARB)	Ibuprofen: 400-2400 mg daglig	Ibuprofen: 200-3200 mg daglig	GDH høyere	Losartan: 12,5-150 mg daglig.	Losartan: 25-100 mg daglig	SPC høyere
		Diklofenac: 75-150 mg daglig	Diklofenac: 100-200 mg daglig.	GDH høyere	Ramipril: Eldre: 1,25-10 mg daglig	Ramipril: 1,25-10mg, maksimalt 20 mg.	GDH høyere
		Naproxen: 250-	Naproxen: 250-	Samsvarer	Enalapril: 2,5-40	Enalapril: 2,5-40mg	Samsvarer

		1250 mg daglig	1250 mg daglig		mg daglig	daglig.	
<b>27</b>	NSAID + diuretika	Ibuprofen: 800-2400 mg daglig	Ibuprofen: 200-3200 mg daglig	GDH høyere	Furosemid: 20-160mg daglig Sykehus: Opp mot 2 gram	Furosemid: Initialt 20 mg daglig, reduser til ønsket respons oppnås	SPC høyere
		Diklofenac:75-150 mg daglig	Diklofenac: 100-200 mg daglig	GDH høyere	Bumetanid: 0,5-4mg daglig, maksimalt 10 mg daglig	Bumetanid: 0,5-10 mg daglig	Samsvarer
		Naproxen: 250-1250 mg daglig	Naproxen: 250-1250 mg daglig	Samsvarer	Hydroklortiazid og kaliumsparende midler: 12,5-100 mg daglig	Hydroklortiazid og kaliumsparende midler: 12,5-25 mg daglig	SPC høyere
<b>28</b>	NSAID + glukokortikoid	Diklofenac: 75-150 mg daglig	Diklofenac: 100-200 mg daglig	GDH høyere	Prednisolon: Initialt 5-100 mg, eller mer om nødvendig	Prednisolon: Vanlig dosering: 5-60 mg daglig, høyere ved for eksempel MS.	SPC høyere
		Ibuprofen: 800-2400 mg daglig	Ibuprofen: 200-3200 mg daglig	GDH høyere			
		Meloksikam: 7,5-15 mg daglig	Meloksikam: 7,5-15 mg daglig	Samsvarer			
<b>29</b>	NSAID + SSRI	Ibuprofen: 800-2400 mg daglig	Ibuprofen: 200-3200 mg daglig	GDH høyere	Escitalopram: Eldre: 5-10 mg daglig	Escitalopram: 5-10mg daglig, maksimalt 20 mg daglig	GDH høyere
		Diklofenac:75-150 mg daglig	Diklofenac: 100-200 mg daglig	GDH høyere	Citalopram: Eldre: 10-20mg daglig	Citalopram: 10-20mg daglig, maksimalt 40 mg daglig	GDH høyere
		Meloksikam: 7,5-15 mg daglig	Meloksikam: 7,5-15 mg daglig	Samsvarer	Sertralin: Eldre: Bør vurderes nøye, pga. større risiko for hyponatremi. Voksne: 25-50mg, maksimalt 200mg daglig.	Sertralin: 25-100 mg daglig, maksimalt 200 mg daglig	Samsvarer

<b>30</b>	Erytromycin eller clarithromycin + statin	Erytromycin: 1-2 gram daglig	Erytromycin: 500-2000 mg daglig	Samsvarer	*	*	*
		Clarithromycin: Eldre: 250-1000 mg daglig	Clarithromycin: 500-1500 mg daglig	GDH høyere	*	*	*
<b>31</b>	ACE-hemmer + potassium/potassium-sparing diuretic	Ramipril: Eldre: 1,25-10 mg daglig	Ramipril: 1,25-10 mg, maksimalt 20 mg daglig	GDH høyere	Spirolakton: 25-400 mg daglig	Spirolakton: 25-200 mg daglig	SPC høyere
		Enalapril: 2,5-40 mg daglig	Enalapril: 2,5-40 mg daglig	Samsvarer	Eplerenon: Eldre: 25-50mg daglig	Eplerenon: Kontraindikert: kreatinin clearance <50mL/minutt, derfor lite brukt hos eldre. Voksne: 25-100mg daglig.	GDH høyere
		Lisinopril: 2,5-80 mg daglig	Lisinopril: 2,5-5mg daglig, maksimalt 40mg	SPC høyere			
<b>32</b>	Fluoksetin eller fluvoxamin + TCA	Fluoksetin: Eldre: 20-40 mg daglig, maksimalt 60 mg daglig	Fluoksetin: 10-20 mg daglig	SPC høyere	Trimipramin: Eldre over 60 år: 30-50 mg daglig	Trimipramin: 25-100 mg daglig	GDH høyere
<b>33</b>	Betablokker + kardi selektiv kalsiumantagonist	Metoprolol: 25-200 mg daglig	Metoprolol: 25-300 mg daglig	GDH høyere	Verapamil: 120-480 mg daglig	Verapamil: 120-480 mg daglig	Samsvarer
		Karvedilol: Eldre: 6,25-50 mg daglig, maksimalt 100 mg daglig.	Karvedilol: 6,25-100 mg daglig.	Samsvarer	Diltiazem: 240-360 mg daglig, maksimalt 480 mg daglig	Diltiazem: 120-540 mg daglig.	GDH høyere
		Bisoprolol: 5-20 mg daglig	Bisoprolol: 2,5-20 mg daglig	Samsvarer			
<b>34</b>	Diltiazem + lovastatin eller simvastatin	Diltiazem: 240-360 mg daglig, maksimalt 480 mg daglig	Diltiazem: 120-540 mg daglig	GDH høyere	Simvastatin: 5-80 mg daglig	Simvastatin: 5-80 mg daglig	Samsvarer
<b>35</b>	Erytromycin eller clarithromycin + karbamazepin	Erytromycin: 1-2 gram daglig	Erytromycin: 500-2000 mg daglig	Samsvarer	Karbamazepin: 100-1200 mg daglig, maksimalt	Karbamazepin: 200-1600 mg daglig Noen trenger opp	GDH høyere

				2 gram daglig	mot 2400 mg daglig
		Clarithromycin: Eldre: 250-1000 mg daglig	Clarithromycin: 500-1500 mg daglig	GDH høyere	
<b>36</b>	3 eller flere psykotrope lm*	Mirtazapin: 15-45 mg daglig	Mirtazapin: 7,5-45 mg daglig	Samsvarer	
		Mianserin: 30- 150 mg daglig	-	-	
		Venlafaksin: 37,5-375 mg daglig	Venlafaksin: 37,5- 375 mg daglig	Samsvarer	
		Kodein: 30-240 mg daglig, dosereduksjon kan være nødvendig hos eldre	Kodein: Normalt ikke behov for mer enn 120 mg daglig, men individuell dosering	SPC høyere	
		Olanzapin: 5-20 mg daglig	Olanzapin: 2,5-20 mg daglig	Samsvarer	

*-, Anbefaling mangler, ikke mulig å sammenligne; \*, får ikke tatt ut frekvens over mest brukte legemidler ettersom kombinasjonen ikke brukes i materialet*

Tabell 8 og 9 gir samlet en oversikt over resultatene for alle NORGEP-kriterier. Med i resultater er både laveste dosering, høyeste dosering, gjennomsnittsdosering, mediandosering og antall brukere. Inkludert i tabell 8 er også antall brukere som overstiger den maksimalt anbefalte dosen i SPC'er og GDH, i tillegg til prosentandelen som overstiger de maksimale anbefalingene.

Tabell 8: Resultater for NORGEP-kriterie nr. 1-21

NORGEP nr	Legemiddel	Laveste dose (mg)	Høyeste dose (mg)	Over høyeste dose SPC (prosentandel over)	Over høyeste dose GDH (prosentandel over)	Gjennomsnitt	Standardavvik	Median	N
1	Amitriptylin	10	200	NEI	JA (0,5)	32,73	27,02	25	194
2	Doksepin	10	150	NEI	JA (9,1)	38,98	31,52	25	44
3	Klomipramin	10	175	JA (55,6)	NEI	70,56	48,9	75	18
4	Trimipramin	10	250	JA (18,9)	JA (7,5)	42,83	42,01	25	53
5	Klorpromazin*	25	100	NEI	NEI	50	30,62	50	5
6	Klorprotiksen	7,5	500	JA (13,8)	-	56,14	60,95	45	138
7	Levomepromazin	5	300	NEI	-	26,18	36,97	10	157
8	Proklorperazin	5	15	NEI	NEI	10,29	4,17	10	51
9	Diazepam	2	25	JA (34)	JA (13,7)	6,94	4,5	5	256
10	Nitrazepam	2,5	20	JA (4,7)	-	4,91	1,8	5	317
11	Flunitrazepam*	0,5	2	-	-	1,04	0,41	1	56
12	Oksazepam >30mg	40	125	JA (13,2)	JA (33)	51,26	15,73	45	91
13	Zopiklon >7,5 mg	10	37,5	JA (100)		14,05	5,35	15	42
14	Karisprodol*								0
15	Dekstropropoksyfen*								0
16	Teofyllin	200	700	*	*	488,31	140,93	500	77
17	Sotalol	40	320	NEI	NEI	119,55	62,34	80	178
18	Deksklorfeniramin	2	12	JA (32,1)	NEI	6,43	4,19	6	28
19	Prometazin	12,5	125	JA (2)	JA (4)	33,75	19,6	25	50
20	Hydroksyzin	10	150	NEI	JA (1,6)	31,71	22,93	25	246
21	Alimemazin	5	60	JA (3,1)	-	18,38	10,19	20	260

-, anbefaling mangler; \*, sammenligning ikke mulig

Tabell 9: Resultater for NORGEP-kriterie nr. 26-36

NORGEP nr	Legemiddel	LD (mg)	HD (mg)	x	Std	Median	N	Legemiddel	LD (mg)	HD (mg)	X	Std	Median	N
26	<b>Ibuprofen</b>	200	2400	833,33	530,67	700	30	<b>Losartan</b>	25	100	51,92	19,9	50	26
	<b>Diklofenac</b>	50	150	94,44	37,55	100	27	<b>Ramipril</b>	1,25	10	5,45	2,93	5	22
	<b>Naproksen:</b>	250	1500	558,82	322,1	500	17	<b>Enalapril</b>	2,5	20	10,12	7,27	5	21
27	<b>Ibuprofen</b>	200	2400	708,57	448,11	600	35	<b>Furosemid</b>	20	200	39,55	27,71	40	111
	<b>Diklofenac</b>	25	150	93,52	36,42	100	27	<b>Bumetanid</b>	1	10	2,03	2,01	1	33
	<b>Naproksen</b>	250	1500	604,17	360,53	500	24	<b>Hydroklortiazid og kaliumsparende midler</b>	25	25	25	0	25	18
28	<b>Diklofenac:</b>	50	150	94,44	30,05	100	9	<b>Prednisolon</b>	2,5	15	5,3	2,81	5	41
	<b>Ibuprofen</b>	400	2400	800	701,02	500	8							
	<b>Meloksikam</b>	7,5	15	12	4,11	15	5							
29	<b>Ibuprofen</b>	200	1800	838,46	489,96	800	26	<b>Escitalopram</b>	5	30	10,27	4,66	10	55
	<b>Diklofenac</b>	25	150	86,25	36,7	100	20	<b>Citalopram</b>	10	40	20,29	8,22	20	35
	<b>Meloksikam</b>	7,5	15	11	3,87	7,5	15	<b>Sertrali.</b>	25	100	62,5	24,63	50	18
31	<b>Ramipril</b>	1,25	10	5,67	3,26	5	76	<b>Spirolakton</b>	12,5	100	29,46	18,94	25	126
	<b>Enalapril:</b>	2,5	40	9,42	8,64	7,5	26	<b>Eplerenon</b>	25	25	25	0	25	4
	<b>2,5-40 mg daglig</b>													
	<b>Lisinopril</b>	2,5	20	9,44	6,51	10	18							
32	<b>Fluoksetin</b>	20	20	20	0	20	1	<b>Trimipramin</b>	20	20	20	0	20	1
33	<b>Metoprolol</b>	25	200	87,5	61,57	50	32	<b>Verapamil</b>	60	360	150,83	75,52	120	24
	<b>Karvedilol</b>	6,25	25	14,58	9,55	12,5	3	<b>Diltiazem</b>	60	360	176,49	85,58	120	37
	<b>Bisoprolol</b>	2,5	5	3,75	1,77	3,75	2							
34	<b>Diltiazem</b>	90	360	236,09	66,66	240	23	<b>Simvastatin</b>	10	40	30,9	12,03	40	23
36	<b>Mirtazapin</b>	15	60	34,13	12,7	30	40							
	<b>Mianserin</b>	10	120	35,39	20,21	30	38							



<b>Venlafaksin</b>	37,5	300	127,7	67,58	150	37
<b>Kodein</b>	30	240	75	48,79	60	32
<b>Olanzapin</b>	2,5	30	9,3	6,44	7,5	25

LD = Laveste dose; HD = Høyeste dose; x = gjennomsnitt; Std = standardavvik; N = antall pasienter

I tabell 10 er alle signifikante forskjeller mellom doseringer gitt i åpen omsorg og i sykehjem registret. NORGEP-kriteriene hvor det ikke er registret signifikante forskjeller er ekskludert fra denne tabellen. Kriterie nr. 27, 30, 33 og 36 lister også kun opp det ene legemidlet hvor forskjell er registrert.

Tabell 10: Signifikante forskjeller mellom doseringer i åpen omsorg og sykehjem, p-verdi NORGEP-kriteriene

<b>NORGEP Nr.</b>	<b>Legemiddel</b>	<b>Asymp. Sig</b>	<b>Høyest dosering</b>	<b>Median Åpen omsorg (mg)</b>	<b>Median Sykehjem (mg)</b>	<b>Gjennomsnitt Åpen omsorg (mg)</b>	<b>Gjennomsnitt Sykehjem (mg)</b>
<b>4</b>	Trimipramin	0,003	Åpen omsorg	25	25	50,9	22,3
<b>9</b>	Diazepam	0,001	Åpen omsorg	5	5	7,7	5,9
<b>10</b>	Nitrazepam	0,03	Åpen omsorg	5	5	5,05	4,5
<b>13</b>	Zopiklon	0,006	Åpen omsorg	15	10	14,6	10
<b>17</b>	Sotalol	0,043	Åpen omsorg	80	80	124,8	91,4
<b>27</b>	Bumetanid	0,028	Sykehjem	1	2	1,9	2,5
<b>30</b>	Sertralin	0,025	Åpen omsorg	50	50	72,2	46,4
<b>33</b>	Verapamil	0,027	Sykehjem	120	240	133	240
<b>36</b>	Mirtazapin	0,004	Åpen omsorg	37,5	30	39,5	27,5

Tabell 11: Antall brukere av polyfarmasi ( $\geq 2$  legemidler) i åpen omsorg og sykehjem

			Polyfarmasi		Total
			Nei	Ja	
Setting	Sykehjem	Antall	569	2140	2709
	Åpen omsorg	Antall	1388	6386	7774
Total		Antall	1957	8526	10483

*p*-verdi <0,05

Tabell 12: Antall brukere av polyfarmasi ( $\geq 4$  legemidler) i åpen omsorg og sykehjem

			Polyfarmasi		Total
			Nei	Ja	
Setting	Sykehjem	Antall	1873	836	2709
	Åpen omsorg	Antall	5629	2145	7774
Total		Antall	7502	2981	10483

*p*-verdi <0,05

Tabell 13: Antall brukere av polyfarmasi ( $\geq 4$  legemidler) mellom de som bruker og de som ikke bruker NORGEP-legemidlene

			Polyfarmasi		Total
			Nei	Ja	
NORGEP	Nei	Antall	572	199	771
	Ja	Antall	1817	8666	10483
Total		Antall	2389	8865	11254

*p*-verdi <0,05

## Diskusjon

Denne studien viser at omtrent en tredjedel av SPC'ene til NORGEP-legemidlene inneholder spesifikke anbefalinger for eldre. Det fremkommer også at doseringsanbefalingene, målt som maksdoseringer, i SPC og GDH samsvarer i liten grad. Fullt samsvar ble bare identifisert for 15 av 57 doseringsanbefalinger. Av de resterende var det 32 doseringsanbefalinger som ikke samsvarte, men overlappet til en viss grad, og 10 hvor det ikke var mulig å foreta sammenlikninger. Dette fordi at en av kildene manglet en klar anbefaling. Med tanke på forskjell i dosering mellom åpen omsorg og sykehjem ble legemidlene i litt over halvparten av kriteriene dosert likt til pasientene i disse to settingene. Likevel var det ni legemidler som ble dosert signifikant forskjellig mellom settingene, hvor syv av disse ble dosert høyere til eldre pasienter i åpen omsorg. Når det gjelder forskjeller i hvor utsatt pasienten i de to settingene er for polyfarmasi varierer dette ut i fra hvordan hvilken definisjon som anvendes. Et annet interessant funn er at pasienter som brukte NORGEP-legemidlene var mer utsatt for polyfarmasi ( $\geq 4$  legemidler) enn ikke-brukere.

### Doseringsanbefalinger til eldre

Spesifikke doseringsanbefalinger til eldre er ofte en mangelvare. Det finnes i dag ingen fullgode norske kilder som gir slike anbefalinger til denne befolkningsgruppen. Legemiddelhandboken kan sies å være et unntak, hvor det eksisterer et generelt kapittel som omhandler eldre og legemidler [63], men egne anbefalinger for de enkelte legemidlene omtales imidlertid ikke. Alternativet blir derfor å lete i utenlandske oppslagsverk, slik som GDH [64]. GDH gir spesifikke doseringsanbefalinger til eldre, men siden det ikke er et norsk oppslagsverk, vil ikke alle legemidler som er godkjent på det norske markedet være oppført i denne. Selv om det kan være et alternativ å bruke oppslagsverk fra utlandet, vil slike alternativer ofte være lite aktuelle og utilgjengelige for norske fast- og sykehjemsleger. I en norsk studie som undersøkte hvordan allmennleger holder seg oppdatert om legemidler rapporteres det at Felleskatalogen er legenes hyppigste anvendte kunnskapskilde til legemiddelinformasjon [58].

Når man sammenlikner doseringsintervallene gitt i SPC'ene og GDH overlapper disse i stor grad hverandre. Men dersom man sammenlikner oppgitt maksimaldoseringen finner man

imidlertid større variasjoner. Intuitivt vil man forvente at doseringsanbefalingene i SPC'ene generelt burde ligge høyere enn anbefalingene i GDH. Dette siden GDH er spesifikk for eldre og bør ta hensyn til aldersspesifikke forandringer. Likevel, anbefalte GDH for om lag halvparten av legemidlene hvor anbefalingene ikke samsvarte, en høyere maksimaldosering enn hva som var oppgitt i de norske SPC'ene. SPC'ene har mottatt kritikk for ikke å inneholde doseringsanbefalinger til eldre. I dette materiale har bare doseringsanbefalingene til et fåtall uhensiktsmessige legemidler til eldre blitt undersøkt. Tatt i betraktning at i tilfeller hvor SPC og GDH ikke samsvarte, lå omtrent halvparten av anbefalingene lavere i SPC, kan man si at det ikke ser så ille ut i disse tilfellene.

### **NORGEP-doseringer til pasienter i åpen omsorg og sykehjem**

For litt over halvparten av NORGEP-kriteriene var det ingen forskjell i hvordan legemidlene ble dosert til pasienter i åpen omsorg og i sykehjem. Det ble imidlertid funnet signifikante forskjeller for følgende ni kriterier: kriterie nr. 4 (trimipramin), 9 (diazepam), 10 (nitrazepam), 13 (zopiklon) og 17 (sotalol), som ble dosert høyere hos pasienter i åpen omsorg. Det samme er tilfelle for et av de mest brukte legemidlene for kriterie nr. 29 (sertralin) og 36 (mirtazapin). Bare to av legemidlene ble dosert signifikant høyere til pasienter i sykehjem: kriterie nr. 27 (bumetanid) og 33 (verapamil). Der det er signifikante forskjeller for de første 21 kriteriene er det relativt mange pasienter som bruker disse legemidlene. Spesielt gjelder dette benzodiazepinkriteriene og zopiklon. Generelt er færre pasienter utsatt for bruk av de 15 siste kriteriene. Legemidler fra kriterium nr. 22 og utover er alle ulike legemiddelkombinasjoner. Flere av disse kombinasjonene er kjente interaksjoner, som for eksempel interaksjonsstøtteprogrammer vil identifisere. I tillegg omhandler fem av kriteriene NSAIDs som er kjent å gi gastrointestinale bivirkninger, og fire av kriteriene warfarin som er kjent å gi økt blødningsrisiko. Dette kan forklare hvorfor disse kombinasjonskriteriene ikke er brukt i like stor grad som de 21 første kriteriene.

En av årsakene til at legemidler doseres forskjellig i de to settingene kan være at oversikten over forskrivning er bedre i sykehjem, da forskrivning skjer via legemiddelkurve og ikke resept. Det at syv av ni legemidler ble dosert høyest til de i åpen omsorg støtter dette argumentet. En annen årsak kan være at pasienter i åpen omsorg er friskere sammenlignet med pasientene i sykehjem. Et tredje alternativ kan være å se på enkeltlegemidler, og om det kan være spesielle årsaker til at de doseres høyere i den ene settingen. For eksempel doseres

beroligende og sovemedisiner (både diazepam, nitrazepam og zopiklon) høyest til pasienter i åpen omsorg. Mirtazapin blir nok mye brukt for å utnytte bivirkningen som søvninduserende middel, og doseres også høyest til pasienter i åpen omsorg. Det kan derfor se ut til at pasienter i åpen omsorg har behov for høyere doser med beroligende og sovemedisiner. Det er også sannsynlig at de høyere dosene av slike legemidler gis på bakgrunn av en dårligere oversikt over forskrivningen, og oppfølging av pasientene, fremfor at de faktisk har behov for høyere doser.

Totalt var det 14 av legemidlene som overskred den maksimalt anbefalte dosen i GDH, og 17 av legemidlene som overskred den maksimalt anbefalte dosering i SPC. To av mediandoseringene overskred anbefalingene i GDH (diazepam og furosemid). Dette var også tilfelle for to av mediandoseringene i SPC (klomipramin og zopiklon). På bakgrunn av disse resultatene, og for å styrke pasientsikkerheten for eldre pasienter bør det derfor fokuseres på å utvikle spesifikke doseringsanbefalinger for aldersgruppen.

## Oppsummering og diskusjon av kriteriene

### *Trisykliske antidepressiva (Kriterium 1-4)*

TCA er i følge NORGEP-listen ikke hensiktsmessig til eldre på grunn av kardiotoxiske og antikolinerge bivirkninger, som er spesielt uheldige hos eldre [44]. Det er fire legemidler innenfor klassen TCA som er tatt med på listen. Mediandoseringene ligger stort sett innenfor anbefalingene, men i alle tilfellene overstiger høyeste dosering i hvert fall en av de maksimale anbefalingene gitt i SPC eller GDH. Totalt er det 309 brukere fordelt på de fire legemidlene, og amitriptylin står for over halvparten av disse. For klomipramin er det nevnt konkret i SPC at den burde brukes med forsiktighet hos eldre på grunn av at de kan få forsterket av dette legemidlet [65]. Det er klompiramin som har færrest antall brukere med bare 18 stykker. SPC'en gir en spesifikk advarsel om dosering til eldre, noe som kan tyde på at legene også blir mer tilbakeholdne med å forskrive preparatet.

### *Kriterium nr. 1: Amitriptylin*

Amitriptylin er et TCA, som kan gi antikolinerge bivirkninger, inkludert nedsatt kognitiv funksjon [21, 66]. Det brukes ofte i kombinasjon med paracetamol til pasienter med idiopatiske smerter for å gi en synergisk effekt [67]. Amitriptylin er en gjenganger på flere

lister, og er i tillegg til på NORGEP-listen, inkludert på blant annet Beers' liste [54]. Likevel er amitriptylin en av de mest omdiskuterte legemidlene på NORGEP-listen. Det påpekes at legemidlet ikke er kontraindisert hos eldre mennesker i følge for eksempel British National Formulary [55]. En årsak til at det likevel er fornuftig å inkludere amitriptylin er at av fire TCA på NORGEP-listen scorer amitriptylin 3 poeng på både Anticholinergic cognitive burden scale (ACB) og anticholinergic risk scale (ARS) [21]. Både ACB og ARS ranker de forskjellige antikolinerge legemidlene ut i fra hvor stor risikoen for antikolinerge bivirkninger er. Hvert legemiddel får en score på en skala fra 0-3, hvor 0 er svært lavt antikolinergt potensial og 3 er veldig sterkt antikolinergt potensial [66, 68]. Med toppscore på antikolinergt potensial kan det forsvares å ha amitriptylin med på lister over uhensiktsmessige legemidler.

I materialet doseres amitriptylin fra 10-200 mg, med en medianverdi på 25 mg. Medianverdien ligger godt innenfor de anbefalte doseringene i både SPC og GDH, mens den høyeste doseringen som gis er ovenfor den maksimale doseringen som anbefales i følge GDH [64]. I følge SPC kan amitriptylin doseres helt opp mot 225 mg daglig, men den vanlige vedlikeholdsbehandlingen for eldre ligger mellom 25-75 mg daglig [65]. Det ble ikke funnet noe forskjell i doseringer gitt til pasienter i åpen omsorg og de på sykehjem (*p-verdi: 0,080*).

### ***Kriterium nr. 2: Doksepin***

Doksepin er også et TCA, og burde ikke gis til eldre av samme grunn som amitriptylin. I SPC står det at doser opp mot 300 mg kan være nødvendige [65], men i GDH er maksimal dosering oppgitt til 75 mg daglig [64]. I materialet strekker doseringene seg fra 10-150 mg, med en medianverdi på 25 mg. Den maksimale doseringen som blir gitt til pasienter i materialet er 150 mg, noe som bare er halvparten av maksdoseringen i SPC, men samtidig er den dobbelt så høy som maksdoseringen i GDH. SPC'en inneholder ikke noe spesifikke anbefalinger for doseringer av doksepin til eldre, utenom at den nevner at høyere doser burde innstilles med forsiktighet. I dette tilfelle blir det derfor mer naturlig å se på anbefalingene i GDH, og derfor påstå at noen av doseringene som gis til enkelte av pasienter er for høye i forhold til anbefalingene. Det ble ikke funnet noe forskjell i doseringer gitt til pasienter i åpen omsorg og de på sykehjem (*p-verdi: 0,486*).

### ***Kriterium nr. 3 Klomipramin***

Klomipramin er også et TCA, og er oppgitt på NORGEP-listen av samme årsak som de to første kriteriene på listen. Klomipramin doseres mellom 10-175 mg, med en medianverdi på

75 mg. I SPC er vanlig dosering mellom 10-150 mg, men det påpekes også at eldre ofte har en sterk respons på klomipramin, og at doser over 50 mg derfor ikke burde gis [65]. Med tanke på at medianverdien ligger over denne anbefalingen, er det mange pasienter i materialet som får for høy dosering i følge SPC. GDH har en bredere doseringsanbefaling, og normaldoseringen oppgis å være mellom 25-100 mg daglig, med en maksdosering på 250 mg [64]. I følge GDH ligger medianverdien innenfor anbefalingene, og det er heller ingen som får doser som overgår maksdoseringen. Det ble ikke funnet noe forskjell i doseringer gitt til pasienter i åpen omsorg og de på sykehjem (*p-verdi: 0,748*).

#### ***Kriterium nr. 4: Trimipramin***

Trimipramin er et TCA, og skal ikke gis til eldre av samme grunn som kriteriene ovenfor. I materialet gis trimipramin i doser mellom 10-250 mg, med en medianverdi på 25 mg daglig. SPC oppgir egen anbefaling for eldre over 60 år hvor vanlig vedlikeholdsdose er på 30-50 mg daglig [65]. GDH har litt bredere doseringsanbefalinger på 25-100 mg daglig [64]. Medianverdien ligger innenfor (under SPC) begge anbefalingene. Den høyeste doseringen som gis til pasienter i materialet er 250 mg, og er over begge anbefalte maksdoseringer. Det ble registrert en forskjell i doseringen mellom pasienter i åpen omsorg og i sykehjem (*p-verdi: 0,003*).

#### ***Antipsykotikum (Kriterium 5-8)***

Det er fire antipsykotika som er tatt med i NORGEP-listen. Alle fire er 1. generasjons antipsykotika, og er med på listen på grunn av høyere frekvens av ekstrapyramidale bivirkninger, i tillegg til faren for antikolinerge bivirkninger [44]. Førstegenerasjons antipsykotika fører i større grad til ekstrapyramidale bivirkninger enn andregenerasjons antipsykotika [3]. Totalt er det 351 brukere fordelt på de fire legemidlene. Alle legemidlene har flere forskjellige indikasjoner, og doseringen til hver av indikasjonene varierer. For de som har schizofreni som indikasjon, er anbefalt dosering høyere enn for de andre indikasjonene. Alle medianverdiene ligger godt innenfor anbefalingene, noe som tyder på at de fleste mest sannsynlig får legemidlene på grunn av andre ting enn schizofreni. De andre indikasjonene er blant annet kvalme, brekninger og svimmelhet [3]. Med tanke på relativt alvorlig bivirkningsprofil og da spesielt for eldre, burde man kanskje vært flinkere til å finne andre legemidler som ikke har like uheldige bivirkninger. Vi har høyere toleranse for bivirkninger dersom sykdommen er alvorlig. Sett at disse legemidlene ble gitt med indikasjon schizofreni, ville man nok vært mer tilbøyelig til at pasientene gikk på disse legemidlene, på

grunn av alvorlighetsgraden av sykdommen. Er derimot indikasjon mindre alvorlige ting, vil man heller ikke godta like alvorlige bivirkninger.

#### ***Kriterium nr. 5: Klorpromazin***

Klorpromazin er et førstegenerasjon antipsykotikum, som ikke er å finne på det norske markedet lengre. Det er fem pasienter som bruker klorpromazin. På grunn av at legemidlet er avregistrert finner man heller ikke noen doseringsanbefalinger i SPC gjennom Felleskatalogen. En alternativ norsk doseringsanbefaling er den som er oppgitt i legemiddelhåndboka (som mest sannsynlig stammer fra den gamle SPC'en). Dosene i materialet går fra 25-100 mg, med en medianverdi på 50 mg. Legemiddelhåndboka anbefaler doser mellom 25-600 mg daglig, men har ikke oppgitt for hvilke indikasjoner doseringsanbefalingene gjelder. GDH anbefaler, for de som har schizofreni, doser mellom 30-800 mg daglig, men poengterer også at noen trenger doser opp mot 1-2 g daglig. Hos de andre indikasjonene er anbefalingene ikke høyere enn 200 mg daglig [64]. Både medianverdien og maksdoseringen som gis i materialet ligger godt innenfor anbefalingene i både SPC og GDH. Selv om vi ikke vet noe om indikasjonene til pasientene i materialet, kan man mistenke at pasientene bruker legemidlet for andre indikasjoner enn schizofreni med bakgrunn i at doseringene er relativt lave. Det ser ikke ut til å være noe forskjell på doseringer gitt til pasienter i åpen omsorg og i sykehjem (*p-verdi: 0,136*).

#### ***Kriterium nr. 6: Klorprotiksen***

Klorprotiksen er også et førstegenerasjons antipsykotikum, og burde ikke gis til eldre av samme grunn som i kriterie nr.5. SPC gir spesifikke anbefalinger til eldre på 15-90 mg daglig [65]. GDH har ingen anbefalinger for klorprotiksen. I materialet gis doseringer mellom 7,5-500 mg daglig, med en medianverdi på 45 mg daglig. Medianverdien ligger innenfor de oppgitte anbefalingene. Maksdoseringen som gis i materialet er 500 mg, og den er over fem ganger så høy som anbefalte maksdose. I tilfeller hvor doseringen ligger ovenfor den oppgitte anbefalingen spesifikt til eldre, kan man se for seg at det ikke er tatt hensyn til at pasienten defineres som eldre. Likevel ligger 500 mg godt over anbefalingen til yngre pasienter også (vanlig vedlikeholdsdose opp mot 200 mg daglig). Selv om legemidlet skal doseres individuelt og etter den kliniske tilstanden, er 500 mg en unaturlig høy dosering. Det ser ikke ut til å være noe forskjell på doseringer gitt til pasienter i åpen omsorg og i sykehjem (*p-verdi: 0,636*).



### ***Kriterium nr. 7: Levomepromazin***

Levomepromazin er også et førstegenerasjons antipsykotikum, og burde ikke gis til eldre av samme grunn som i kriterie nr.5. GDH har ikke anbefalinger på levomepromazin. I SPC er vanlig dose oppgitt til 100-200 mg daglig, men doser opp mot 400 mg daglig kan også brukes. Doser over 400 mg vil derimot ikke gi noe økt antipsykotisk effekt. Ved smertetilstander er vanlig dosering mellom 25-400 mg daglig [65]. I materialet doseres levomepromazin med doser mellom 5-300 mg daglig, og medianverdien er på 10 mg daglig. Medianverdien er veldig lav, til og med under det som er anbefalt ved forskjellige typer smertelindring. Det ser ikke ut til å være noe forskjell på doseringer gitt til pasienter i åpen omsorg og i sykehjem (*p-verdi: 0,283*).

### ***Kriterium nr. 8: Proklorperazin***

Forskrives ofte mot svimmelhet, selv om det ikke finnes dokumentasjon for at den har effekt mot dette [44]. I SPC strekker anbefalingene seg fra 5-250 mg alt ettersom hva indikasjonen er. Kvalme, brekninger og svimmelhet har lavere doseringsanbefalinger enn schizofreni [65]. I GDH strekker anbefalingene seg mellom 2,5-75 mg. Muskelavslappende doseres i det lave sjiktet mellom 5-10 mg, mens dementia doseres helt opp mot 75 mg daglig [64]. Dosene i materialet strekker seg fra 5-15 mg daglig, med en medianverdi på 10 mg daglig. Dette er doseringer som ligger godt innenfor anbefalingene, og igjen kan man mistenke at legemidlet gis til de med kvalme, brekninger og svimmelhet, fremfor de med schizofreni. Ut over dette kan vi egentlig ikke si noe om hvorfor proklorperazin forskrives, og det er derfor ikke mulig å fastslå om det faktisk er snakk om uhensiktsmessig forskrivning. Det ser ikke ut til å være noe forskjell på doseringer gitt til pasienter i åpen omsorg og i sykehjem (*p-verdi: 0,281*).

### ***Benzodiazepiner (Kriterium 9-13)***

Det er fire legemidler i klassen benzodiazepiner som er med på NORGEP-listen. Zopiklon er ikke et benzodiazepin, men tas med i diskusjonen under dette punktet fordi det er et hypnotikum og har lik bivirkningsprofil som benzodiazepinene. Eldre mennesker som bruker benzodiazepiner har økt risiko for muskelsvakhet, fall og brudd [19]. Risikoen for skader er avhengig av halveringstiden til de forskjellige benzodiazepinene og doseringen som gis til de forskjellige typene [20]. Alle legemidlene i denne klassen har medianverdier som er helt i øverste sjikt av anbefalingene, eller som faktisk overstiger anbefalingene. I tillegg er de høyeste dosene som er observert i datamaterialet opp mot seks ganger høyere i forhold til maksimalt anbefalte doseringer. For oksazepam og zopiklon er det gjort analyser på alle de

som doseres med henholdsvis >30 mg og >7,5 mg, på grunn av at NORGEP-listen sier at legemidlene bare er uhensiktsmessige i doser over disse verdiene. Dersom det er nødvendig å forskrive benzodiazepiner eller sovemidler til eldre er oksazepam og zopiklon ofte anbefalt, men da i lave doser. Totalt er det 762 brukere fordelt på de fem legemidlene, og dette gjør benzodiazepinklassen til den klassen som brukes av flest på NORGEP-listen. Med tanke på bivirkningene (muskelsvakhet, økt falltendens og brudd) er det bekymringsverdig at så mange eldre bruker disse legemidlene. Benzodiazepiner er svært avhengighetsskapende, og man kan se for seg at mange yngre som begynner på slike legemidler blir avhengige, og derfor blir stående på disse legemidlene selv når de blir eldre. Om det ikke er mulig for pasienten å slutte helt med benzodiazepiner, kan man i hvert fall se for seg at de bytter over til de legemidlene som er minst uhensiktsmessig (oksazepam og zopiklon), og forsøker gradvis nedtrapping tillavest mulig effektive dose. Man kan stille spørsmål med hvor mange fall/brudd man kunne unngått dersom bruken av benzodiazepiner hadde vært lavere hos eldre.

#### ***Kriterium nr. 9: Diazepam***

Diazepam er et langtidsvirkende benzodiazepin. Eldre har en halveringstid på 70-100 timer [69], noe som øker faren for at legemidlet hoper seg opp i kroppen. Selv om det finnes benzodiazepiner som er mer hensiktsmessig til eldre på grunn av kortere halveringstid (oksazepam), er det fortsatt mange eldre som bruker diazepam. I dette datamaterialet er det kun 256 brukere av diazepam. Ser man på landsbasis i 2009, var det totalt 53 083 personer  $\geq 65$  år som hentet ut en resept på diazepam [70]. Selv om resepten ble hentet ut kan man ikke med sikkerhet si at pasienten faktisk bruker legemidlet. Ettersom det skrives avviksrappport når pasientene på sykehjem og i åpen omsorg ikke tar medisinene sine, kan man med større sikkerhet si at disse pasientene faktisk bruker benzodiazepiner. I SPC er det oppgitt spesifikke anbefalinger til eldre hvor det står at doseringen sjelden burde overstige 5 mg daglig [65]. I GDH ligger anbefalingene mellom 1-4 mg daglig, og det påpekes at det er uvanlig at doser på over 10 mg daglig er nødvendige [64]. I materialet strekker dosene seg fra 2-25 mg, med en medianverdi på 5 mg daglig. Medianverdien ligger likt med maksimalt anbefalte dose i henhold til SPC, og overstiger anbefalingene i GDH. Maksdosen som gis er på 25 mg daglig, og er over seks ganger høyere enn anbefalt dosering. Med tanke på alvorligheten av bivirkningen til diazepam hos eldre, er det bekymringsverdig at diazepam forskrives i så høye doser. Det ser ut til at det er en statistisk signifikant forskjell i hvordan diazepam doseres til eldre i åpen omsorg og i sykehjem ( $p\text{-verdi} < 0,05$ ), hvor pasienter i åpen omsorg forskrives de høyeste dosene.

### ***Kriterium nr. 10: Nitrazepam***

Nitrazepam har også en lang halveringstid på 18-28 timer [69]. (21-28 timer i SPC til Mogadon). Halveringstiden er kortere enn hos diazepam, men nitrazepam vil fortsatt kunne gi de samme bivirkningene som diazepam. I SPC er den anbefalte doseringen spesifikt til eldre 2,5-5 mg daglig [65]. GDH har ingen anbefalinger på nitrazepam. I materialet gis det doser mellom 2,5-20 mg daglig, med en medianverdi på 5 mg daglig. Medianverdien ligger i øverste sjiktet av doseringsanbefalingen, og vi ser at det gis ut doser opp mot 20 mg, noe som er fire ganger så høyt som maksimal doseringsanbefaling. Nitrazepam forskrives til enda flere enn diazepam (n=317 i materialet), selv om oksazepam er det alternativet som burde brukes om slike legemidler faktisk er nødvendig. Akkurat som med diazepam er det bivirkningene som er spesielt uheldige for eldre som man er redde for ved bruken av nitrazepam. Også for nitrazepam er det forskjell i hvordan det doseres til eldre i åpen omsorg og i sykehjem (*p-verdi: 0,03*). Det er pasientene i åpen omsorg som mottar de høyeste doseringene.

### ***Kriterium nr. 11: Flunitrazepam***

Flunitrazepam er et benzodiazepin med en halveringstid på 15-35 timer [71]. Flunitrazepam gir de samme bivirkningene som diazepam og nitrazepam, og er derfor ikke hensiktsmessig å gi til eldre. Per i dag er flunitrazepam avregistrert i Norge, men i 2009 var det fortsatt enkelte brukere som fikk legemidlet. Anbefalte doseringer i legemiddelhåndboken er 0,5-1 mg, maksimalt 2 mg daglig. For eldre er det spesifisert at det ikke burde brukes mer enn halvparten av normaldoseringen til voksne, noe som jeg tolker til maksimalt 1 mg daglig for eldre. GDH har ingen anbefalinger for flunitrazepam. I materialet strekker dosene seg fra 0,5-2 mg daglig med en medianverdi på 1 mg daglig. Medianverdien ligger i øverste sjikt av anbefalingen, og maksdosen som gis ligger over anbefalte maksdose. Det ser ikke ut til å være noe forskjell på doseringer gitt til pasienter i åpen omsorg og i sykehjem (*p-verdi: 0,849*).

### ***Kriterium nr. 12: Oksazepam >30 mg/24timer***

Oksazepam er det benzodiazepinet om foretrekkes ved bruk hos eldre på grunn av at den har kortere halveringstid enn alternativene (10-15 timer) [72]. Likevel vil også høye doser av oksazepam kunne føre til muskelsvakhet, fall og brudd [20]. Derfor er det ifølge NORGEP-listen ikke anbefalt å bruke doser høyere enn 30 mg daglig hos eldre. I SPC er doser opp mot 60 mg daglig godkjent, men dette er ikke anbefalinger spesifikt for eldre [65]. I GDH er doser opp mot 45 mg daglig godkjent [64], noe som er litt høyere enn det som anbefales i NORGEP-listen. I tabell 4 er bare de som bruker >30 mg daglig tatt med. I materialet doseres

oksazepam helt opp mot 125 mg daglig, noe som er adskillig høyere enn noen av anbefalingene. Medianverdien ligger på 40 mg, noe som ligger innenfor maksimalt anbefalte dosering både hos GDH og SPC. Det er totalt 91 pasienter som bruker >30 mg oksazepam daglig, og derfor overstiger anbefalingene til NORGEP-listen. Det ser ikke ut til å være noe forskjell på doseringer gitt til pasienter i åpen omsorg og i sykehjem (*p-verdi: 0,564*).

#### ***Kriterium nr. 13: Zopiklon >7,5mg/24timer***

Zopiklon er et hypnotikum. Ved høye doseringer av legemidlet vil også større andeler av legemidlet være igjen i kroppen ved oppvåkning. Forlenget sedasjon er spesielt uheldig hos eldre ettersom det kan føre til økt falltendens. SPC anbefaler doser mellom 3,75-7,5 mg daglig spesifikt til eldre [65], og NORGEP-lista anbefaler heller ikke doser på over 7,5 mg daglig. GDH inneholder ingen anbefalinger på zopiklon. I tabell 4 er bare tallene over de som bruker >7,5 mg daglig tatt med. Medianverdien er på 15 mg daglig. Zopiklon doseres helt opp mot 37,5 mg, noe som er fem ganger høyere enn anbefalte maksdosering. Det ser ut til å være en forskjell mellom hvordan zopiklon forskrives til pasienter på sykehjem i åpen omsorg (*p-verdi: 0,006*). Det forskrives høyere doser til pasienter i åpen omsorg enn til pasienter i sykehjem.

#### ***Kriterium nr. 14: Karisoprodol***

Karisoprodol er sentraltvirkende muskelavslappende som kan gi antikolinerge bivirkninger og kan være avhengighetsskapende. Det er per i dag avregistrert i Norge, og vi kan derfor ikke finne doseringsanbefalinger via SPC. Legemiddelhandboka er et alternativ, og den anbefaler doser helt opp mot 1400 mg daglig, men dette er ikke spesielt rettet mot eldre brukere. GDH anbefaler at karisoprodol ikke brukes hos eldre pasienter i det hele tatt [64]. I dataene fra 2009 er det ingen brukere av karisoprodol.

#### ***Kriterium nr. 15: Dekstropoksyfen***

Dekstropoksyfen er et analgetikum som er mer toksisk enn lignende substanser. Legemidlet er avregistrert i Norge, og ingen doseringsanbefalinger har blitt funnet. Heller ikke GDH kommer med anbefalinger til dektropoksyfen. I dataene fra 2009 er det ingen brukere av dektropoksyfen.

### ***Kriterium nr. 16: Teofyllin***

Teofyllin brukes ved obstruktive lungesykdommer, både astma og KOLS (kronisk obstruktiv lungesykdom). Generelt er det en økt risiko for arytmier ved bruk av teofyllin. I tillegg finnes det ikke en dokumentert effekt ved bruk mot KOLS, og mange eldre som bruker legemidlet bruker det nettopp mot KOLS [44]. SPC anbefaler startdose på 600 mg daglig, og etter det stilles dosen inn etter serumkonsentrasjonen [65]. Brukerne i datasettet bruker doser mellom 200-700 mg daglig, med en medianverdi på 500 mg daglig. Ettersom teofyllin skal doseres etter serumkonsentrasjonen blir det vanskelig å si noe om hvordan legemidlet brukes blant våre brukere. Det ser ikke ut til å være noe forskjell på doseringer gitt til pasienter i åpen omsorg og i sykehjem (*p-verdi: 0,499*).

### ***Kriterium nr. 17: Sotalol:***

Sotalol er en betablokker som øker risikoen for arytmier. I tillegg er den dokumenterte effekten på sikkerheten av legemidlet dårlig [44]. SPC anbefaler doser mellom 80-320 mg daglig, og sier også at det sjeldent er nødvendig med doser som overstiger 480 mg daglig [65]. GHD anbefaler doser mellom 80-320 mg daglig [64]. I materialet doseres sotalol mellom 40-320 mg daglig, med en medianverdi på 80 mg daglig. Medianverdien ligger helt i nederste sjikt av anbefalt dosering, og ingen brukere overstiger den maksimale doseringen angitt i anbefalingene. Det ble målt en forskjell på bruken av legemidlet mellom brukere i åpen omsorg og i sykehjem (*p-verdi: 0,043*). Det forskrives høyere doser til pasienter i åpen omsorg enn til pasienter på sykehjem.

### ***Antihistaminer (Kriterium 18-21)***

Det er fire antihistaminer med på NORGEP-listen, og de er alle 1. generasjons antihistaminer som kan gi antikolinerge bivirkninger og forlenget sedasjon [44]. Medianverdiene ligger alle innenfor anbefalingene, men også her ser vi at flere av maksdoseringene som gis er høyere enn i hvert fall en av anbefalingene. Totalt er det 584 bruker fordelt på de fire legemidlene.

### ***Kriterium nr. 18: Deksklorfeniramin***

Deksklorfeniramin er et førstegenerasjons antihistamin som kan gi både antikolinerge bivirkninger og føre til forlenget sedasjon [44]. SPC anbefaler doser mellom 6-8 mg daglig [65], mens GDH anbefaler doser helt opp mot 18 mg daglig [64]. I materialet går dosene mellom 2-12 mg daglig, med en medianverdi på 6 mg daglig. Medianverdien ligger innenfor

begge anbefalingene. Den maksimale dosen som gis ligger mellom den anbefalte maksdosen til de to anbefalingene. Det ser ikke ut til å være noe forskjell på doseringer gitt til pasienter i åpen omsorg og i sykehjem (*p-verdi: 0,915*).

#### ***Kriterium nr. 19: Prometazin***

Prometazin er et førstegenerasjons antihistamin og er uhensiktsmessig til bruk hos eldre av samme grunn som nevnt under kriterie nr. 19. SPC anbefaler doser for voksne på mellom 25-100 mg daglig [65]. GDH har forskjellige doseringsanbefalinger til forskjellige indikasjoner, men anbefalingene strekker seg mellom 6,25-150 mg daglig [64]. I materialet doseres prometazin med 12,5-125 mg daglig, med en medianverdi på 25 mg daglig. Medianverdien ligger innenfor begge anbefalingene, mens maksdoseringen som gis ligger midt i mellom den maksimalt anbefalte dosen til de to anbefalingene. Det ser ikke ut til å være noe forskjell på doseringer gitt til pasienter i åpen omsorg og i sykehjem (*p-verdi: 0,382*).

#### ***Kriterium nr. 20: Hydroksyzin***

Hydroksyzin er et førstegenerasjons antihistamin og er uhensiktsmessig til bruk hos eldre av samme grunn som nevnt under kriterie nr. 19. SPC anbefaler doser mellom 20-150 mg daglig, men påpeker at startdosen til eldre burde halveres [65]. Det står ikke noe om at den generelle dosen til eldre burde halveres, jeg tolker det slik at doser opp mot 150 mg er godtatt også for eldre. GDH anbefaler doser mellom 30-100 mg daglig [64]. Doseringene i materialet strekker seg fra 10-150 mg daglig, med en medianverdi på 25 mg daglig. Medianverdien ligger innenfor begge anbefalingene. Den maksimale dosen som gis på 150 mg overstiger anbefalingen i GDH, mens den matcher den anbefalte maksdoseringen i SPC. Det ser ikke ut til å være noe forskjell på doseringer gitt til pasienter i åpen omsorg og i sykehjem (*p-verdi: 0,288*).

#### ***Kriterium nr. 21: Alimemazin***

Alimemazin er et førstegenerasjons antihistamin og er uhensiktsmessig til bruk hos eldre av samme grunn som nevnt under kriterie nr. 19. SPC anbefaler doser til voksne mellom 10-40 mg daglig, i helt spesielle tilfeller kan doser opp mot 100 mg daglig brukes [65]. GDH har ingen anbefaling til alimemazin. I materialet doseres alimemazin mellom 5-60 mg daglig, med en medianverdi på 20 mg daglig. Medianverdien ligger innenfor anbefalingene. Maksdosen som gis overskrider ikke den absolutt maksimalt anbefalte doseringen, men er høyere enn den

vanlige maksdosen. Det ser ikke ut til å være noe forskjell på doseringer gitt til pasienter i åpen omsorg og i sykehjem (*p-verdi: 0,097*).

#### ***Kriterium 22-25***

Felles for alle fire kriteriene er at de inneholder warfarin i kombinasjon med andre typer legemidler. Siden Warfarin ikke dispensereres via multidose har vi heller ikke tall på hvor mange som bruker warfarin, og det vil derfor ikke bli diskutert noe rundt disse fire kriteriene.

#### ***Kriterium nr. 26: NSAID (eller coxib) + ACE-hemmer (eller ARB)***

Kombinasjoner av disse legemiddelklassene gir økt fare for nyresvikt [73]. Ibuprofen, diklofenac og naproksen er de vanligste NSAIDs som blir brukt i kombinasjon med losartan, ramipril og enalapril. Når det gjelder ibuprofen, diklofenac og naproksen doseres de med medianverdier på henholdsvis 700 mg, 100 mg og 500 mg daglig, hvorpå alle medianverdier ligger innenfor anbefalinger i både SPC og GDH [64, 65]. Med tanke på maksdosene som gis er det bare naproksen som overstiger maksimal anbefalt dosering. Den anbefalte doseringen ligger på 1250 mg daglig [64, 65], men det i multidosedataene doseres opp mot 1500 mg daglig. Losartan, ramipril og enalapril doseres med medianverdier på henholdsvis 50 mg, 5 mg og 5 mg. Både medianverdien og maksdosene som forskrives er i tråd med doseringsanbefalinger i både SPC og GHD. Ingen av disse legemidlene forskrives ulikt mellom de i åpen omsorg og i sykehjem.

#### ***Kriterium nr. 27: NSAID + diuretika***

NSAIDs kan føre til at effekten av diuretika reduseres [74]. Ibuprofen, Diklofenac og naproksen er de vanligste NSAIDs som kombineres med furosemid, bumetanid og hydroklortiazid + kaliumsparende middel. Ibuprofen, diklofenac og naproksen doseres med medianverdier på 600 mg, 100 mg og 500 mg, og alle disse verdiene ligger innenfor anbefalingene i både SPC og GDH [64, 65]. Også her er det kun naproksen som overstiger den maksimale anbefalte doseringen (1500 mg daglig i stedet for 1250 mg daglig). Furosemid, bumetanid og hydroklortiazid + kaliumsparende middel doseres med medianverdier på henholdsvis 40 mg, 1 mg og 25 mg daglig. Alle medianverdier ligger innenfor anbefalinger i SPC og GDH. Det er kun furosemid hvor maksimalt anbefalte dosering overskrides. Maksdoseringen som gis er på 200 mg daglig, mens den anbefalte maksdoseringen er 160 mg i følge SPC [65]. I GDH er det bare oppført med 20 mg daglig initialt, og at dosen deretter reduseres til ønsket respons, noe som tyder på at det ikke er

anbefalt med doser på over 20 mg daglig [64]. Det er kun bumetanid som forskrives forskjellig mellom de i åpen omsorg og i sykehjem (*p-verdi: 0,025*).

***Kriterium nr. 28: NSAID + glukokortikoid***

Kombinasjon er uheldig fordi den gir økt fare for intestinal blødning og væskeretensjon [75]. Diklofenac, ibuprofen og meloksikam er de vanligste NSAIDs som kombineres med prednisolon. Diklofenac, ibuprofen og meloksikam doseres med en medianverdi på henholdsvis 100 mg, 500 mg og 15 mg daglig, og alle disse verdiene ligger innenfor anbefalingene i både SPC og GDH [64, 65]. Det er heller ingen av de maksimalt anbefalte doseringene som overstiges. Prednisolon doseres veldig individuelt, og varierer fra hvilke indikasjon det er snakk om. SPC anbefaler doser opp mot 100 mg [65], og GDH anbefaler doser opp mot 60 mg [64], men begge sier også at doser høyere enn dette kan være nødvendige. I materialet strekker doseringen på prednisolon seg fra 2,5-15 mg daglig, med en medianverdi på 5 mg daglig. Alle verdiene ligger innenfor anbefalte doseringer. Ingen av disse legemidlene forskrives ulikt mellom pasienter i åpen omsorg og i sykehjem.

***Kriterium nr. 29: NSAID + SSRI***

Kombinasjonen er uheldig fordi den gir økt fare for gastrointestinal blødning [76, 77]. Ibuprofen, diklofenac og meloksikam er de vanligste NSAIDs i kombinasjon med escitalopram, citalopram og sertralin. Ibuprofen, diklofenac og meloksikam doseres med medianverdier på henholdsvis 800 mg, 100 mg og 7,5 mg daglig, og alle disse verdiene ligger innenfor anbefalingene. Det er heller ingen av maksdosene som overstiger den maksimalt anbefalte dosen. Escitalopram, citalopram og sertralin doseres med medianverdier på 10 mg, 20 mg og 50 mg daglig, og alle disse verdiene ligger innenfor anbefalte doseringer. Escitalopram er oppgitt med anbefalt maksdose på 10 mg i SPC [65] og 20 mg i GDH [64]. I materialet doseres den helt opp mot 30 mg daglig. Det er kun sertalin som forskrives forskjellig mellom pasienter i åpen omsorg og i sykehjem (*p-verdi: 0,025*).

***Kriterium nr. 30: Erythromycin eller clarithromycin + statiner***

Erythromycin og clarithromycin hemmer metabolismen til statiner, og man får en økt risiko for bivirkninger av statiner, inkludert rhabdomyolyse [78]. Risikoen er høyest ved bruk av simvastatin og lovastatin. Det er sjeldent at antibiotika pakkes i multidose, derfor kan man ikke ut i fra datamaterialet fastslå noe om hvor mange som bruker denne kombinasjonen.



***Kriterium nr. 31: ACE-hemmer + kalium eller kaliumsparende diuretika***

Kombinasjonen er uheldig fordi den gir økt risiko for hyperkalemi [79]. Ramipril, enalapril og lisinopril er de vanligste ACE-hemmerne som kombineres med spironolakton og eplerenon. Ramipril, enalapril og lisinopril doseres med medianverdier på henholdsvis 5 mg, 7,5 mg og 10 mg, og alle disse verdiene ligger innenfor anbefalte doseringer. Heller ikke maksdosene som gis av de tre ACE-hemmerne overstiger maksimalt anbefalte dosering. Spironolakton og eplerenon doseres begge med en medianverdi på 25 mg daglig. Både medianverdien og maksdosene ligger innenfor anbefalingene. Ingen av disse legemidlene forskrives ulikt mellom pasienter i åpen omsorg og i sykehjem. Eplerenon har bare brukere i åpen omsorg, og det var derfor ikke mulig å gjennomføre testen.

***Kriterium nr. 32: Fluoksetin eller fluvoksamin +TCA***

Fluoksetin og fluvoksamin hemmer metabolismen av TCA, og risikoen for bivirkninger av TCA øker derfor med denne kombinasjonen [80]. I hele materialet er det bare en pasient som bruker denne kombinasjonen. Pasienten bruker fluoksetin 20 mg daglig i kombinasjon med trimipramin 20 mg daglig. Ettersom det bare der den ene brukeren får man ikke gjort noen tester på doseringene av kombinasjonen, men doseringen til den ene pasienten ligger i hvert fall innenfor anbefalingene [64, 65].

***Kriterium nr. 33: Betablokker + kardioselektiv kalsiumantagonist***

Kombinasjonen er uheldig fordi den gir økt risiko for atrioventrikulær blokkering og myokardinal depresjon [45]. Metoprolol, karvedilol og bisoprolol er de vanligste betablokkerne brukt i kombinasjon med verapamil og diltiazem. Metoprolol, karvedilol og bisoprolol doseres med medianverdier på 50 mg, 12,5 mg og 3,75 mg daglig. Både medianverdiene og maksdoseringene ligger innenfor anbefalingene i SPC og GDH. Verapamil og diltiazem doseres begge med en medianverdi på 120 mg daglig. Også her ligger både medianverdien og maksdosene innenfor anbefalingene. Det var ikke mulig å få gjennomført mediantesting på karvedilol og bisoprolol. Det ble registrert en forskjell mellom doseringene gitt i åpen omsorg og i sykehjem hos brukere av verapamil (*p-verdi: 0,027*), mens hos metoprolol og diltiazem var det ingen forskjell.

***Kriterium nr. 34 Diltiazem + lovastatin eller simvastatin***

Diltiazem hemmer metabolsimen av de to statinene, og øker derfor risikoen for bivirkninger, inkludert rhabdomyolyse [81]. Den eneste kombinasjonen som ble brukt i materialet var

simvastain og diltiazem. Diltiazem hadde en mediandosering på 240 mg daglig, og en maksdose på 360 mg daglig. Begge verdiene ligger innenfor anbefalingene. Både mediandoseringen og maksdoseringen av simvastatin var på 40 mg daglig, noen som er innenfor anbefalingene. Verken simvastatin eller diltiazem forskrives ulikt mellom pasienter i åpen omsorg og i sykehjem.

***Kriterium nr. 35: Erythromycin eller clarithromycin + karbamazepin***

Kombinasjonen er uheldig fordi statinene hemmer metabolismen av karbamazepin, og man får dermed økt fare for bivirkninger [80]. Ettersom antibiotika vanligvis ikke pakkes i multidose ble det heller ikke registrert noen pasienter som brukte denne kombinasjonen.

***Kriterium nr. 36: Samtidig bruk av tre eller flere psykotrope legemidler***

På grunn av uønskede bivirkninger hos eldre er det ønskelig at eldre pasienter får forskrevet så få legemidler innenfor disse klassene som mulig. En studie som har sett på ARS og antikolinerge bivirkninger kom frem til at høyere ARS score var assosiert med høyere risiko for antikolinerge bivirkninger. I studien kom det frem at om den totale ARS scoren for en pasient var  $\geq 3$  ville 70 % av disse pasientene oppleve  $\geq 2$  antikolinerge bivirkninger [66]. Totalt i materialet er det 122 pasienter som bruker 3 eller flere psykotrope legemidler. De fem mest brukte legemidlene hos disse pasientene er mirtazapin, mianserin, venlafaxin, kombinasjonspreparater som inneholder kodein, og olanzapin. Mediandoseringsene til legemidlene er på henholdsvis 30 mg, 30 mg, 150 mg, 60 mg og 7,5 mg daglig, og alle disse verdiene ligger innenfor anbefalingene. Maksdosene på mirtazapin, olanzapin og kodein overstiger alle de maksimale anbefalingene. Den maksimalt anbefalte doseringen av olanzapin er 20 mg både i SPC og GDH [64, 65], i materialet blir det gitt doser opp mot 30 mg daglig. I GDH står det at doser på over 20 mg daglig har blitt prøvd, men at sikkerheten og effekten ved bruk av doser på over 20 mg ikke har blitt undersøkt [64]. Kodein har en maksimal doseringsanbefaling på 210 mg daglig i SPC til voksne [65], dosereduksjon kan være nødvendig til eldre. Den høyeste dosen gitt med kodein er på 240 mg daglig, noe som tilsvarer en tablett mer en anbefalt maksdosering i SPC. GDH sier at det vanligvis ikke er nødvendig med doser på over 120 mg daglig, men at dette er individuelt [64]. Ofte er man redd for avhengighet, og for lave doser blir gitt som resultat av dette. Pasienten får da ikke god nok behandling av sine smerter. For å oppnå optimal smertebehandling må man behandle ut i fra smertene. Doseringsanbefalingene bør derfor ikke være absolutte. Likevel, pasienter som bruker høye doser av kodein i tillegg til andre psykotrope legemidler, vil være svært utsatt for

bivirkningene som kan oppstå ved bruk av slike legemidler. Det er kun mirtazapin som forskrives forskjellig mellom de i åpen omsorg og i sykehjem (*p-verdi: 0,004*)

## Eldre

Vi ser at anbefalingene til eldre varierer ut i fra hvilken kilde man bruker. I de tilfeller hvor SPC'ene ikke gir spesifikke anbefalinger for eldre er det forventet å se en viss forskjell fra anbefalingene i GDH. Der det derimot er spesifikke anbefalinger til eldre er det ikke like forventet å se forskjeller i anbefalingene. GDH er laget med tanke på en annen eldre populasjon enn den norske. Hvor stor forskjell det er på populasjonene kan diskuteres, men den høye levealderen i Norge gjør at man ikke nødvendigvis direkte kan bruke doseringsanbefalingene i GDH. Stadig flere legemidler får en egen anbefaling til eldre, men for over halvparten av legemidlene som undersøkes i denne oppgaven mangler dette fortsatt. Med økt oppmerksomhet rundt eldre og legemiddelbruk, kan man se for seg en økning av spesifikke doseringsanbefalinger til eldre. Det optimale i fremtiden vil være at alle SPC'er er oppført med egne anbefalinger til eldre.

I dette datamaterialet ser vi at de fleste medianverdier ligger innenfor anbefalingene i både SPC og GDH. Det er derimot mange tilfeller hvor den maksimale doseringen som gis overstiger den maksimalt anbefalte dosen. I tilfeller hvor spesifikke anbefalinger er oppgitt for eldre, kan man se for seg at det er færre tilfeller hvor den maksimale doseringen overstiges, men dette ser ikke ut til å ha noen sammenheng. Pasienten kan ha gått på et legemiddel i mange år, uten at det blitt tatt hensyn til at pasienten blir eldre, og at dosejustering kan være nødvendig. Det er umulig å si noe om hvorfor det er slik ut i fra vårt materiale vi kan bare påpeke at det ikke alltid blir tatt hensyn til doseringsanbefalingene. Selv om de fleste medianverdiene ligger innenfor anbefalingene, hadde det vært ønskelig å se at de maksimale dosene som gis i større grad også lå innenfor anbefalingene. Med tanke på de anatomiske og fysiologiske endringene som naturlig forekommer med alderen, reagerer ofte eldre sterkere på mange legemidler enn yngre pasienter. Utfallet kan da være økt bivirkningsprofil. Om man ser samlet på NORGEP-listen er det ofte på grunn av bivirkninger at legemidlene er oppført på listen. Dessverre er det ikke mange leger som bruker slike kriterielister aktivt. Det hadde derfor vært ønskelig med økt oppmerksomhet rundt slike lister, i håp om at dette kan bedre forskrivningskvaliteten til eldre. Mange av kombinasjonene på NORGEP-listen kan unngås ved å bytte ut et av legemidlene med et annet alternativ. I de tilfellene hvor kombinasjonen er

nødvendig er monitorering av pasienten viktig, men dette forutsetter at man er klar over risikoen ved slike kombinasjoner.

## Polyfarmasi

Det er ulike definisjoner på polyfarmasi, og bruken av alt mellom  $\geq 2$  til  $\geq 10$  legemidler er vanlige definisjoner. Hvis vi bruker  $\geq 2$  legemidler for å definere polyfarmasi er det i vårt materiale 8526 pasienter som går under definisjonen. 2140 hører til sykehjem, og 6386 hører til åpen omsorg. Det ble målt en signifikant forskjell for polyfarmasi mellom de to gruppene ( $p\text{-verdi} < 0,05$ ), og vi kan med 95 % sikkerhet si at det er forskjell mellom de to gruppene. Hvis vi bruker  $\geq 4$  legemidler for å definere polyfarmasi synker antall brukere til 2981. 836 av disse fra sykehjem, og 2145 fra åpen omsorg. Også her er det signifikant forskjell mellom gruppene ( $p\text{-verdi} < 0,05$ ). Definerer man polyfarmasi som bruken av  $\geq 10$  legemidler er det bare 3 pasienter som går under definisjonen, og det er da ikke mulig å teste om det er forskjell mellom de to gruppene. En studie så på hvilke faktorer som er assosiert med potensielt uhensiktsmessig forskrivning [82]. De kom frem til at følgende faktorer var assosiert med potensielt uhensiktsmessig forskrivning: det å være kvinne, selv-medisinering, bruk av over the counter-legemidler, klager på bivirkninger, bruk av psykotrope legemidler og enkelte andre legemiddelkategorier, i tillegg til polyfarmasi. Ut i fra tabell 12 ser man at det er 8666 av NORGEP-brukerne som er utsatt for polyfarmasi. Dette er signifikant forskjellig fra NORGEP-brukerne som ikke er utsatt for polyfarmasi ( $p\text{-verdi} < 0,05$ ). Polyfarmasi ser derfor ut i fra denne masteroppgaven ut til å være assosiert med potensielt uhensiktsmessig forskrivning.

I Norge vil man etter hvert som man eldes få økt pleiebehov. Først får man hjelp med praktiske ting, deretter vil man også få behov for hjemmesykepleie. Når man er blitt så syk at hjelpebehovet ikke lenger kan dekkes med tett daglig oppfølging fra hjemmesykepleie, søkes det om sykehjemsplass. Med denne utviklingen kan man se for seg at de som er på sykehjem bruker flere legemidler enn de i åpen omsorg, og derfor er mer utsatt for polyfarmasi. Dette ser ut til å være tilfellet hvis definisjonen på polyfarmasi er satt til bruken av  $\geq 4$  legemidler. Hvis definisjonen er på  $\geq 2$  legemidler ser det derimot ut til at de fleste polyfarmasibrukerne er i åpen omsorg.

Med tanke på doseringene, ser vi at i de fleste tilfeller hvor det måles forskjeller mellom de to settingene, så er det faktisk gitt høyest dosering til de i åpen omsorg. En av grunnene til dette kan være at de pasientene som befinner seg på sykehjem får mye tettere oppfølging av helsepersonell enn pasienter i åpen omsorg. På denne måten blir det kanskje gjort endringer i legemiddelregimet oftere for pasientene i sykehjem. En annen grunn kan være at oversikten over forskrivning er bedre i sykehjem, sammenlignet med åpen omsorg.

## **Validitet og reliabilitet**

Validitet sier noe om en måling måler det den faktisk skal måle. Vi skiller mellom intern og ekstern validitet. Intern validitet sier noe om evnen til å måle en gitt egenskap, mens ekstern validitet sier noe om generaliserbarhet [39]. Generaliserbarhet gir uttrykk for om resultatene gjenspeiler samfunnet generelt. Studien er gjort på multidosebrukere i åpen omsorg eller i sykehjem i Norge. Pasienter i åpen omsorg og sykehjem er ofte sykere enn eldre pasienter som ikke mottar hjelp. Det er derfor å regne med at pasientene i vårt materiale mottar flere legemidler enn andre eldre pasienter i Norge som ikke mottar hjelp fra helsepersonell. I tillegg får alle pasientene hjelp og påminnelse til å ta medisinene sine fra helsepersonell. Om pasienten nekter eller glemmer å ta enkelte legemidler vil det bli skrevet en avviksrapport. Dette medfører at etterlevelsen til legemiddelbehandlingen er høyere sammenlignet med pasienter som administrerer legemidlene sine selv.

Noe som svekker den eksterne validiteten til studien er at vi mangler data på enkelte legemidler. Legemidlene det gjelder er blant annet antibiotika og warfarin som ikke pakkes i multidose i de fleste tilfeller. Vi har ingen mulighet til å finne ut hvor utbredt bruken av disse legemidlene er hos pasientene i materiale eller i hvor store doser de gis. Spesielt warfarin er et legemiddel som brukes ofte hos eldre mennesker, og det hadde nok vært interessant og sett hvor mange av pasientene i materiale som bruker warfarin i en uheldig kombinasjon, og i hvor store doser. I tillegg er fire av legemidlene på NORGEP-listen avregistrert per idag på grunn av bivirkninger eller stort misbrukspotensiale. I 2009 var bare karisoprodol og klorpromazin avregistrert. Likevel er det 5 brukere med i materialet som går på klorpromazin. Verken dekstropropoksyfen eller flunitrazepam var avregistrerte i 2009. Flunitrazepam er det 56 brukere av i datamaterialet, mens det ikke eksisterer noen brukere av dekstropropoksyfen. Det at vi mangler indikasjon på legemidlene i materiale kan også svekke den eksterne validiteten. Ofte varierer anbefalingene ut ifra indikasjoner. For enkelte legemidler er det

store forskjeller i doseringsanbefalingene til hver indikasjon. Dette gir noen usikkerheter i resultatene. Hadde man hatt indikasjonene kunne man satt en mediandosering per indikasjon, noe som hadde gitt høyere sikkerhet i resultatene.

Reliabilitet sier noe om hvorvidt gjentatte målinger vil gi det samme resultatet [39]. Om en annen person skulle gjort samme studien på det samme datasettet ville han/hun nok ha fått de samme resultatene. Hadde man derimot byttet multidoseleverandør kunne man spurt seg selv om man ville fått de samme resultatene.

## *Styrker og svakheter*

### **Styrker**

En av styrkene i denne studien er bruk av multidosedata. Utlevering av multidose er legemiddelhåndtering satt i system, og det følges tett opp av helsepersonell, det vil si sykepleiere, hjelpepleiere og personer med kompetanse til å administrere legemidler til pasienter. Dette gjør at etterlevelse til legemiddelbehandlingene er svært høy, spesielt dersom man sammenligner dette med data fra reseptregisteret, som bare angir mengde legemidler utlevert fra apotek. En annen styrke er at vi har tilgang til doseringen for det enkelte legemidlet. Mange lignende studier ser på bruken av DDD. DDD er en internasjonal måleenhet og er definert som “den antatte gjennomsnittlige dose pr. døgn for et voksent menneske for preparatets vanligste bruksområde” [40]. Enheten brukes for å estimere legemiddelforbruket, men sier ikke noe om det faktiske forbruket. I denne studien har vi sett på legemiddeldoseringen ved hjelp av mediandoseringen til hvert enkelt legemiddel. Mediandosen vil også være mer presis enn en gjennomsnittsdosering fordi de mulige doseringene til hvert enkelt legemiddel ikke er en kontinuerlig skala. Sett at et legemiddel har tabletter med virkestoffet i mengdene, 10, 20 og 50 mg. Det vil da være mer presist å bruke en mediandosering på 20 mg, i stedet for en gjennomsnittsverdi på 26,3 mg, ettersom det ikke er noen som faktisk bruker 26,3 mg daglig. I tillegg vil gjennomsnittsverdien i større grad bli påvirket av “ekstremlbrukere”, altså de som skiller seg ut med tanke på daglig dosering av et legemiddel. Sett at du har et legemiddel som hos de fleste gis i doser mellom 5-20 mg daglig, men som også har et par brukere på 100 mg daglig. Disse “ekstremlbrukerne” vil føre til at gjennomsnittsdoseringen gir et urealistisk inntrykk av doseringen, men de vil ikke påvirke medianverdien i like stor grad.

For å best kunne utnytte kriterielister slik som NORGEP-listen er det viktig at disse oppdateres jevnlig. NORGEP-listen er fra 2009, og har ikke blitt oppdatert siden. I første omgang kan man kanskje si at det er en svakhet for studien, men likevel er også dataene som brukes i denne studien fra 2009. Selv om NORGEP-listen nok ville sett annerledes ut om den var blitt oppdatert, burde ikke det ha noe å si for studien vår siden både datamaterialet og listen er fra 2009. Datafila er nå 5 år gammel, i dette materialet får vi punktprevalensen i 2009. Tiltak slik som pasientsikkerhetskampanjen og NORGEP-listen er ment å øke forskrivningskvaliteten. Det kunne vært interessant og sett på punktprevalensen per 2014 for å se om man har nådd målet med økt forskrivningskvalitet.

## **Svakheter**

De forskjellige legemidlene har gjerne flere forskjellige indikasjoner. I noen tilfeller vil de forskjellige indikasjonene ha svært forskjellige doseringer. Sett at et legemiddel med to forskjellige indikasjoner doseres enten mellom 5-20 mg daglig eller mellom 80-100 mg daglig. Mediansoseringen vil da havne innenfor en av disse rangene, og en kan få et urealistisk inntrykk av hvordan legemidlet brukes. En av svakhetene i datamaterialet er at det ikke inneholder noen mulighet for å kunne avklare hvilke indikasjoner legemidlene gis for. I noen tilfeller blir det angitt en maksimal dosering, men det er likevel for enkelte indikasjoner fortsatt en mulighet for å overstige denne maksimaldosen. Ettersom man ikke vet noe om indikasjonene kan man derfor ikke si noe sikkert om hvorfor doseringene som gis overstiger anbefalingene. Antipsykotika har for eksempel flere indikasjoner, hvor en av de er schizofreni. Om antipsykotika gis med indikasjon kvalme eller brekningene, er anbefalingene generelt lave. Ut fra lave mediansoseringer kan man anta at de fleste for forskrevet disse legemidlene med disse indikasjonene. Likevel leveres det ut enkelte doseringer som ligger høyere enn anbefalingene for disse indikasjonene. Vi kan ikke med sikkerhet si at de høye doseringene konsekvent blir gitt for indikasjon schizofreni, og det gir noen usikkerheter i resultatene våre. En annen svakhet er at GDH ikke er et norsk oppslagsverk, og alle legemidlene på NORGEP-listen er derfor ikke oppført der. Det er likevel ikke mange oppslagsverk med doseringsanbefalinger til eldre og velge mellom, slik at dette blir et bra alternativ ut i fra mulighetene man har.

En tredje svakhet er at NORGEP-listen ikke er validert for de under 70 år. I datamaterialet er pasientene helt ned i 65 år, slik som WHO har definert eldre. En gjennomsnittlig norsk 65 åring er friskere enn 65 åringer mange andre plasser i verden. Eldre i Norge er derfor ikke 65 år, og kanskje kan man strekke seg så høyt som 75 år før man snakker om eldre i Norge. Selv om NORGEP-listen er validert for de  $\geq 70$  år har vi valgt å ta med alle i materialet selv om det finnes en del pasienter i aldersgruppen 65-69 år. Dette er gjort for å få mest mulig bredde i resultatene.



## Konklusjon

Totalt inneholder omtrent en tredjedel av SPC'ene til NORGEP-legemidlene doseringsanbefalinger til eldre. Av de 57 legemidlene som det har blitt gjort analyser på i denne oppgaven er det bare omtrent en fjerdedel hvor anbefalingene i SPC og GDH samsvarer. Over halvparten av legemidlene til kriteriene doseres likt til pasienter i åpen omsorg og i sykehjem, kun ni legemidler doseres signifikant forskjellig. Det er signifikante forskjeller på hvor utsatt pasienter i åpen omsorg og i sykehjem er for polyfarmasi, men det varierer etter hvilken definisjon av polyfarmasi man bruker. Pasienter som bruker legemidler på NORGEP-listen er mer utsatt for polyfarmasi enn pasienter som ikke bruker disse legemidlene.

Fremtidig arbeid burde rette seg mot å øke oppmerksomheten rundt kriterielister slik som NORGEP-listen. Alle SPC'er burde inneholde spesifikke doseringsanbefalinger til eldre. Slike tiltak vil kunne hjelpe til å øke forskrivningskvaliteten. For å kunne måle om slike tiltak har noe effekt kan man gjennomføre lignende studier som dette for å undersøke punktprevalensen på legemiddelbruken hos eldre.

## Referanser

### Litteraturliste

1. World Health Organization - Definition of an older or elderly person. Available from: <http://www.who.int/healthinfo/survey/ageingdefnolder/en/>.
2. M.J., N., *Medical Pharmacology at a glance*. 2009. p. 8.
3. Rang, H.P., et al., *Rang an Dale's Pharamcology*. 6th ed. 2007.
4. Ruths, S., K.K. viktil, and H.S. Blix, *Klassifisering av legemiddelrelaterte problemer*. Tidsskrift for den norske legeforening.
5. Apotekforeningen, *Apotek og legemidler: Bransjestatistikk om apotekenes virksomhet og rammevilkår*. 2014.
6. Helsebiblioteket: *Preparatomtaler (SPC)*. 2008; Available from: <http://www.helsebiblioteket.no/legemidler/legemiddelomtaler/preparatomtaler-spc>.
7. O'Connor, M.N., P. Gallagher, and D. O'Mahony, *Inappropriate prescribing: criteria, detection and prevention*. *Drugs Aging*, 2012. 29(6): p. 437-52.
8. Statistisk sentralbyrå. Available from: <http://www.ssb.no/befolkning/statistikker/dode>.
9. Folkehelseinstituttet, *Levealder - faktaark med statistikk om forventa levealder i Noreg*. Available from: [http://www.fhi.no/eway/default.aspx?pid=239&trg=List\\_6212&Main\\_6157=6263:0:2\\_5,5980&MainContent\\_6263=6464:0:25,6625&List\\_6212=6218:0:25,6626:1:0:0::0:0](http://www.fhi.no/eway/default.aspx?pid=239&trg=List_6212&Main_6157=6263:0:2_5,5980&MainContent_6263=6464:0:25,6625&List_6212=6218:0:25,6626:1:0:0::0:0).
10. I., A. Helse- og omsorgsdepartementet - *Medisinsk utvikling*. Available from: <http://www.regjeringen.no/nb/dep/hod/dok/nouer/1998/nou-1998-9/8/3/2.html?id=348364>.
11. Rastogi, R. and B.D. Meek, *Management of chronic pain in elderly, frail patients: finding a suitable, personalized method of control*. *Clin Interv Aging*, 2013. 8: p. 37-46.
12. Tozer, T. and M. Rowland, *Introduction to pharmacokinetics and pharmacodynamics: the quantitative basis of drug therapy*. 2006.
13. Heramb, L., S. Hallan, and K. ÅAaserød, *Bruk av diuretika ved nyresykdom*. *Tidsskr Nor Laegeforen*, 2014. 8(134): p. 840-4.
14. Bondevik, M. and H. Nygaard, *Tverrfaglig geriatri - en innføring*. 3 ed. 2012.
15. Rognstad, S. and J. Straand, *Vet fastlegen hvilke medisiner hjemmesykepleien gir pasientene?* *Tidsskr Nor Laegeforen*, (124): p. 810-2.
16. Folkehelseinstituttet, *Reseptregisteret 2007-2011*. 2012.
17. Viktil, K.K., et al., *Polypharmacy as commonly defined is an indicator of limited value in the assessment of drug-related problems*. *Br J Clin Pharmacol*, 2007. 63(2): p. 187-95.
18. Shi, S., K. Morike, and U. Klotz, *The clinical implications of ageing for rational drug therapy*. *Eur J Clin Pharmacol*, 2008. 64(2): p. 183-99.
19. Koski, K., et al., *Physiological factors and medications as predictors of injurious falls by elderly people: a prospective population-based study*. *Age Ageing*, 1996. 25(1): p. 29-38.
20. Tamblyn, R., et al., *A 5-year prospective assessment of the risk associated with individual benzodiazepines and doses in new elderly users*. *J Am Geriatr Soc*, 2005. 53(2): p. 233-41.
21. Ancelin, M.L., et al., *Non-degenerative mild cognitive impairment in elderly people and use of anticholinergic drugs: longitudinal cohort study*. *Bmj*, 2006. 332(7539): p. 455-9.

22. Kunnskapssenteret - Pasientsikkerhetskampanje. Available from: <http://www.kunnskapssenteret.no/hva-kan-vi-tilby/pasientsikkerhetskampanje>.
23. I trygge hender: Pasientsikkerhetsprogrammet. Available from: <http://www.pasientsikkerhetsprogrammet.no/>.
24. Samstemming av legemiddellister. Available from: <http://www.pasientsikkerhetsprogrammet.no/no/I+trygge+hender/Innsatsomr%C3%A5der/Samstemming+av+legemiddellister.16.cms>.
25. Fulton, M.M. and E.R. Allen, *Polypharmacy in the elderly: A literature review*. Journal of the American Academy of Nurse Practitioners, 2005. 17(4): p. 123-132.
26. Zarowitz, B.J., et al., *Reduction of high-risk polypharmacy drug combinations in patients in a managed care setting*. The Journal of Human Pharmacology and Drug, 2012. 25(11).
27. Bjerrum, L., et al., *Methods for estimating the occurrence of polypharmacy by means of a prescription database*. European journal of clinical pharmacology, 1997. 53(1): p. 7-11.
28. Frazier, S.C., *Health outcomes and polypharmacy in elderly individuals: an integrated literature review*. Journal of Gerontological Nursing, 2005. 31(9): p. 4-11.
29. Brager, R. and E. SLoand, *The spectrum of polypharmacy*. Nurse Practitioner, 2005. 30(6): p. 44-50.
30. Drenth-van Maanen, A.C., et al., *Prescribing optimization method for improving prescribing in elderly patients receiving polypharmacy: results of application to case histories by general practitioners*. Drugs Aging, 2009. 26(8): p. 687-701.
31. Statistisk sentralbyrå - Pleie- og omsorgstenester, 2012, førebelse tal. Available from: <http://www.ssb.no/helse/statistikker/pleie>.
32. Halvorsen, K.H. and A.G. Granås, *Multidosepakkede legemidler i Skandinavia*. Norsk farmaceutisk tidsskrift, 2012(nr.4/2012): p. 22-27.
33. Apotekforeningen, *Apotek og legemidler - Bransjestatistikk om apotekenes virksomhet og rammevilkår*. 2012.
34. Sjoberg, C., et al., *Association between multi-dose drug dispensing and quality of drug treatment--a register-based study*. PLoS One, 2011. 6(10): p. e26574.
35. Hindhammer, A., et al., *Gir innføring av multidose riktigere legemiddelbruk*. Norsk Farmaceutisk Tidsskrift, 2012(nr.4/2012): p. 9-13.
36. Åkerlund, M. and A. Vissgården, *ApoDos - Apotekets dosepedierede lakemedel*. 2009-2010.
37. Nilsen, M.K. and L.B. Sagmo, *Multidose i sykehjem*. Norsk farmaceutisk tidsskrift, 2012(nr.4/2012): p. 14-18.
38. Helse- og omsorgsdepartementet: *St.meld. nr. 18 Rett kurs mot riktigere legemiddelbruk*. 2004-2005; Available from: <http://www.regjeringen.no/Rpub/STM/20042005/018/PDFS/STM200420050018000DDPDFS.pdf>.
39. HELFO. *Kommuner og tilskudd multidose*. 2014; Available from: <http://helfo.no/helsepersonell/kommuner-og-fylkeskommuner/Sider/kommuner-og-tilskudd-multidose.aspx#.U2y1evmSx8E>.
40. Apotekforeningen, *Kassasjon av legemidler i apotek*. 2010.
41. Lesen, E., et al., *To what extent does the indicator "concurrent use of three or more psychotropic drugs" capture use of potentially inappropriate psychotropics among the elderly?* Eur J Clin Pharmacol, 2009. 65(6): p. 635-42.
42. Johnell, K. and J. Fastbom, *Multi-dose drug dispensing and inappropriate drug use: A nationwide register-based study of over 700,000 elderly*. Scand J Prim Health Care, 2008. 26(2): p. 86-91.

43. Barber, N., *What constitutes good prescribing?* *Bmj*, 1995. 310(6984): p. 923-5.
44. Rognstad, S., et al., *The Norwegian General Practice (NORGEP) criteria for assessing potentially inappropriate prescriptions to elderly patients. A modified Delphi study.* *Scand J Prim Health Care*, 2009. 27(3): p. 153-9.
45. K., B., *Stockley's drug interactions*. Vol. 7th ed. 2006.
46. *American Geriatrics Society updated Beers Criteria for potentially inappropriate medication use in older adults.* *J Am Geriatr Soc*, 2012. 60(4): p. 616-31.
47. Barry, P.J., et al., *START (screening tool to alert doctors to the right treatment)--an evidence-based screening tool to detect prescribing omissions in elderly patients.* *Age Ageing*, 2007. 36(6): p. 632-8.
48. Gallagher, P. and D. O'Mahony, *STOPP (Screening Tool of Older Persons' potentially inappropriate Prescriptions): application to acutely ill elderly patients and comparison with Beers' criteria.* *Age Ageing*, 2008. 37(6): p. 673-9.
49. Kaufmann, C.P., et al., *Inappropriate prescribing: a systematic overview of published assessment tools.* *Eur J Clin Pharmacol*, 2014. 70(1): p. 1-11.
50. Dimitrow, M.S., et al., *Comparison of prescribing criteria to evaluate the appropriateness of drug treatment in individuals aged 65 and older: a systematic review.* *J Am Geriatr Soc*, 2011. 59(8): p. 1521-30.
51. Beers, M.H., *Explicit criteria for determining potentially inappropriate medication use by the elderly. An update.* *Arch Intern Med*, 1997. 157(14): p. 1531-6.
52. Fick, D.M., et al., *Updating the Beers criteria for potentially inappropriate medication use in older adults: results of a US consensus panel of experts.* *Arch Intern Med*, 2003. 163(22): p. 2716-24.
53. Chang, C.B. and D.C. Chan, *Comparison of published explicit criteria for potentially inappropriate medications in older adults.* *Drugs Aging*, 2010. 27(12): p. 947-57.
54. Dalleur, O., B. Boland, and A. Spinewine, *2012 updated Beers Criteria: greater applicability to Europe?* *J Am Geriatr Soc*, 2012. 60(11): p. 2188-9; author reply 2189-90.
55. Gallagher, P., et al., *STOPP (Screening Tool of Older Person's Prescriptions) and START (Screening Tool to Alert doctors to Right Treatment). Consensus validation.* *Int J Clin Pharmacol Ther*, 2008. 46(2): p. 72-83.
56. Hill-Taylor, B., et al., *Application of the STOPP/START criteria: a systematic review of the prevalence of potentially inappropriate prescribing in older adults, and evidence of clinical, humanistic and economic impact.* *J Clin Pharm Ther*, 2013. 38(5): p. 360-72.
57. *Den norske legeforening.* Available from: <http://legeforeningen.no/>.
58. Høye, S., J. Straand, and M. Brekke, *Hvordan holder allmennleger seg oppdatert om legemidler.* *Tidsskr Nor Laegeforen*, 2008. 128: p. 2692-5.
59. Granås, A.G. and K. Bakken, *Samfunnsfarmasi - legemiddelbruk og farmasøytisk profesjonsutøvelse.* 2010.
60. Kaur, S., et al., *Interventions that can reduce inappropriate prescribing in the elderly: a systematic review.* *Drugs Aging*, 2009. 26(12): p. 1013-28.
61. Halvorsen, K.H., *Drug prescribing quality for older patients: Explicit indicators and multidisciplinary medication reviews.* 2012, University of Bergen.
62. Engelstad, S., et al., *Bruk av antiepileptika hos eldre pasienter i sykehjem og i åpen omsorg.* 2012.
63. *Norsk Legemiddelhandbok.* Available from: <http://legemiddelhandboka.no/>.
64. Semla, T.P., J.L. Beizer, and H. M.D., *Geriatric Dosage Handbook.* 13th ed. 2008.
65. *Statens legemiddelverk. Preparatomtale (SPC) Sarotex, Sinequan, Anafranil, Surmontil, Truxal, Nozinan, Stemetil, Vival, Apodorm, Sobril, Imovane, Theo-Dur,*

- Sotalol, Polaramin, Phenergan, Atarax, Vallergan, Ibux, Voltaren, Napren-E, Cozaar, Triatec, Renitec, Furix, Burinex, Moduretic Mite, Meloxicam, Prednisolon, Cipralex, Cipramil, Zoloft, Zestril, Spirix, Inspra, Fluoxetine, Selo-zok, Carvedilol, Emconcor, Isoptin, Cardizem, Zocor, Remeron, Tolvon, Efexor, Zyprexa, Paralgin Forte, Erymax, Tegretol, Ciproxin, Tarivid, Marevan, Clarithromycin.* Available from: <http://www.legemiddelverket.no/legemiddelsok>.
66. Rudolph, J.L., et al., *The anticholinergic risk scale and anticholinergic adverse effects in older persons.* Arch Intern Med, 2008. 168(5): p. 508-13.
  67. *Norsk Legemiddelhandbok - T20.5.3 Langvarige idiopatiske smertertilstander.* Available from: <http://legemiddelhandboka.no/Terapi/s%C3%B8ker/+%2Bidiopatiske+%2Bsmerter/363201>.
  68. Pasina, L., et al., *Association of anticholinergic burden with cognitive and functional status in a cohort of hospitalized elderly: comparison of the anticholinergic cognitive burden scale and anticholinergic risk scale: results from the REPOSI study.* Drugs Aging, 2013. 30(2): p. 103-12.
  69. legemiddelverk, S. *Statens legemiddelverk - Vival.* Available from: <http://slv.no/ layouts/Preparatomtaler/Spc/0000-05104.pdf>.
  70. Reseptregisteret. Available from: <http://reseptregisteret.no/Prevalens.aspx>.
  71. *Norsk legemiddelhandbok - Flunitrazepam.* Available from: <http://legemiddelhandboka.no/Legemidler/51513/?ids=51514#i51514>.
  72. *Statens legemiddelverk - Sobril.* Available from: <http://slv.no/ layouts/Preparatomtaler/Spc/0000-05134.pdf>.
  73. Verhamme, K.M., et al., *Nonsteroidal anti-inflammatory drugs and increased risk of acute urinary retention.* Arch Intern Med, 2005. 165(13): p. 1547-51.
  74. Heerdink, E.R., et al., *NSAIDs associated with increased risk of congestive heart failure in elderly patients taking diuretics.* Arch Intern Med, 1998. 158(10): p. 1108-12.
  75. Gasse, C., et al., *Preadmission use of SSRIs alone or in combination with NSAIDs and 30-day mortality after peptic ulcer bleeding.* Scand J Gastroenterol, 2009. 44(11): p. 1288-95.
  76. Loke, Y.K., A.N. Trivedi, and S. Singh, *Meta-analysis: gastrointestinal bleeding due to interaction between selective serotonin uptake inhibitors and non-steroidal anti-inflammatory drugs.* Aliment Pharmacol Ther, 2008. 27(1): p. 31-40.
  77. Dalton, S.O., et al., *Use of selective serotonin reuptake inhibitors and risk of upper gastrointestinal tract bleeding: a population-based cohort study.* Arch Intern Med, 2003. 163(1): p. 59-64.
  78. Patel, A.M., et al., *Statin toxicity from macrolide antibiotic coprescription: a population-based cohort study.* Ann Intern Med, 2013. 158(12): p. 869-76.
  79. Schepkens, H., et al., *Life-threatening hyperkalemia during combined therapy with angiotensin-converting enzyme inhibitors and spironolactone: an analysis of 25 cases.* Am J Med, 2001. 110(6): p. 438-41.
  80. B.G., K., *Basic and clinical pharmacology.* 2007.
  81. McClure, D.L., et al., *Statin and statin-fibrate use was significantly associated with increased myositis risk in a managed care population.* J Clin Epidemiol, 2007. 60(8): p. 812-8.
  82. Baldoni Ade, O., et al., *Factors associated with potentially inappropriate medications use by the elderly according to Beers criteria 2003 and 2012.* Int J Clin Pharm, 2014. 36(2): p. 316-24.

## Vedlegg 1: “The Norwegian General Practice (NorGeP) criteria...”

### Liste over 36 eksplisitte kriterier over farmakologisk uhensiktsmessige forskrivninger til eldre pasienter (> 70 år) i allmennpraksis

Tallene i parentes henviser til tallene i venstre kolonne Legemidlene er angitt med generisk navn ( Salgsnavn i kursiv)

Kriterier	Kommentarer
<b>Tricykliske antidepressiva:</b>	
1. Amitryptilin ( <i>Sarotex</i> )	Antikolinerge effekter Fare for forstyrret kognitiv funksjon (forvirring og demens) (1-4)
2. Doxepin ( <i>Sinequan</i> )	Amitryptilin kan være hjertetoxisk. Bedre alternativer finnes
3. Klomipramin ( <i>Anafranil</i> )	
4. Trimipramin ( <i>Surmontil</i> )	
<b>1<sup>st</sup> generasjon lavpotente antipsykotika</b>	
5. Klorpromazin ( <i>Avregistrert</i> )	Antikolinerge effekter + ekstrapyramidale effekter (Parkinsonisme).(5-8)
6. Klorprothixen ( <i>Truxal</i> )	
7. Levomepromazin ( <i>Nozinan</i> )	
8. Proklorperazin ( <i>Stemetil</i> )	Ofte forskrevet mot “svimmelhet”. Ingen dokumentert effekt hos eldre.(8)
<b>Benzodiazepiner med lang virketid</b>	
9. Diazepam ( <i>Valium, Stesolid Vival</i> )	Lang halveringstid. Også farmakologisk aktive metabolitter har T/2 > 50 t. fare for akkumulasjon i kroppen, muskelsvakhet, Økt fare for fall og brudd.(9-11)
10. Nitrazepam ( <i>Mogadon, Apodorm</i> )	
11. Flunitrazepam ( <i>Rohypnol</i> )	
<b>Høye doser av benzodiazepiner og benzodiazepinlignende stoffer</b>	
12. Oxazepam ( <i>Sobril</i> )> 30 mg/24 h	Fare for muskelsvakhet og fare for fall og brudd.(12-13)
13. Zopiclone ( <i>Imovane</i> )> 7.5 mg/24 h	
<b>Sentralt virkende muskelrelakserende stoffer</b>	
14. Karisoprodol ( <i>Somadril</i> )	Antikolinerge effekter. Fare for tilvenning
<b>Sterke smertestillende stoffer</b>	
15. Dextropropoxyphen ( <i>Aporex</i> )	Toxisk, small terapeutisk bredde, Bedre alternativer finnes
<b>Lungemedisiner</b>	
16. Theophyllin ( <i>Nuelin, Theodur</i> )	Fare for hjerterytmeforstyrrelser. Ikke dokumentert effekt på KOLS Bedre behandlingalternativer finnes.

<b>Kardiovaskulære legemidler</b>		
17.	Sotalol ( <i>Sotalol, Sotacor</i> )	Fare for rytmeforstyrrelser (Torsade de pointes). Brukes med forsiktighet. Bedre alternativer finnes hvis indikasjonen er betablokkade.
<b>1. generasjon antihistaminer :</b>		
18.	Deksklorfeniramin ( <i>Phenamin, Polaramin</i> )	Antikolinerge effekter Forlenget sedasjon . (18-21)
19.	Promethazin ( <i>Phenergan</i> )	
20.	Hvdroxvzin ( <i>Atarax</i> )	
21.	Alimemazin eller trimeprazin ( <i>Vallergan</i> )	
<b>Kombinasjoner med Warfarin (Marevan)</b>		
22.	Warfarin + NSAID	Økt risiko for gastrointestinal blødning
23.	Warfarin + ofloxacin or ciprofloxacin ( <i>Tarivid, Ciproxin</i> )	Økt blødningsrisiko pga hemmet warfarinmetabolisme (23-24).
24.	Warfarin +erythromycin eller clarithromycin ( <i>Erymax og Klacid</i> )	
25.	Warfarin + SSRI	For SSRIs, også økt risiko for blødning pga en direkte blodplatehemming (25).
<b>Kombinasjon av NSAIDs:</b>		
26.	NSAID (eller coxib) + ACE hemmer (eller ARB)	Økt risiko for medikamentelt utløst nyresvikt.
27.	NSAID + diuretika	Redusert effect av diuretika
28.	NSAID + glukokortikoider	Økt risiko for gastrointestinal blødning og væskeretensjon.
29.	NSAID + SSRI	Økt risiko for gastrointestinal blødning (se 25).
<b>Andre kombinasjoner:</b>		
30.	Erythromycin eller clarithromycin (Erymax , Klacid) + statiner	Økt risiko for bivirkninger av statiner inclusive rhabdomyolyse pga hemming av statinmetabolismen Høyest risiko for simvastatin og lovastatin.
31.	ACE hemmer + Kalium eller kaliumsparende diuretika	Fare for hyperkalemi.
32.	Fluoxetine or fluvoxamine + TCA ( <i>Fontex, Fevarin</i> )	Økt risiko for økt TCA effekt pga hemmet metabolisme av TCA <sup>38</sup> .
33.	Betablokker + kardioselektiv Kalsiumantagonist	Økt risiko for AV-blokk og myokarddepresjon
34.	Diltiazem ( <i>Cardizem</i> )+ lovastatin eller simvastatin ( <i>Mevacor, Zocor</i> )	Økt risiko for bivirkninger av statiner inklusive rhabdomyolyse pga hemming av statinmetabolismen <sup>71,72</sup> .
35.	Erythromycin or clarithromycin + Karbamazepin	Redusert metabolisme av Karbamazepin, økt fare for bivirkninger av Karbamazepin.

36. **Polyfarmasi**

Samtidig forskrivning av 3 eller flere legemidler av typen sentraltvirkende analgetika, antipsykotika, antidepressiva og/eller benzodiazepiner

Økt risiko for muskelsvakhet, fall og brudd, og forstyrret kognitiv funksjon

**Forkortinger:** NSAID: Non-steroid antiinflammatory drug; ACE: Angiotensin converting enzyme; SSRI: Selective serotonin reuptake inhibitor; TCA: Tricyclic antidepressant; KOLS: Kronisk obstruktiv lungelidelse

Kriteriene er ikke absolutte, men kan tjene som tommelfingerregler ved forskrivning, og som evalueringsmål på gruppenivå. Kriteriene er utarbeidet og validert av 46 spesialister i Klinisk farmakologi, Geriatri og allmenntidmedisin.

*Publisert: Sture Rognstad, Jørund Straand, Olav Spigset, Torgeir Brun Wyller, Mette Brekke, Arne Fetveit, Defining explicit criteria for assessing inappropriate prescriptions to elderly patients in general practice. The Norwegian General Practice (NorGeP) criteria Scand J Prim Health Care. 2009;27:153-9*



## Vedlegg 2: START-sjekkliste

### **START (Screening Tool to Alert doctors to the Right Treatment)**

Oversatt til norsk av Marit Stordal Bakken, Anne Gerd Granås, Sabine Ruths, Anette Høyen Ranhoff (2011).

**Disse legemidlene bør vurderes hos personer  $\geq 65$  år med følgende tilstander - der ingen kontraindikasjon (mot forskrivning) foreligger:**

#### **Hjerte- og karsystemet**

1. Warfarin ved kronisk atrieflimmer [Hart et al. 1999, Ross et al. 2005, Mant et al. 2007].
2. Acetylsalisylsyre ved kronisk atrieflimmer, der warfarin er kontraindisert, men ikke acetylsalisylsyre [Hart et al. 1999, Ross et al. 2005].
3. Acetylsalisylsyre eller klopidogrel ved kjent arteriosklerotisk koronar, cerebral eller perifer karsykdom hos pasienter med sinusrytme [Smith et al. 2006].
4. Antihypertensiv behandling ved vedvarende systolisk blodtrykk  $> 160$  mmHg [Williams et al. 2004, Papademetriou et al. 2004, Skoog et al. 2004, Trenkwalder et al. 2005].
5. Statinbehandling ved kjent koronar, cerebral eller perifer karsykdom dersom pasienter er uavhengig i dagliglivets aktiviteter og leveutsiktene er mer enn 5 år [Brown og Moussa 2003, Amarenco et al. 2004, Smith et al. 2006].
6. Angiotensin converting enzyme (ACE)-hemmer ved kronisk hjertesvikt [Hunt et al. 2005].
7. ACE-hemmer etter akutt hjerteinfarkt [ACE Inhibitor Myocardial Infarction Collaborative Group 1998, Antman et al. 2004].
8. Betablokker ved kronisk stabil angina pectoris [Gibbons et al. 2003].

#### **Luftveiene**

1. Regelmessige inhalasjoner av beta-2-agonist eller antikolinergikum ved mild til moderat astma eller KOLS [Buist et al. 2006].
2. Regelmessige inhalasjoner av steroider ved moderat/alvorlig astma eller KOLS, der forventet FEV1  $< 50\%$  [Buist et al. 2006].
3. Kontinuerlig oksygenbehandling i hjemmet ved dokumentert kronisk type 1 respirasjonssvikt ( $pO_2 < 8,0$  kPa,  $pCO_2 < 6,5$  kPa) eller type 2 respirasjonssvikt ( $pO_2 < 8,0$  kPa,  $pCO_2 > 6,5$  kPa) [Cranston et al. 2005, Buist et al. 2006].

#### **Sentralnervesystemet**

1. L-DOPA ved Parkinsons sykdom med funksjonshemming og som resulterer i uførhet [Kurlan 1998, Danisi 2002].
2. Antidepressiva ved moderate/alvorlige depressive symptomer som varer i minst tre måneder/av minst tre måneders varighet [Lebowitz et al. 1997, Wilson et al. 2006].

#### **Fordøyelsessystemet**

1. Protonpumpehemmer med alvorlig gastroøsofageal reflukssykdom eller peptisk betinget striktur som krever dilatasjon [Hungin og Raghunath 2004].
2. Fibertilskudd ved kronisk, symptomatisk divertikulose med obstipasjon [Aldoori et al. 1994].

#### **Muskel- og skjelettsystemet**

1. Sykdomsmodifiserende antirevmatiske legemiddel (DMARDs) ved aktiv moderat/alvorlig revmatisk sykdom som varer  $> 12$  uker [Kwoh et al. 2002].

2. Bisfosfonater hos pasienter som får vedlikeholdsbehandling med kortikosteroider [Buckley et al. 2001]. 3. Kalsium og vitamin D hos pasienter med kjent osteoporose (tidligere lavenergibrudd, ervervet dorsal kyfose) [Gass og Dawson Hughes 2006].

### **Hormonsystemet**

1. Metformin ved type 2 diabetes ± metabolsk syndrom (der det ikke er nedsatt nyrefunksjon\*) [Mooradian 1996, Johansen 1999].
2. ACE-hemmer eller angiotensin reseptorblokker (ARB) ved diabetes med nefropati, der urinprøve viser proteinuri eller mikroalbuminuri (> 30 mg/24 timer) ± serologisk biokjemisk påvist nedsatt nyrefunksjon\* [Sigal et al. 2005].
3. Platehemmende behandling ved diabetes mellitus dersom samtidig/også betydelige kardiovaskulære risikofaktorer (hypertensjon, hyperkolesterolemi, røyking) [Sigal et al. 2005].
4. Statinbehandling ved diabetes mellitus dersom samtidig/også betydelige kardiovaskulære risikofaktorer [Sigal et al.2005].

\* Serum kreatinin > 150 mikromol / l, eller estimert GFR <50 ml / min [BNF 2006].

## Vedlegg 3: STOPP-sjekkliste

### **STOPP (Screening Tool of Older People's potentially inappropriate Prescriptions) Screeningverktøy for potensielt uhensiktsmessige legemidler til eldre**

*Oversatt til norsk av Marit Stordal Bakken, Anne Gerd Granås, Sabine Ruths, Anette Hylan Ranhoff (2010).*

**De følgende forskrivninger av legemidler<sup>1</sup> er potensielt uhensiktsmessige hos personer  $\geq$  65 år.**

#### **A. Hjerte- og karsystemet**

1. Langtidsbehandling med digitoksin i doser som gir s-digitoksin utenfor anbefalt nivå (*økt risiko for digitoksinforgiftning*)<sup>2</sup>.
2. Slyngediuretikum som furosemid (Diural, Furix, Lasix) og bumetanid (Burinex) ved isolert ankelødem, dvs ingen kliniske tegn til hjertesvikt (*ikke evidens for effekt, kompresjonsstrømper er vanligvis mer hensiktsmessig*).
3. Slyngediuretikum som førstevalg monoterapi ved hypertensjon (*tryggere og mer effektive alternativer tilgjengelige*).
4. Tiazid (Centyl, Esidrex) ved urinsyregikt i sykehistorien (*kan forverre urinsyregikt*).
5. Betablokker ved kronisk obstruktiv lungesykdom (KOLS) (*risiko for økt bronkospasme*).
6. Betablokker i kombinasjon med verapamil (Isoptin, Verakard) (*risiko for symptomgivende ledningsblokk*).
7. Bruk av diltiazem (Cardizem) eller verapamil ved hjertesvikt NYHA klasse III eller IV (*kan forverre hjertesvikt*).
8. Kalsiumantagonister ved kronisk obstipasjon (*kan forverre obstipasjon*).
9. Bruk av acetylsalisylsyre (Albyl-E) og warfarin (Marevan) i kombinasjon uten samtidig histamin-2 reseptorantagonist eller protonpumpehemmer (PPI) (*høy risiko for gastrointestinal blødning*).
10. Dipyridamol (Persantin) i monoterapi ved kardiovaskulær sekundærforebygging (*ikke evidens for effekt*).
11. Acetylsalisylsyre ved ulcussykdom i sykehistorien uten samtidig histamin-2 reseptorantagonist eller PPI (*risiko for blødning*).
12. Acetylsalisylsyre i dose  $>150$ mg daglig (*økt blødningsrisiko, ikke evidens for økt effekt*).
13. Acetylsalisylsyre uten symptomer på koronar, cerebral eller perifer karsykdom eller okkluderende hendelse i sykehistorien (*ikke indisert*).
14. Acetylsalisylsyre til behandling av svimmelhet uten holdepunkter for cerebrovaskulær sykdom (*ikke indisert*).
15. Warfarin i mer enn 6 måneder ved førstegangs ukomplisert dyp venetrombose (*ikke evidens for økt nytte*).
16. Warfarin i mer enn 12 måneder ved førstegangs ukomplisert lungeemboli (*ikke evidens for nytte*).
17. Acetylsalisylsyre, klopidoogrel (Plavix), dipyridamol eller warfarin ved samtidig blødningsforstyrrelse (*høy risiko for blødning*).

#### **B. Sentralnervesystemet og psykofarmaka**

1. Trisykliske antidepressiver (TCA, f.eks. Sarotex, Noritren, Anafranil) ved demens (*risiko for forverring av kognitiv svikt*).
2. TCA ved glaukom (*kan forverre glaukom*).
3. TCA ved ledningsforstyrrelser i hjertet (*pro-arytmisk effekt*).
4. TCA ved obstipasjon (*kan forverre obstipasjon*).

5. TCA sammen med opiat eller kalsiumantagonist (*risiko for alvorlig obstipasjon*).
6. TCA ved prostatisme eller urinretensjon i sykehistorien (*risiko for urinretensjon*).
7. Langtidsbehandling (>1 måned) med langtidsvirkende benzodiazepiner, dvs nitrazepam (Apodorm, Mogadon), flunitrazepam (Flunipam) og benzodiazepiner med langtidsvirkende metabolitter, f.eks. diazepam (Stesolid, Vival, Valium) (*risiko for forlenget sedasjon, konfusjon, svekket balanse og fall*).
8. Langtidsbehandling (>1 måned) med nevroleptika (feks. Nozinan) som sovemiddel (*risiko for konfusjon, hypotensjon, ekstrapyramidale bivirkninger, fall*).
9. Langtidsbehandling med nevroleptika (>1 måned) hos pasienter med parkinsonisme (*kan forverre ekstrapyramidale symptomer*).
10. Fentiaziner (høydose nevroleptika; Nozinan, Trilafon, Stemetil) til pasienter med epilepsi (*kan senke krampeterskelen*).
11. Antikolinergika til behandling av ekstrapyramidale bivirkninger fra nevroleptika (*risiko for antikolinerg toksisitet*).
12. Selektive serotoninreopptakshemmere (SSRI, f.eks. Cipramil, Cipralex, Zoloft) ved klinisk betydningsfull hyponatremi (ikke-iatrogen hyponatremi <130mmol/l i løpet av de to siste månedene) i sykehistorien.
13. Langtidsbruk (>1 uke) av førstegenerasjons antihistaminer, f.eks. syklizin (Marzine), prometazin (Phenergan) (*risiko for sedasjon og antikolinerge bivirkninger*).

### **C. Fordøyelsessystemet**

1. Loperamid (Imodium) eller kodeinfosfat (i Paralgin forte og Pinex Forte) til behandling av diaré av ukjent årsak (*risiko for forsinket diagnose, kan forverre obstipasjonsdiaré, kan utløse toksisk megacolon ved inflammatorisk tarmsykdom, kan forsinke bedring av gastroenteritt som ikke er erkjent*).
2. Loperamid eller kodeinfosfat til behandling av alvorlig infeksjøs gastroenteritt, dvs med blodig diaré, høy feber eller systemisk toksisk påvirkning (*risiko for forverring eller forlenget infeksjon*).
3. Proklorperazin (Stemetil) eller metoklopramid (Afipran) ved parkinsonisme (*risiko for forverring av parkinsonisme*).
4. PPI ved ulcussykdom i full terapeutisk dose i >8 uker (*dosereduksjon eller tidligere seponering er indisert*).
5. Antikolinerge spasmolytika (butylskopolamin og skopolamin) ved kronisk obstipasjon (*risiko for forverring av obstipasjon*).

### **D. Luftveiene**

1. Teofyllin i monoterapi ved KOLS (*tryggere og mer effektive alternativer; risiko for bivirkninger på grunn av smalt terapeutisk vindu*).
2. Systemiske kortikosteroider i stedet for inhalasjonssteroider i vedlikeholdsbehandling av moderat/alvorlig KOLS (*unødig langtidseksponering for systemiske steroidbivirkninger*).
3. Ipratropiuminhalasjon (Atrovent) ved glaukom (*kan forverre glaukom*).

### **E. Muskel- og skjelettsystemet**

1. Ikke-steroid antiinflammatoriske legemidler (NSAIDs) ved ulcussykdom eller gastrointestinal blødning i sykehistorien, unntatt ved samtidig histamin-2 reseptorantagonist, PPI eller misoprostol (Cytotec) (*risiko for tilbakefall av ulcussykdom*).
2. NSAID ved moderat/alvorlig hypertensjon (moderat: 160/100mmHg – 179/109mmHg; alvorlig: ≥180/110mmHg) (*risiko for forverring av hypertensjon*).
3. NSAID ved hjertesvikt (*risiko for forverring av hjertesvikt*).

4. Langtidsbruk av NSAID (>3 måneder) mot milde leddsmerter ved artrose (*paracetamol foretrekkes og er vanligvis like effektiv mot smerter*).
5. Warfarin og NSAID samtidig (*risiko for gastrointestinal blødning*).
6. NSAID ved kronisk nyresvikt\* (*risiko for forverring av nyrefunksjon*).
7. Langtidsbruk av kortikosteroider (>3 måneder) i monoterapi ved revmatoid artritt eller artrose (*risiko for alvorlige systemiske bivirkninger*).
8. Langtidsbruk av NSAID eller kolkisin ved kronisk behandling av urinsyregikt der det ikke er kontraindikasjon for allopurinol (Allopur, Zyloric) (*allopurinol førstevalg ved profylaktisk behandling av urinsyregikt*).

\* estimert GFR 20-50ml/min.

## **F. Urogenitalsystemet**

1. Blærespesifikke antimuskarine legemidler, (tolterodin (Detrusitol), solifenazin (Vesicare) mfl.), ved demens (*risiko for økt konfusjon, agitasjon*).
2. Antimuskarine legemidler ved kronisk glaukom (*risiko for akutt forverring av glaukom*).
3. Antimuskarine legemidler ved kronisk obstipasjon (*risiko for forverring av obstipasjon*).
4. Antimuskarine legemidler ved kronisk prostatisme (*risiko for urinretensjon*).
5. Alfa-1-reseptorantagonister (alfuzosin (Xatral), doxazosin (Carduran), tamsulosin (Cepalux, Omnic), terazosin (Sinalfa)) hos menn med hyppig inkontinens, dvs en eller flere episoder med inkontinens daglig (*risiko for hyppig vannlatning og forverring av inkontinens*).
6. Alfa-1-reseptorantagonister ved langtidsbruk av urinkateter, dvs mer enn 2 måneder (*legemidlet er ikke indisert*).

## **G. Hormonsystemet**

1. Glibenklamid (Euglucon) ved diabetes mellitus type 2 (*risiko for forlenget hypoglykemi*).
2. Betablokker hos diabetikere med hyppige hypoglykemiske episoder, dvs  $\geq 1$  episode per måned (*risiko for maskering av hypoglykemiske symptomer*).
3. Østrogener ved brystkreft eller dyp venetrombose i sykehistorien (*økt risiko for tilbakefall*).
4. Østrogener uten progesteron hos pasienter med intakt uterus (*risiko for endometriekreft*).

## **H. Legemidler som øker fallrisiko hos personer med falltendens ( $\geq 1$ fall siste tre måneder)**

1. Benzodiazepiner (*sederende, kan gi svekkede sanser, sviktende balanse*).
2. Nevroleptika (*kan gi gangvansker, parkinsonisme*).
3. Førstegenerasjons antihistaminer (*sederende, kan svekke sansene*).
4. Vasodilaterende legemidler som er kjent for å gi hypotensjon hos pasienter med ortostatisk hypotensjon, dvs  $>20$ mmHg fall i systolisk blodtrykk ved gjentatte målinger (*risiko for synkope, fall*).
5. Langtidsbruk av opiatier hos pasienter med falltendens (*risiko for dødsighet, ortostatisk hypotensjon, svimmelhet*).

## **I. Analgetika**

1. Langtidsbruk av sterke opiatier, f.eks. morfin (Dolcontin), buprenorfin (Norspan), oxycodon (OxyContin, OxyNorm), fentanyl (Durogesic) eller kodeinfosfat (Paralgin Forte, Pinex Forte), som førstevalg ved mild/moderat smerte (*WHO's smertetrapp ikke etterfulgt*).
2. Fast bruk av opiatier i mer enn 2 uker ved kronisk obstipasjon uten samtidig bruk av laksantia (*risiko for alvorlig obstipasjon*).
3. Langtidsbruk av opiatier hos personer med demens unntatt når det er indisert for lindrende behandling eller for kontroll av moderat/alvorlig kronisk smertesyndrom (*risiko for forverring av kognitiv svikt*).

## **J. Dobbeltforskrivning**

Enhver forskrivning av flere legemidler fra samme klasse, f.eks. to opiater, NSAIDs, SSRIs, slyngediuretika, ACE-hemmere (*optimalisering av monoterapi innen én legemiddelklasse skal forsøkes før man introduserer en ny legemiddelklasse*).

<sup>1</sup> Legemidler som ikke er godkjent for bruk i Norge er utelatt.

<sup>2</sup> Digitoksin er valgt og omtalt i henhold til legemiddelets egenskaper i den norske oversettelsen (digoksin i originalversjonen).

## Vedlegg 4: Søkehistorikk, Pubmed

(((((("Aged"[Mesh] AND "2008/10/10"[PDat] : "2013/10/08"[PDat]) AND ("Aged, 80 and over"[Mesh] AND "2008/10/10"[PDat] : "2013/10/08"[PDat])) AND ("Inappropriate Prescribing"[Mesh] AND "2008/10/10"[PDat] : "2013/10/08"[PDat])) AND ("Drug Therapy"[Mesh] AND "2008/10/10"[PDat] : "2013/10/08"[PDat])) AND (Drug[All Fields] AND ("therapy"[Subheading] OR "therapy"[All Fields] OR "treatment"[All Fields] OR "therapeutics"[MeSH Terms] OR "therapeutics"[All Fields]))) AND ("drug interactions"[MeSH Terms] OR ("drug"[All Fields] AND "interactions"[All Fields]) OR "drug interactions"[All Fields]) AND ("2008/10/10"[PDat] : "2013/10/08"[PDat] AND "humans"[MeSH Terms]))

(((((("Aged"[Mesh] AND "2008/10/10"[PDat] : "2013/10/08"[PDat]) AND ("Aged, 80 and over"[Mesh] AND "2008/10/10"[PDat] : "2013/10/08"[PDat])) AND ("Inappropriate Prescribing"[Mesh] AND "2008/10/10"[PDat] : "2013/10/08"[PDat])) AND ("Drug Therapy"[Mesh] AND "2008/10/10"[PDat] : "2013/10/08"[PDat])) AND (Drug[All Fields] AND ("therapy"[Subheading] OR "therapy"[All Fields] OR "treatment"[All Fields] OR "therapeutics"[MeSH Terms] OR "therapeutics"[All Fields]))) AND ("drug interactions"[MeSH Terms] OR ("drug"[All Fields] AND "interactions"[All Fields]) OR "drug interactions"[All Fields]) AND "2008/10/10"[PDat] : "2013/10/08"[PDat] AND "humans"[MeSH Terms]) AND ("nursing homes"[MeSH Terms] OR ("nursing"[All Fields] AND "homes"[All Fields]) OR "nursing homes"[All Fields] OR ("nursing"[All Fields] AND "home"[All Fields]) OR "nursing home"[All Fields]) AND ("2008/10/10"[PDat] : "2013/10/08"[PDat] AND "humans"[MeSH Terms]))

((("diagnosis"[Subheading] OR "diagnosis"[All Fields] OR "screening"[All Fields] OR "mass screening"[MeSH Terms] OR ("mass"[All Fields] AND "screening"[All Fields]) OR "mass screening"[All Fields] OR "screening"[All Fields] OR "early detection of cancer"[MeSH Terms] OR ("early"[All Fields] AND "detection"[All Fields] AND "cancer"[All Fields]) OR "early detection of cancer"[All Fields]) AND tool[All Fields]) AND (Prescribing[All Fields] AND ("standards"[Subheading] OR "standards"[All Fields] OR "criteria"[All Fields]))) AND ("Drug Saf"[Journal] OR ("drug"[All Fields] AND "safety"[All Fields]) OR "drug safety"[All Fields]))

(((((("diagnosis"[Subheading] OR "diagnosis"[All Fields] OR "screening"[All Fields] OR "mass screening"[MeSH Terms] OR ("mass"[All Fields] AND "screening"[All Fields]) OR "mass screening"[All Fields] OR "screening"[All Fields] OR "early detection of cancer"[MeSH Terms] OR ("early"[All Fields] AND "detection"[All Fields] AND "cancer"[All Fields]) OR "early detection of cancer"[All Fields]) AND tool[All Fields]) AND (Prescribing[All Fields] AND ("standards"[Subheading] OR "standards"[All Fields] OR "criteria"[All Fields]))) AND ("Drug Saf"[Journal] OR ("drug"[All Fields] AND "safety"[All Fields]) OR "drug safety"[All Fields])) AND (potentially[All Fields] AND inappropriate[All Fields] AND ("pharmaceutical preparations"[MeSH Terms] OR ("pharmaceutical"[All Fields] AND "preparations"[All Fields]) OR "pharmaceutical preparations"[All Fields] OR "medications"[All Fields])))

((("beer"[MeSH Terms] OR "beer"[All Fields] OR "beers"[All Fields]) AND list[All Fields]) AND ((("diagnosis"[Subheading] OR "diagnosis"[All Fields] OR "screening"[All Fields] OR "mass screening"[MeSH Terms] OR ("mass"[All Fields] AND "screening"[All Fields]) OR "mass screening"[All Fields] OR "screening"[All Fields] OR "early detection of

cancer"[MeSH Terms] OR ("early"[All Fields] AND "detection"[All Fields] AND "cancer"[All Fields]) OR "early detection of cancer"[All Fields]) AND tool[All Fields])) AND (potentially[All Fields] AND inappropriate[All Fields] AND ("pharmaceutical preparations"[MeSH Terms] OR ("pharmaceutical"[All Fields] AND "preparations"[All Fields]) OR "pharmaceutical preparations"[All Fields] OR "medications"[All Fields]))

NORGEPE[All Fields]

(((((multi-dose[All Fields] AND drug[All Fields] AND dispensing[All Fields]) AND ("Aged"[Mesh] AND "2008/10/10"[PDat] : "2013/10/08"[PDat])) AND ("Aged, 80 and over"[Mesh] AND "2008/10/10"[PDat] : "2013/10/08"[PDat])) AND (drug[All Fields] AND ("therapy"[Subheading] OR "therapy"[All Fields] OR "treatment"[All Fields] OR "therapeutics"[MeSH Terms] OR "therapeutics"[All Fields]))) AND ("drug therapy"[Subheading] OR ("drug"[All Fields] AND "therapy"[All Fields]) OR "drug therapy"[All Fields] OR "drug therapy"[MeSH Terms] OR ("drug"[All Fields] AND "therapy"[All Fields]))))

multi-dose[All Fields] AND drug[All Fields] AND dispensing[All Fields] AND systems[All Fields]



