

Bruk av direktevirkende orale antikoagulantia hos eldre multidosepasienter

*En studie av interaksjoner, fallrelaterte
legemidler og antikolinerge legemidler*

Ole Martin Søbakk



Masteroppgave i farmasi
Seksjon for galenisk farmasi og samfunnsfarmasi
45 studiepoeng

Farmasøytisk institutt
Det matematisk-naturvitenskapelige fakultet

UNIVERSITETET I OSLO

Mai 2023

Bruk av direktevirkende orale antikoagulantia hos eldre multidosepasienter

*En studie av interaksjoner, fallrelaterte
legemidler og antikolinerge legemidler*

Ole Martin Søbakk



Masteroppgave i farmasi
Seksjon for galenisk farmasi og samfunnsfarmasi
45 studiepoeng

Farmasøytisk institutt
Det matematisk-naturvitenskapelige fakultet

UNIVERSITETET I OSLO

Mai 2023

Eksterne veiledere: Anne Katrine Eek (Regionale legemiddelinformasjonsentre (RELIS)) og
Anette Vik Jøsendal (Nasjonalt senter for e-helse forskning)
Intern veileder: Anne Gerd Granås (Universitetet i Oslo)

© Forfatter: Ole Martin Søbakk

År: 2023

Tittel: Bruk av direktevirkende orale antikoagulantia hos eldre multidosepasienter – En studie av interaksjoner, fallrelaterte legemidler og antikolinerge legemidler

Forfatter: Ole Martin Søbakk

<http://www.duo.uio.no/>

Trykk: Reprosentralen, Universitetet i Oslo

Forord

Denne masteroppgaven ble gjennomført ved Farmasøytisk institutt, Universitetet i Oslo, mellom september 2022 og mai 2023. Denne oppgaven har virkelig gitt meg muligheten til å undersøke nærmere et tema jeg synes er interessant, noe som også har gitt meg mer erfaring og kunnskap innen tema.

Aller først vil jeg takke min hovedveileder, Anne Gerd Granås, for muligheten til å arbeide med denne oppgaven. Tusen takk for alle gode og grundige tilbakemeldinger jeg har fått underveis i arbeidsprosessen.

Takk også til mine eksterne veiledere, Anne Katrine Eek og Anette Vik Jøsendal. Med mange og grundige faglig bidrag, hjelp til det tekniske, og ikke minst masse motivasjon fra dere alle, har arbeidet med masteroppgaven gått mye lettere.

Til slutt vil jeg gjerne takke familie, venner og kolleger ved Apotek 1 Skovveien for at dere alle har kommet med innspill, masse støtte og gode tanker dette studieåret. Jeg setter stor pris på dere alle sammen. En ekstra takk til mine foreldre, Lilian og Jostein Søbakk, for korrekturlesning av masteroppgaven, og ikke minst for støtte og oppmuntring alle fem årene som farmasistudent på Blindern.

Ole Martin Søbakk

Oslo, mai 2023

Sammendrag

Introduksjon

Direktevirkende orale antikoagulantia (DOAK) ble tilgjengelige på det norske markedet i 2012. De fire legemidlene dabigatran, rivaroksaban, apiksaban og edoksaban har i stor grad erstattet bruk av warfarin. Det er fortsatt begrenset med kunnskap om hvordan disse legemidlene forskrives, og om forskrivere tar hensyn til annen samtidig legemiddelbruk ved forskrivning.

Hensikt

Hensikten med denne studien er å få bedre innsikt i forskrivning av DOAK i en studiepopulasjon som mottar multidose, inkludert potensielt uhensiktsmessig forskrivning i form av interaksjoner, legemidler som kan øke risikoen for fall (FRIDs) eller antikolinerge legemidler (ADs).

Metode

En tversnittstudie gjennomført på pasienter som mottok multidose som tjeneste i 2019. Datamaterialet inneholdt legemiddellistene til 87 327 pasienter. Vi brukte Statens Legemiddelverk sitt verktøy på internett for å undersøke prevalensen til legemiddelinteraksjoner med DOAK. Vi brukte en liste fra Socialstyrelsen i Sverige for å undersøke samtidig bruk av DOAK og FRIDs, og CRIDECO Anticholinergic Load Scale (CALs) for å undersøke samtidig bruk av DOAK og ADs. Analyser ble gjennomført ved hjelp av dataprogrammet Stata 17.0.

Resultater

13 670 (16%) av de 87 327 pasientene i datamaterialet brukte DOAK. Av disse mottok 10 370 hjemmesykepleie, 2 648 bodde på sykehjem eller annen institusjon og 652 var private kunder. De brukte gjennomsnittlig 11,2 legemidler hver. Legemiddel-legemiddel interaksjoner med DOAK ble funnet hos 3 711 (27,2%) av pasientene, der 34 (0,9%) var alvorlige interaksjoner som bør unngås. Omtrent alle pasientene (96,7%) brukte minst én FRID, og rundt halvparten (47,2%) hadde en antikolinerg score ≥ 3 .

Konklusjon

Bruken av DOAK er høyere blant pasienter som mottar multidose enn den er i befolkningen generelt. Samtidig bruk av FRIDs og/eller ADs var høy, noe som øker risikoen for å falle, samt øker risikoen for alvorlige legemiddelreaksjoner.

Abstract

Introduction

In Norway, non-vitamin K-dependent oral anticoagulants (NOACs) became available in 2012. The four drugs dabigatran, rivaroxaban, apixaban and edoxaban have at large replaced warfarin. There is still limited knowledge on how these drugs are prescribed and whether physicians take other concurrent drug use into account when prescribing.

Aims

The aim of this study is to examine the prescribing of NOACs in a sample of patients receiving multidose drug dispensing (MDD), including potential inappropriate prescribing in form of drug interactions, and concomitant use of either fall risk increasing drugs (FRIDs) or anticholinergic drugs (ADs).

Method

A cross-sectional study of patients receiving MDD in 2019. The dataset is comprised of medication lists of 87 327 patients. We used the Norwegian Medicines Agency online tool to investigate the prevalence of drug interactions with NOACs. We used lists from the Swedish National Board of Health and Welfare to investigate concomitant use with NOACs and FRIDs, and the CRIDECO Anticholinergic Load Scale (CALs) to investigate concomitant use with NOACs and ADs, as well as calculate the anticholinergic burden for patients using NOACs. All analysis is done in the data software Stata 17.0.

Results

Of the 87 327 patients included, 13 670 (16%) used NOAC. Of there, 10 370 received home care services, 2 648 were in nursing homes and 652 were home-dwelling. They were prescribed on average 11,2 medications. Drug-drug interactions with NOACs were found in 3 711 (27,2%) of the patients, of which 34 (0,9%) were severe interactions that should be avoided. Almost all patients (96,7%) used at least one FRID, and about half (47,2%) had an anticholinergic score ≥ 3 .

Conclusion

The use of NOACs is higher in patients receiving MDD than the general population. Concomitant use with ADs and/or FRIDs was high, which increases the risk of falling and serious adverse drug reactions.

Innholdsfortegnelse

Forord	IV
Sammendrag	V
Abstract	VII
1 Introduksjon	1
1.1 Eldre befolkning	1
1.2 Hjerneslag og blodpropp	2
1.3 Behandling av blodpropp	2
1.3.1 Warfarin	2
1.3.2 DOAK	3
1.3.3 Nasjonale retningslinjer	4
1.3.4 Wells score og CHA3DS2-VASc score	5
1.3.5 Sikkerhetsprofilene for DOAK vs. warfarin	6
1.4 Legemiddelinteraksjoner	7
1.5 Fall og FRIDs	8
1.6 Antikolinerge legemidler og antikolinerg score	8
1.6.1 Antikolinerge legemidler	9
1.6.2 Antikolinerg belastning	9
1.7 Multidose	10
1.7.1 Hva er multidose?	10
1.7.2 Nasjonale råd om multidose	11
1.7.3 Særlige hensyn for visse legemidler i multidoseordningen	12
1.8 Etterlevelse av legemiddelbehandling	13
1.9 Hensikten med studien	14
2 Metode	15
2.1 Valg av studiedesign	15
2.2 Etikk og personvern	15

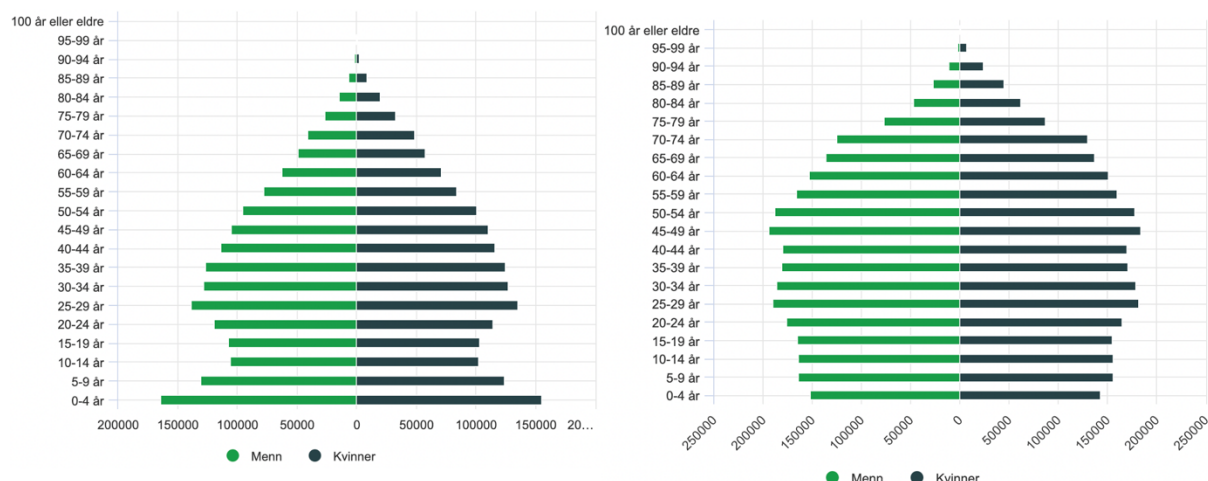
2.3 Utvelgelse av studiepopulasjon	15
2.4 Bearbeiding av data	16
2.4.1 Selektere personer som bruker DOAK.....	17
2.4.2 Mer detaljert informasjon om studiepopulasjon.....	18
2.4.3 Legemiddelinteraksjoner med DOAK og samtidig bruk av DOAK og FRIDs	19
2.4.4 Samtidig bruk av DOAK og FRIDs	20
2.4.5 Samtidig bruk av DOAK og antikolinerge legemidler.....	21
2.5 Litteratursøk	22
3 Resultater.....	23
3.1 Demografiske data.....	23
3.2 Interaksjoner.....	26
3.3 Legemidler med økt risiko for fall	28
3.4 Antikolinerg score	29
3.4.1 Pasientkasuistikker	30
4 Diskusjon.....	33
4.1 Resultatdiskusjon	33
4.1.1 Demografiske data.....	33
4.1.2 Indikasjon i henhold til ICPC/ICD.....	34
4.1.3 Interaksjoner.....	34
4.1.4 Legemidler med økt risiko for fall	37
4.1.5 Antikolinerg score	38
4.2 Generell diskusjon.....	39
4.2.1 Overgang fra warfarin til DOAK og legemiddeløkonomi	39
4.2.2 Utvikling av multidose	41
4.2.3 Styrker og svakheter ved studien	42
4.3 Metodediskusjon	43
4.3.1 Valg av metode.....	43

4.3.2 Forforståelse	44
4.3.3 Kvalitet på studien.....	45
5 Konklusjon	47
6 Referanseliste	48
7 Vedlegg	58
Vedlegg 1: Kodene brukt for analysene gjort i Stata	58
Vedlegg 2: En norsk oversettelse av CRIDECO Anticholinergic Load Scale (CALs).....	65
Vedlegg 3: Detaljert informasjon med hvor mange pasienter det var for hver aldersgruppe totalt av pasientene som brukte DOAK.....	68
Vedlegg 4: Detaljert informasjon med hvor mange pasienter det var for hver aldersgruppe totalt av pasientene som brukte dabigatran, rivaroksaban, apiksaban og edoksaban.....	68
Vedlegg 5: Fullstendig oversikt over hvilke legemidler med interaksjonspotensial som brukes av pasienter med DOAK.....	69

1 Introduksjon

1.1 Eldre befolkning

Norge er ett av mange land i verden som får en stadig eldre befolkning. Statistisk sentralbyrå (SSB) sammenligner befolkningsutviklingen over tid (1). I 1950 var den største aldersgruppen fra 25-39 år, mens den i 2020 var 45-54 år, noe som kan ses i figur 1. Antall personer i de ulike aldersgruppene er i dag mer jevnt fordelt enn tidligere, med et betydelig høyere antall eldre mennesker. Økt levealder og en høyere andel eldre i befolkningen i Norge har mange forklaringer, blant annet medisinske fremskritt, behandling av mange sykdommer og bedre leve- og boforhold.



Figur 1: Grafisk fremstilling av befolkningsutvikling i Norge vist med graf fra 1950 til venstre og fra 2020 til høyre (1).

Flere eldre i en befolkning har store samfunnsmessige konsekvenser (2). Men hva kjennetegner eldre? En person på 85 år kan være ved god helse og leve et aktivt liv, mens en person på 65 år kan være pleietrengende døgnet rundt. Generelt sett svekkes funksjonsevnen ettersom man eldes, og risikoen for utvikling av kroniske sykdommer øker. Tall fra 2021 viser at antallet som bor på sykehjem går svakt ned sammenlignet med en tidligere periode på fire år, men det er en økning i 11,2% på antallet som mottar helsetjenester hjemme blant annet hjemmesykepleie. Dette kan muligens tyde på at eldre generelt sett klarer seg bedre i hjemmet uten kontinuerlig tilsyn enn tidligere, altså at eldre blir friskere og mer selvstendige (3). Andre forklaringer er økt bruk av teknologiske hjelpemidler og velferdsteknologi.

1.2 Hjerneslag og blodpropp

Etter iskemisk hjertesykdom er hjerneslag på andreplass over dødsårsaker i verden, og tilstanden er anslått til å koste i overkant av 721 milliarder dollar årlig (4). På verdensbasis har tilfeller av hjerneslag en økning i 70% fra 1990 til 2019. En årsak til hjerneslag er blodpropp i hjernen. Tall fra Norge viser at det er en lignende utvikling her som på verdensbasis, med en økning på 27% i antall tilfeller med blodpropp fra perioden 1997 til 2011 (5).

Det er mange årsaker til blodpropp. Eldre personer er generelt mer utsatt for å kunne utvikle blodpropp fordi de ofte ikke beveger seg nok. Ved å være i fysisk aktivitet, istedenfor å være stillesittende eller sengeliggende over lengre tid, ivaretas blodårenes funksjon, og dannelse av blodpropper forebygges. Røyking, bruk av visse typer p-piller, arvelige faktorer og kreft øker også risikoen for blodpropp (6). Atrieflimmer er en annen risikofaktor for blodpropp, siden denne tilstanden øker risikoen for blodpropp i hjernen/hjerneslag inntil fem ganger (7). Antall pasienter med atrieflimmer øker med høyere alder, og omtrent 5% av personer i 70-årene får denne diagnosen, med en dobling til 10% for personer i 80-årene (8).

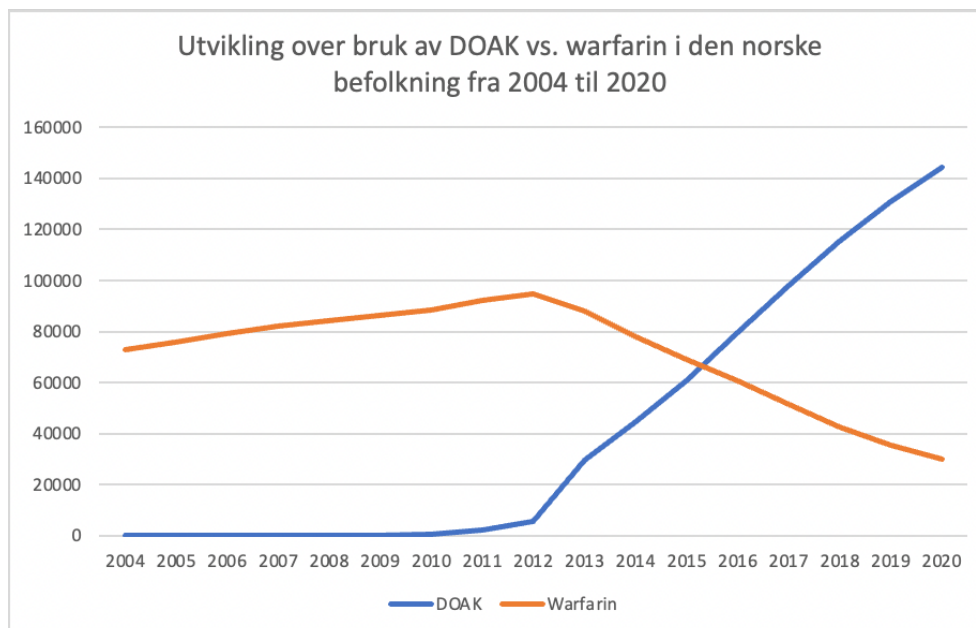
1.3 Behandling av blodpropp

1.3.1 Warfarin

Siden warfarin kom på det amerikanske markedet på midten av 1950-tallet har det lenge vært det mest brukte antikoagulasjonsmiddelet. I Norge er preparatnavnet Marevan (9). Warfarin er en vitamin K-antagonist, og hemmer syntese av blodkoagulasjonsfaktorene II, VII, IX og X (10). Selv om warfarin har vist seg veldig effektiv i antikoagulasjonsbehandling, har det en rekke bivirkninger. Den mest utbredte bivirkningen er blødninger. Warfarin er et legemiddel med smalt terapeutisk vindu, og det er lett å komme over i det konsentrasjonsnivået i blodet som gir bivirkninger. Terapeutisk område for warfarin måles i INR, og det optimale konsentrasjonsnivået ligger på en INR mellom 2 og 3. Hvis INR er under 2, betyr dette at det er for lav konsentrasjon, og risikoen for trombotiske hendelser øker. Motsatt hvis INR er over 3, øker risikoen for bivirkninger og herunder spesielt blødninger. Det smale terapeutiske vinduet gjør at pasienter må monitoreres hyppig med blodprøver, og det må doseres individuelt for hver pasient for å oppnå optimal antikoagulasjonsbehandling.

1.3.2 DOAK

Grunnet ulemper med warfarin-behandling som forsinket onset og offset av behandling, smalt terapeutisk vindu og flere interaksjoner med andre legemidler, har man lenge prøvd å utvikle andre antikoagulantia med en forbedret sikkerhetsprofil og mindre behov for monitorering (11). Det var derfor et stort fremskritt da de direktevirkende orale antikoagulantia (DOAK) fikk markedsføringstillatelse på 2010-tallet. DOAK kan deles inn i hemmere av faktor Xa, herunder apiksaban (Eliquis), edoksaban (Lixiana) og rivaroksaban (Xarelto), og direkte hemmere av trombin, dabigatran (Pradaxa). DOAK doseres enten én eller to ganger daglig, med faste doseringer. De har som indikasjon «forebygging av slag og systemisk embolisme hos voksne med ikke-klaffeassosiert atrieflimmer med én eller flere risikofaktorer, som tidligere slag eller TIA, alder > 75 år, hjertesvikt NYHA klasse > II, diabetes, eller hypertensjon» (12-15). Studier har vist at DOAK er minst like effektive som warfarin i antikoagulantbehandling. Likevel er det fortsatt faktorer som må tas hensyn til ved forskrivning av DOAK, slik som svekket nyrefunksjon eller samtidig bruk av platehemmere (11). I Norge i dag benyttes DOAK i større grad enn warfarin, noe som kan ses i figur 2.



Figur 2: Utvikling over bruk av DOAK vs. warfarin i den norske befolkning fra 2004 til 2020. Etter den første bruken av dabigatran og rivaroksaban i 2009, tok DOAK etter hvert over som antikoagulasjonsbehandling sammenlignet med warfarin i 2015.

Det finnes i tillegg andre former for antikoagulasjonsbehandling, blant annet lavmolekylære hepariner og andre trombotiske midler som fondaparinux (Arixtra). Jeg har valgt å ikke

vektlegge disse i særlig stor grad i denne oppgaven, foruten om at det nevnes under 1.3.3 Nasjonale retningslinjer. Begrunnelsen for dette er at det i denne oppgaven er hovedfokus på orale legemiddelformer for antikoagulasjon, spesielt DOAK, og ikke lavmolekylære hepariner og fondaparinuks som er legemiddelformer til subkutan/intravenøs administrering.

1.3.3 Nasjonale retningslinjer

For at en behandling skal være optimal for ulike pasientgrupper, har Helsedirektoratet lovfestet oppgave etter Lov om kommunale helse- og omsorgstjenester om «å utvikle, formidle og vedlikeholde nasjonale faglige retningslinjer og veiledere på helsetjenesteområdet» (16). En slik retningslinje omhandler antitrombotisk behandling og profylakse, senest oppdatert i 2017 (17). I tillegg har Den norske legeforening i samarbeid med Norsk Selskap for Trombose og Hemostase, utviklet lignende retningslinjer, senest oppdatert i 2020 (18). Nedenfor beskrives de punktene som innebærer bruk av DOAK.

For gravide og ammende anbefales lavmolekylært heparin, eventuelt warfarin, fremfor DOAK grunnet manglende studiedata på denne pasientgruppen. Dette er gjennomgående for flere av de sårbare gruppene, mye fordi DOAK er relativt nye legemidler. For pasienter inneliggende på sykehus, anbefales lavmolekylært heparin eller fondaparinuks hvis pasienten har høy risiko for trombose. Hvis disse pasientene også har kreft, er lavmolekylært heparin anbefalt fremfor DOAK grunnet manglende studiedata. Retningslinjene for antitrombotisk behandling og profylakse er delt inn etter ulike diagnoser, samt at det tas hensyn til spesielle pasientgrupper. Videre i dette kapitlet vil kun antitrombotisk behandling og profylakse som omhandler DOAK omtales:

- Ved oppstart av antikoagulasjonsbehandling, ved hjerneslag og atrieflimmer, er DOAK anbefalt fremfor warfarin, med begrunnelse i at det er tryggere å bruke og fordi warfarin har et smalt terapeutiske vindu.
- Ved ablasjon er DOAK og warfarin likestilte alternativer.
- Antikoagulantia er en del av trippelbehandling i forbindelse med perkutan koronarintervensjon med innsetting av stent, sammen med acetylsalisylsyre og klopidoogrel. Hvis det er DOAK som velges, er det anbefalt å benytte den laveste godkjente dosen (18).

1.3.4 Wells score og CHA3DS2-VASc score

Som et hjelpemiddel for å diagnostisere ulike hjerte- og karsykdommer, kan ulike scoringssystemer brukes, der poengsummen som oppnås gir grunnlag for å vurdere eventuell behandling. Ved mistanke om dyp venetrombose eller lungeemboli brukes Wells score, og for atrieflimmer brukes CHA3DS2-VASc score som vist i tabell 1 og 2 under. Hvis Wells score viser over eller lik 2 på dyp venetrombose, eller over eller lik 4 på lungeemboli, er det anbefalt behandling med lavmolekylært heparin eller DOAK.

Tabell 1: Wells score

	Poeng
Kliniske tegn på dyp venetrombose	3
Annen diagnose mindre sannsynlig enn pulmonær embolisme	3
Puls over 100 slag/min	1,5
Immobilisering eller kirurgi de siste 4 ukene	1,5
Tidligere pulmonær lungeemboli eller dyp venetrombose	1,5
Hemoptyse	1
Kreft	1
Cut-off for pulmonær lungeemboli usannsynlig	<4

Hvis CHA2DS2-VASc score viser over eller lik 2 for menn og over eller lik 3 for kvinner, tilsier dette en høy risiko for hjerneslag, og dermed er det anbefalt behandling med peroral antikoagulasjon. Her foretrekkes DOAK fremfor warfarin, med samme begrunnelse som nevnt tidligere og lavere risiko for hjerneblødning (18).

Tabell 2: CHA2DS2-VASc score

Risikofaktor	Poeng
Kongestiv hjertesvikt	1
Hypertensjon	1
Alder over 75 år	2
Diabetes mellitus	1
Tidligere hjerneslag eller TIA	2
Vaskulær sykdom (MI, aorta plakk)	1
Alder 65-74 år	1

Kjønn (kvinne)	1
Maksimal score	9

1.3.5 Sikkerhetsprofilene for DOAK vs. warfarin

Da DOAK kom på markedet, var det særlig interessant å sammenligne sikkerhetsprofilene til de ulike virkestoffene med warfarins sikkerhetsprofil. Warfarin har vært det legemidlet i Norge som har ledet til flest dødsfall i ATC-gruppe B (Blod og bloddannende organer), og som har flest interaksjoner med kosttilskudd og naturlegemidler (19). Det kan ofte være vanskelig å finne den rette doseringen warfarin, fordi det er store individuelle variasjoner i dosering. En studie basert på data fra 2013-15 studerte bivirkninger for warfarin og DOAK, som da var nye på markedet. Uten å konkludere, kunne det tyde på at warfarin ga flere alvorlige og flere dødelige bivirkninger sammenlignet med apiksaban, rivaroksaban og dabigatran (20). En gjennomgang av fire ulike studier med i overkant av 835 000 pasienter, viste at DOAK generelt sett er både mer effektive og tryggere enn warfarin, men man kunne ikke konkludere med hvilket av de ulike virkestoffene innunder DOAK som var best. Her nevnes fordeler med DOAK som bredere terapeutisk vindu, raskere tid før effekt, stabil og forutsigbar antikoagulerende effekt og færre legemiddelinteraksjoner. Inkluderte DOAK i de ulike studiene her var dabigatran, apiksaban, rivaroksaban og edoksaban. DOAK ble regnet som tryggere, fordi risiko for både død, store blødninger og intrakranielle blødninger var lavere. Det var derimot ingen forskjell i bivirkningsrisiko når det gjaldt risiko for gastrointestinal blødning mellom DOAK og warfarin (21).

Det er gjennomført sikkerhetsstudier for alle fire DOAK i forbindelse med at det ble søkt om markedsføringstillatelse for hver enkelt av dem. Studien, forkortet RE-LY, sammenlignet doseringer på 110 mg og 150 mg dabigatran mot bruk av warfarin for å forebygge hjerneslag i en studiepopulasjon på over 18 000 pasienter (22). RE-LY-studien viste at dabigatran var et velegnet alternativ til warfarin, med mindre blødninger i gruppen som fikk 110 mg dabigatran som studiemedikament. Studien, forkortet ROCKET, sammenlignet daglig dosering på 20 mg med rivaroksaban mot bruk av warfarin med enten hjerneslag eller systemisk embolisme som primære endepunkt i en studiepopulasjon på i overkant av 14 000 pasienter (23). Resultatet fra ROCKET-studien viste at rivaroksaban var non-inferior (ikke dårligere enn) warfarin når det gjaldt forebygging av hjerneslag og systemisk embolisme, og det ble også observert færre tilfeller av intrakranielle blødninger, og blødninger som ledet til dødsfall. Studien, forkortet

ARISTOTLE, sammenlignet doseringer på 5 mg to ganger daglig med apiksaban mot bruk av warfarin, der de primære endepunktene var hjerneslag eller systemisk embolisme i en studiepopulasjon på 18 000 pasienter (24). ARISTOTLE-studien viste at apiksaban var mer effektiv enn warfarin for å forebygge hjerneslag og systemisk embolisme, ga færre tilfeller av blødning, i tillegg til å ha lavere mortalitet. Studien på det siste av de fire virkestoffene, edoksaban, forkortet ENGAGE, sammenlignet doseringer på 30 mg og 60 mg av edoksaban mot bruk av warfarin med hjerneslag og systemisk embolisme som primære endepunkt i en studiepopulasjon på 21 000 pasienter (25). Resultatet fra ENGAGE-studien viste at edoksaban var non-inferior (ikke dårligere enn) warfarin når det gjaldt forebygging av hjerneslag og systemisk embolisme. En femte DOAK, betriksaban, har markedsføringstillatelse godkjent av Food and Drug Administration (FDA) i USA, men ikke av European Medicines Agency (EMA), dermed heller ikke i Norge (26).

1.4 Legemiddelinteraksjoner

Legemiddelinteraksjoner kan oppstå når to eller flere legemidler tas samtidig, og kan føre til forsterkede eller reduserte effekter farmakologisk. Man kan dele legemiddelinteraksjoner inn i to hovedkategorier: farmakokinetiske og farmakodynamiske interaksjoner.

Farmakokinetiske interaksjoner handler om at konsentrasjonen av legemidler endres, enten ved økt eller redusert konsentrasjon. Dette kan være interaksjoner som påvirker aktiviteten til cytokrom P450 (CYP)-enzymer i leveren som er med på metabolisme av mange legemidler.

Farmakodynamiske interaksjoner handler om interaksjoner på reseptornivå, der de enten kan ha additiv eller redusert effekt på samme mål. (27). Interaksjoner med DOAK er hovedsakelig farmakokinetiske, da alle DOAK er substrater av P-glykoprotein (28).

Noen legemiddelinteraksjoner er mer alvorligere enn andre, og i de fleste tilfeller er de ikke så alvorlige at samtidig bruk er kontraindisert. Et tiltak man kan gjøre er dosereduksjon, hvis interaksjonen innebærer økt konsentrasjon av det ene legemidlet.

En av årsakene til at DOAK anses som tryggere å bruke enn warfarin, er at de har færre legemiddelinteraksjoner sammenlignet med warfarin (29, 30). En ulempe med bruk av DOAK derimot er at siden warfarin hyppig blir monitorert med målinger av INR, så avdekkes lettere om det er interaksjoner til stede.

Konsentrasjonsnivåer av DOAK måles per nå ikke på samme måte, og dermed kan interaksjoner forbli uoppdaget (30). Resultatet av samtidig bruk med DOAK og et interagerende legemiddel kan være økt risiko for blødninger med at konsentrasjonen av DOAK økes, eller økt risiko for trombose med at den antitrombotiske effekten reduseres.

1.5 Fall og FRIDs

Som ung er det å falle sjeldent alvorlig. Jo eldre man blir, desto større er sannsynligheten for at nettopp det å falle vil kunne lede til fraktur og brudd, sykehusinnleggelse og i verste fall død (31). Epidemiologiske studier viser til at så mange som 51% av personer over 85 år faller årlig (32). Et fall kan også gi redusert bevegelse, og videre igjen øke risikoen for å falle på nytt grunnet lite aktivitet. Legemidler som øker risikoen for fall, gjerne forkortet FRIDs fra engelske «fall risk-increasing drugs», brukes av store deler av befolkningen, og dermed også den eldre befolkningen. En studie fra Sverige viste at blant personer over 65 år i alder som ble lagt inn på sykehuset med hoftebrudd, så brukte 93% av disse et eller flere legemidler som klassifiseres som en FRID (33).

Den vanligste typen FRIDs er psykotropiske legemidler, herunder sedativa, hypnotika, anxiolytika og antidepressiva. Andre legemidler innen FRIDs er ulike kardiovaskulære legemidler, for eksempel kalsiumkanalblokkere og ACE-hemmere. Bruk av disse hos eldre er særlig ugunstig siden fysiologiske mekanismer som regulerer blodtrykket er svekket, og de kan forverre ortostatisk hypotensjon, og dermed forårsake fall (34). Listen over FRIDs er omtalt nærmere i avsnitt 2.4 Bearbeiding av data, der tabell 3 viser hvilke legemidler dette gjelder (34). Studier har vist at det å ha diagnosen atrieflimmer øker risikoen for hjerneblødning ved fall opp til 1,9 ganger, og at DOAK-pasienter så ut til å ha en lavere frekvens av blødninger generelt og hjerneblødninger enn pasienter som bruker warfarin (35, 36). Hjerneblødning som resultat av et fall er likevel en risikofaktor for pasienter på antikoagulasjonsbehandling.

1.6 Antikolinerge legemidler og antikolinerg score

Siden levealderen har økt betraktelig de siste tiårene, øker bruk av legemidler i befolkningen. Polyfarmasi kan defineres på flere måter, der to av de vanligste definisjonene enten er bruk av

fem eller flere legemidler samtidig hos en pasient, eller bruk av flere uhensiktsmessige legemidler uten klar indikasjon (37). Ofte innebærer polyfarmasi økt risiko for legemiddelinteraksjoner, bivirkninger, fall, med tilhørende brudd og sykehusinnleggelse (38). Ved disse årsakene er det viktig å ta med bruk av antikolinerge legemidler i betraktningen.

1.6.1 Antikolinerge legemidler

Antikolinerge legemidler er legemidler som virker inhiberende på neurotransmitteren acetylkolin ved å binde seg til muskarinreseptorer (39). Bivirkninger av denne typen legemidler kan inndeles i perifere og sentrale effekter, blant annet munntørrehet, forstoppelse og urinretensjon, svimmelhet og kognitiv svekkelse. Antikolinerge legemidler er derimot ikke en egen legemiddelklasse med en bestemt indikasjon, men en betegnelse på alle legemidler som har en form for antikolinerg effekt, ønskelig eller ikke. Som nevnt tidligere bruker mange eldre flere legemidler samtidig, og dette innebærer gjerne også bruk av antikolinerge legemidler. Eldre mennesker er i tillegg mer utsatte for antikolinerge bivirkninger på sentralnervesystemet på grunn av høyere permeabilitet på blod-hjerne-barrieren (40). En nylig gjennomført norsk studie viste at bruk av antikolinerge og/eller sedative legemidler blant eldre, økte risikoen for å bli institusjonalisert etter akutt innleggelse på sykehus (41).

1.6.2 Antikolinerg belastning

Det er flere måter man kan måle antikolinerg belastning på. De mest kjente er Anticholinergic Drug Scale (ADS) og Anticholinergic Cognitive Burden Scale (ACB). Felles for disse skalaene er at de klassifiserer legemidler med antikolinerg belastning på en score mellom 0-3 ut ifra grad av antikolinerg effekt, der 0 indikerer ingen antikolinerg belastning, mens 3 er den høyest mulige belastningen. Ulempen med disse to skalaene er at de er noen år gamle, og derfor ikke oppdaterte, ettersom nye legemidler har kommet på markedet (42). En antikolinerg score på 3 eller mer er med på å øke sannsynligheten for at pasienten opplever funksjonell og/eller kognitiv svekkelse, at pasienten faller, og at mortaliteten øker, særlig blant eldre (43).

I 2022 utarbeidet en spansk forskningsgruppe, ledet av Hernán Ramos, en ny skala som beregner antikolinerg belastning (44). Den nye skalaen, kalt CRIDECO Anticholinergic Load

Scale (CALs), inneholder totalt 217 legemidler, noe som er 129 flere legemidler enn ACB. Dette muliggjør mer detaljerte resultater på antikolinerg belastning hos pasienter. Denne skalaen baserer seg på informasjon fra sju andre tidligere utarbeidede skalaer; de to overnevnte, sammen med Anticholinergic Risk Scale (ARS), Duran Scale (DS), Salahudeen Scale (SS), German Anticholinergic Burden Scale (GABS), og Korean Anticholinergic Burden Scale (KABS) (44).

1.7 Multidose

1.7.1 Hva er multidose?

Det er vanskelig for folk å huske å ta legemidler, spesielt hvis man bruker mange legemidler samtidig. Etterlevelsen av legemidler er generelt sett omtrent 50% (45, 46), men varierer betydelig med legemiddel og sykdom. Det finnes flere ulike hjelpemidler for å hjelpe personer med å ta sine medisiner som foreskrevet, blant annet dosett og multidose. Bruk av dosett skjer ved at pasienten selv, eller eventuelt pårørende eller annet helsepersonell, manuelt legger tabletter/kapsler i selve dosetten. Dosetten kan bestå av flere ulike rom, avhengig av behovet for medisiner, for eksempel hvis noen legemidler kun skal tas én gang daglig, flere ganger om dagen, eller ulike legemidler ved ulike tidspunkt. Figur 3 viser hvordan to forskjellige dosetter kan se ut; en dosett med kun ett rom per dag, og en annen dosett der det er fire rom per dag.



Figur 3: Eksempler på to ulike dosetter. Foto: Ole Martin Søbakk.

Multidose pakkes maskinelt hvor legemidler som skal tas til et gitt tidspunkt pakkes i forseglede poser. Posene henger sammen på en strimmel, og rulles sammen til en rull

bestående av de ulike posene. Typisk varighet for en multidoserull er gjerne en, to eller fire uker (47). Figur 4 viser hvordan en multidoserull kan se ut.



Figur 4: Bilde av hvordan en multidoserull kan se ut. Foto: Anette Vik Jøsendal.

Multidose benyttes hovedsakelig av personer på sykehjem, institusjoner eller omsorgsboliger, men privatpersoner kan også benytte denne tjenesten. Dette er gjerne pasienter som enten ikke klarer å håndtere medisinene sine selv av ulike årsaker, eller at de står på veldig mange legemidler, sånn at det blir uoversiktlig over alt som skal tas. Ifølge Apotekforeningen var det 96 750 personer som benyttet seg av tjenesten multidose i september 2021, et tall som er stigende (48). Hovedformålet med multidose er å forenkle legemiddelbruk for den enkelte pasient, og å øke etterlevelsen. Multidose forebygger også feilmedisinering.

1.7.2 Nasjonale råd om multidose

Helsedirektoratet har utarbeidet nasjonale råd til hvordan prosessene angående multidose skal foregå, til alt fra pakking, håndtering og utlevering (49). Som nevnt tidligere, så er multidose et hjelpemiddel for pasienter til å lette det å ta medisinene sine, i form av maskinell pakking av legemidler i små poser. Alle posene merkes med pasientens navn, hvilke legemidler posen inneholder, aktuell dato og tidspunkt for når legemidlene skal tas.

Forskrivning av legemidler i multidose kan enten foregå elektronisk som ved vanlige e-resepter, eller de kan være papirbaserte i form av et ordinasjonskort. Et ordinasjonskort, også

kalt medisinkort, gjelder som resept, og inneholder alt av legemidler og eventuelt kosttilskudd pasienten har i multidose, samt behovsmedisiner (medisiner som kun skal tas ved behov, ikke fast). Grunnen til at behovsmedisiner ikke skal pakkes i multidose, er for å unngå overforbruk, selv om det ville ha kunnet forenklet administrasjonen av disse. Eksempler på denne typen legemidler er zopiklone (Imovane) som brukes for søvn og diazepam (Valium) som brukes som behandling mot angst. Det er også viktig at hvis et legemiddel føres inn på ordinasjonskortet av forskriver, så må det ikke i tillegg sendes en elektronisk resept, da dette vil se ut som en dobbel forskrivning, og dermed kunne lede til overdosering.

1.7.3 Særlige hensyn for visse legemidler i multidoseordningen

En ulempe med konseptet multidose er at ikke alle legemiddelformuleringer kan pakkes i multidoseposene. Innlysende legemiddelformuleringer er miksturer, salver og kremer, øyendråper, plastre, legemidler til injeksjon og inhalasjonspreparater. Mindre innlysende er det at enkelte typer tabletter/kapsler er hygroskopiske og ikke må fjernes fra blister eller originalemballasjen. Andre legemidler kan støve eller skape fare for kontaminasjon i selve pakkemaskinen. Støving fra visse tabletter kan føre til kontaminasjon i pakkemaskinen, ved at rester av en tablett kan ha rester av seg i brønnen der alle legemidlene til hver pose faller oppi før de pakkes. Rester kan da feste seg til andre tabletter som passerer samme brønn og feste kontaminerte tabletter til en annen pasient. Støvende tabletter kan også reagere med andre legemidler de er pakket i pose sammen med, og lede til ujevn dosering hvis tablettene ikke er hel.

Legemidler som ikke kan pakkes i multidose, kan også være som nevnt i avsnittet ovenfor med vanedannende legemidler kun til bruk ved behov, men også legemiddelkurer (antibiotika). Særlig aktuelt i denne studien er det at legemidler hvor doseringen endres hyppig, herunder warfarin (49), ikke kan pakkes i multidose. Dette seg selv kan være et argument for å bytte fra warfarin til DOAK, da alle DOAK så nær som dabigatran (Pradaxa) kan pakkes i multidose. Dabigatran må oppbevares i originalemballasjen, grunnet at virkestoffet er sensitivt mot påvirkninger utenfra, særlig fukt (50). Figur 5 viser originalemballasje for de fire DOAK, i tillegg til warfarin.



Figur 5: Originalemballasje for de fire DOAK i tillegg til warfarin. Fra venstre; warfarin (Marevan), dabigatran (Pradaxa), rivaroksaban (Xarelto), apiksaban (Eliquis) og edoksaban (Lixiana). Foto: Ole Martin Søbakk

1.8 Etterlevelse av legemiddelbehandling

Multidose er som nevnt med på å øke etterlevelsen av legemiddelbehandling. Etterlevelsen av legemidler er generelt sett omtrent 50% (45, 46), men varierer med legemiddel og sykdom. Viktigheten av etterlevelse for antikoagulasjonsbehandling er særlig viktig med tanke på forebygging av hjerneslag. Kimmel et al. har vist at så mye som 92% har hatt problem med etterlevelse av warfarinbehandling, og dermed vært i risikozonen for svekket antikoagulasjonsbehandling. I studien kommer det frem at lav etterlevelse blant annet innebærer demografiske faktorer og interaksjoner med andre legemidler (51). Andre studier bekrefter disse funnene, og nevner i tillegg at lav kunnskap om sykdom og medisiner, kostnader av legemidler, redsel for å føle seg avhengig av et medikament for å leve, og bivirkninger påvirker etterlevelsen (52, 53). Det er også vist at for å øke etterlevelsen vil pasienter gjerne kunne være en større del av beslutninger som tas angående egen behandling og helse, i tillegg til ønsker om mer kunnskap og opplæring angående sykdom og behandling (54).

En fordel med bytte til DOAK er det at man slipper den hyppige monitoreringen av INR-konsentrasjon ved behandling med warfarin, men dette kan også føre til at det er vanskeligere å monitorere om pasienter har husket å ta legemidlet. I tillegg blir oppfølging fra forskriver og annet helsepersonell mindre, og kan lede til dårligere antikoagulasjonseffekt. En farmakokinetisk forklaring er at halveringstiden for DOAK er betydeligere kortere enn for warfarin (55). En studie viste at det ikke var tegn til bedre etterlevelse blant pasienter som brukte DOAK sammenlignet med pasienter som brukte warfarin (56).

1.9 Hensikten med studien

Med tanke på at DOAK i dag er den foretrukne antikoagulasjonsbehandlingen fremfor warfarin, er det ønskelig å se på hvilke risikofaktorer brukere av DOAK har når det gjelder bruk sammen med andre legemidler. Hensikten med denne studien er å få en bedre innsikt i forskrivning av DOAK til multidosepasienter som bor i sykehjem eller på institusjoner, samt hjemmeboende. Det skal i tillegg studeres uhensiktsmessige legemiddelkombinasjoner sammen med DOAK, både direkte interaksjoner, og legemidler som kan øke risikoen for fall, herunder legemidler med antikolinerg belastning.

Forskningsspørsmål:

1. Hvor utbredt er bruken av DOAK blant multidosepasienter, hvilke DOAK velges?
2. I hvor stor grad er forskrivningen av DOAK blant disse pasientene hensiktsmessig, med tanke på samtidige legemiddelinteraksjoner, bruk av legemidler som øker risikoen for fall, og bruk av antikolinerge legemidler?
3. Hva er fordeler/ulempes med DOAK sett opp mot warfarin, når både etterlevelse og legemiddeløkonomi tas med i betraktningen?

2 Metode

2.1 Valg av studiedesign

I denne studien er det valgt å bruke et kvantitativt studiedesign, med tanke på at det ble undersøkt hvor mange personer som har multidose og bruker DOAK. Ordet «kvantitativ» stammer fra latin *quantitativus*, og handler om mengde eller det som kan måles i tall (57). Data fra denne typen metode analyseres gjerne med ulike statistiske metoder, ofte vist i tabeller for enkelt å kunne sammenligne ulike variabler som undersøkes. Kvantitativ metode skiller seg fra kvalitativ metode, der tekst i større grad enn tall er hovedfokus. Det handler mer om utdypende svar på spørsmål, for eksempel som et resultat av spørreundersøkelser eller intervjuer.

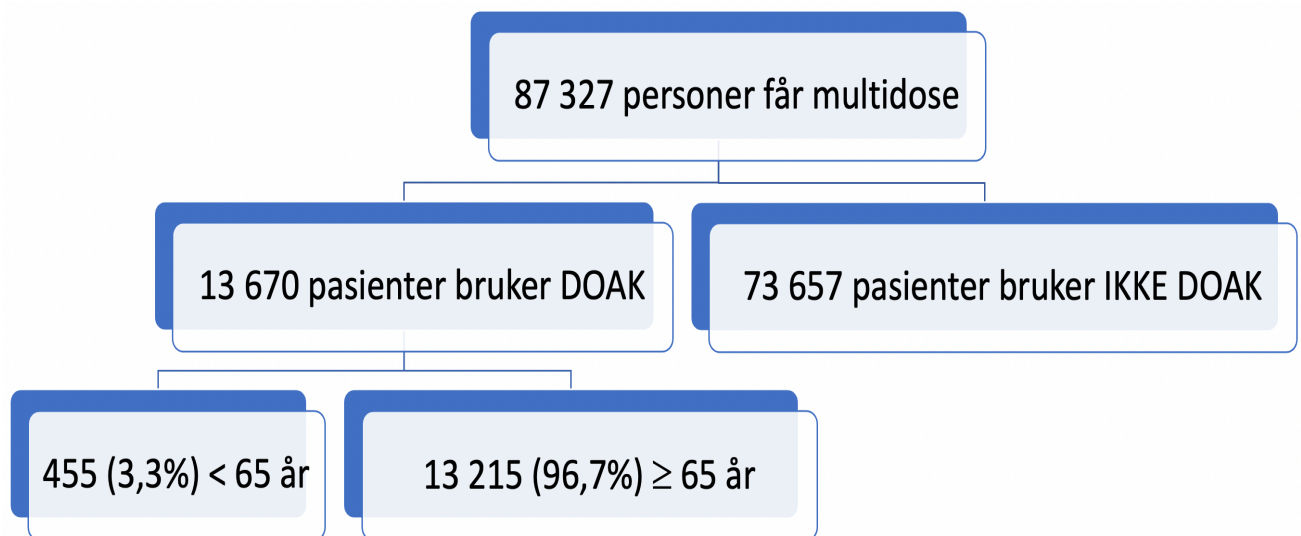
2.2 Etikk og personvern

Dette er en studie basert på data fra personer i Norge som mottok multidosepakkelegemidler i et øyeblikksbilde fra juni 2018. Data fra 90% av alle som mottok multidose på dette tidspunktet, er hentet ut fra hovedleverandøren av tjenesten – Apotek1. I disse dataene er de allerede deltagende personene anonymisert, og en person er gitt et løpenummer som er enten tre-, fire-, fem- eller sekssifret. Alle andre personopplysninger, foruten om legemiddelbruk, alder, kjønn og kundegruppe, er fjernet. Kundegruppe er om pasienten bor på sykehjem, har hjemmesykepleie, eller er en privat bruker av multidose. Det er dermed ikke mulig å hente ut mer informasjon om de ulike deltagerne i studien, da en faktor som for eksempel hvor i landet de bor (bosted), ikke er mulig å søke opp. Det innebærer ingen risiko for deltagerne å være en del av studien. Personvernet til de involverte er ivaretatt og vedlikeholdt. Grunnet at alle opplysninger om personene var anonymisert, trengtes ingen godkjenning fra Regionale komiteer for medisinsk og helsefaglig forskningsetikk (REK) for å gjennomføre studien.

2.3 Utvelgelse av studiepopulasjon

I databasen over personer som har multidose som tjeneste, er det i overkant av 87 000 personer. Av disse ble de som hadde en av de fire DOAK (dabigatran, rivaroksaban, apiksaban og edoksaban), oppført som legemiddel på sin legemiddelliste valgt ut. Dette

resulterte i et utvalg på 13 717 personer. Av disse var det enkelte som hadde foreskrevet samme type preparat to ganger i to forskjellige styrker. Det ble tatt høyde for dette, og disse ble kun telt som én pasient. Det totale antallet var 13 670 unike personer med DOAK på sin legemiddelliste. En visualisering av dette er vist i figur 6.



Figur 6: Utvalg av personer (N=13 670) som bruker DOAK av antallet personer som mottar multidose (N=87 327).

2.4 Bearbeiding av data

Dataprogrammet Stata 17.0 ble brukt for å analysere data. Rådata inneholdende informasjon om multidosepasientene var allerede tillaget i et format som var tilpasset bruk i Stata. Dette er en fil som inneholder:

- Anonymisert kode for hver pasient
- Alle legemidler hver pasient bruker i form av preparatnavn
- Startdato, og eventuell seponering, av hvert legemiddel
- Om legemidlet befinner seg i multidoserull, er foreskrevet til kun ved behov, eller om det er leveringsproblemer
- Om legemidlet er på blå resept, og eventuell refusjonskode
- ATC-kode for legemiddel
- Kjønn
- Alder og fødselsår
- Kundetype (herunder hjemmesykepleie, sykehjem, eller privat)

- Eventuell annen tilleggsinformasjon om dosering

Totalt ga dette 859 642 linjer med informasjon, som ble justert ned til 152 527 linjer ved å fjerne de pasientene som ikke brukte noen DOAK-legemidler. En linje representerer ett legemiddel foreskrevet. Ved å selektere pasienter som har fått foreskrevet DOAK, ble 152 527 linjene fordelt på 13 670 pasienter, som er studiepopulasjonen valgt ved tilnærming vist i avsnitt 2.3.

2.4.1 Selektare personer som bruker DOAK

I første del av analysen valgte jeg å selektere de ulike anonymiserte løpenumrene for alle pasientene som brukte en DOAK. De ble sortert i fire grupper ut fra hvilken DOAK de brukte; dabigatran, rivaroksaban, apiksaban og edoksaban. Dette kan gjøres manuelt, ved å notere ned løpenumret for hver pasient som har en DOAK, eller mer tidseffektivt å bruke kommandoverktøyet i Stata. Da måtte det først tillages variabler passende inn i kodingsprogrammet for de ulike DOAK-ene.

For å generere en variabel i Stata, brukes kommandoen «gen», etterfulgt av hva man ønsker å navngi variabelen sin, og deretter «if» med allerede oppgitt informasjon fra rådata. Et eksempel med hvordan dette gjøres for rivaroksaban er vist under:

```
gen rivaroksaban=1 if atc == «B01AF01»
```

De andre ATC-kodene er dabigatran (B01AE07), apiksaban (B01AF02) og edoksaban (B01AF03). Grunnen til at jeg valgte å bruke ATC-kode som grunnlag for tillaging av variablene for virkestoff, og ikke preparatnavn, er at det for noen legemidler finnes flere produsenter bak samme virkestoff. Dette var tilfellet for dabigatran, som kunne ses som både Pradaxa og Pradaxa farmagon i rådata. Jeg laget en variabel for DOAK samlet sett, bestående av ATC-kodene for alle fire legemidlene dette gjelder. Den ble dermed seende sånn ut:

```
gen DOAK=1 if atc == "B01AE07" I "B01AF01" I "B01AF02" I "B01AF03"
```

Kommandoer som disse ble skrevet ned i Stata sitt verktøy «do-file», for å vise hvilke kommandoer som ble brukt når. Dette er en fordel å bruke for å holde oversikt over hva som lot seg gjennomføre, om kommandoer var riktig skrevet, og å ha en strukturert fremgangsmåte. «Do-file» ble dermed oppdatert jevnlig under analysene. Disse kodene,

sammen med resten av kodene brukt for analyser i denne studien, er samlet i vedlegg 1, som gir en fullstendig oversikt over hvordan jeg innhentet all informasjon i Stata.

Disse tillagde variablene krevde mer modifikasjon for at de kunne brukes videre. En utfordring var hvis en person brukte to ulike styrker av samme DOAK. Dette kunne se ut som to pasienter, men disse tilfellene skulle kun telles som ett treff. Måten jeg løste dette på, var å lage variablene på pasientnivå, slik at DOAK kun ble telt én gang for hver pasient. Disse kommandoene ble som følger:

```
egen DOAK_pas = max(DOAK),by(pasid)  
egen tag = tag(pasid)
```

Navnet DOAK_pas er for å skille denne modifiserte variabelen fra dens opphav DOAK, og jeg lagde lignende variabler for de andre virkestoffene. Den siste delen i kommandoen, by(pasid), betyr at variabelen skal sorteres etter det anonymiserte løpenummeret for hver pasient. Tag(pasid) betyr at hver pasient kun telles én gang.

2.4.2 Mer detaljert informasjon om studiepopulasjon

I andre del av analysen innhentet jeg mer detaljert informasjon om studieutvalget. Dette innebar å finne alder, kjønn og kundetype. Rådata tok utgangspunkt i alder etter de to siste sifrene i fødselsår, under kategorien «faar». Denne ble først sjekket for om det var aktuelle personer som i teorien kunne være enten for eksempel 19 eller 119 år. Da jeg studerte legemiddellisten, var det ingen tvilstilfeller av denne typen. Informasjonen som ble innhentet ut ifra disse demografiske analysene, ble deretter systematisert i tabeller, og pasientenes alder ble delt inn i passende aldersgrupper på enten fem eller ti års intervaller, avhengig av frekvens av DOAK-bruk. I denne fasen av analysen innhentet jeg aldersfordeling og bruk av DOAK i befolkningen generelt, data som er allment tilgjengelig på Statistisk Sentralbyrå og Reseptregisteret sine hjemmesider (58, 59). Her valgte jeg å innhente statistikk fra 2018, med tanke på at filen med rådata er et øyeblikksbilde fra 2018. Tallene fra Statistisk Sentralbyrå ble brukt til å finne aldersfordelingen i Norge i 2018, og tillagd i tilsvarende aldersgrupper som gjort ved tidligere analyser i Stata. Jeg hentet ut rapporter fra Reseptregisteret i to omganger; først en som viste fordeling av bruk av DOAK over kjønn, og deretter i aldersgrupper. Høyest valgbare aldersgruppe fra Reseptregisteret sine hjemmesider er 90 år+,

i motsetning til egne tillagde aldersgrupper med utgangspunkt i rådata, der høyeste aldersgruppe er 100 år+.

Ved å se på refusjonskoden for blåresept DOAK er foreskrevet på i rådata, kan man få oversikt over indikasjon ved forskrivning for de ulike pasientene. Denne variabelen med refusjonskode var allerede tilgjengelig i rådata. Dette gir derimot ikke et helhetlig bilde av indikasjon for hele utvalget, da det ikke vil vises dersom legemidlet er forskrevet på hvit resept. I Norge brukes to ulike klassifikasjonssystemer ved forskrivning på blåresept; ICPC og ICD. Den største forskjellen mellom disse er at ICPC benyttes av kommunehelsetjenester, herunder fastlege, mens ICD benyttes av spesialisthelsetjenester. For å finne hvilken refusjonskode som var brukt, ble denne kommandoen brukt i Stata:

```
tab refusjonspunktnr if DOAK==1 & tag==1
```

Resultatene ble satt inn i tabeller. For der ICPC- og ICD-kode anga samme type indikasjon, ble disse lagt sammen. Et eksempel er at ICPC K78 og ICD I48 begge angir atrieflimmer/flutter som indikasjon.

2.4.3 Legemiddelinteraksjoner med DOAK og samtidig bruk av DOAK og FRIDs

I tredje del av analysen undersøkte jeg kjente uheldige legemiddelkombinasjoner sammen med DOAK. Det ble både undersøkt for kjente interaksjoner hentet fra de fire legemidlene sine tekster på Felleskatalogen, i tillegg til en liste fra svenske Socialstyrelsen, tilsvarende Folkehelseinstituttet i Norge, over legemidler som er med på å øke risikoen for fall (60, 34).

Interaksjonsanalysene var basert på produktinformasjonen (Summary of Product Characteristics – SPC), sammen med tilhørende tekster på Felleskatalogen, til hvert av de fire legemidlene (12-15). Interaksjoner nevnt på Felleskataloger ble også sammenlignet med interaksjoner funnet av European Society of Cardiology (ESCardio) (61).

Interaksjonsprofilene er tilnærmet like for tre av DOAK-legemidlene, som muliggjorde det å kjøre felles analyser for alle. Dabigatran har derimot flere alvorlige interaksjoner som bør unngås enn de andre DOAK (12), og dette er tatt høyde for. Dette gjelder barbiturater, ciklosporin, dronedaron, fenytoin, karbamazepin, rifampicin og velpatasvir. Disse legemidlene er kun listet opp som interagerende med de andre DOAK i den grad at forholdsregler bør tas. Det ble først undersøkt om noen pasienter i rådata brukte det aktuelle

legemidlet som var regnet som interagerende. Grunnen til dette var for å slippe unødvendige videre analyser på disse. Hvis legemidlet ble brukt av én eller flere, ble det videre analysert om det var pasienter med DOAK som også brukte dette legemidlet, og hvis dette videre ga resultat ble det slått sammen med det anonymiserte løpenummeret for pasienten i en dobbeltanalyse, for å identifisere tilfeller av dobbeltforskrivninger av ulike styrker av samme virkestoff med DOAK. Et eksempel for kommandoer ved dronedaron (Multaq) er vist under:

```
tab pasid if atc== "C01BD07"

tab DOAK_pas if atc== "C01BD07"

tab pasid DOAK_pas if atc== "C01BD07"
```

2.4.4 Samtidig bruk av DOAK og FRIDs

Listen utarbeidet av Milos et al. over legemidler som øker risikoen for fall, er en omfattende liste (34), og nevner flere legemidler i ATC-gruppe C og N, som brukes av store deler av befolkningen, særlig av eldre. I tabell 3 under har jeg oversatt listen. Det ble undersøkt for alle legemidler innunder hver ATC-gruppe og gjort analyser på disse ved tillagning av lik kommando vist i eksempler tidligere i avsnitt 2.4.1 for rivaroksaban=1 og DOAK_pas. Dette er for å få også denne typen legemiddelbruk på pasientnivå, sånn at de er sammenlignbare. Deretter ble det kjørt en dobbeltanalyse av de to variablene som skulle undersøkes; legemidlet med økt fallrisiko, og DOAK-pasient, for å finne antall brukere av aktuell legemiddelkombinasjon. Resultatene er presentert i tabeller.

Tabell 3: Legemidler som er med på å øke risikoen for fall, oversatt til norsk (34).

ATC-kode	Legemiddelgrupper
Øker fallrisiko	
N02A	Opioider
N05A (utenom N05AN)	Antipsykotika (utenom litium)
N05B	Anxiolytika
N05C	Hypnotika og sedativer
N06A	Antidepressiva
Kan forårsake eller forverre ortostatisme	
C01D	Vasodilatorer brukt ved hjertesykdom

C02	Antihypertensiva
C03	Diuretika
C07	Betablokkere
C08	Kalsiumkanalblokkere
C09	Renin-angiotensin-system hemmere
G04CA	Alfa-adrenoreseptor-antagonister
N04B	Dopaminerge legemidler
N05A (utenom N05AN)	Antipsykotika (utenom litium)
N06A	Antidepressiva

2.4.5 Samtidig bruk av DOAK og antikolinerge legemidler

I femte del av analysen undersøkte jeg for kombinasjoner med bruk av DOAK og legemidler med antikolinerg score. Utgangspunktet for undersøkelse av antikolinerg score ble tatt i CRIDECO Anticholinergic Load Scale (CALs), som rangerer legemidlers antikolinerge belastning på en score mellom 0-3 ut ifra grad av antikolinerg effekt. Legemidler uten norsk markedsføringstillatelse ble ekskludert fra analysene. Vedlegg 2 viser en oversettelse av CALs, der kun legemidler med norsk markedsføringstillatelse er inkludert. Koden antichol ble laget for å undersøke antall tilfeller med bruk av antikolinerge legemidler. Koden hadde tre mulige resultater; 1, 2 eller 3, avhengig av grad av antikolinerg belastning, med bruk av ATC-kode som utgangspunkt. Fremgangsmåte for dette ble dermed seende sånn ut:

```

gen antichol=.
replace antichol=1 if (alle ATC-koder som har antikolinerg belastning 1)
replace antichol=2 if (alle ATC-koder som har antikolinerg belastning 2)
replace antichol=3 if (alle ATC-koder som har antikolinerg belastning 3)
egen antichol_pas = total(antichol),by(pasid)

gen pas_atc = pasid + atc

duplicates drop pas_atc, force

egen antichol_pas2 = total(antichol),by(pasid)

```

Den nederste delen av denne koden er lignende den som ble benyttet for å finne antall pasienter som bruker DOAK, men denne skiller seg ved at her skal alle summene legges sammen for hver pasient med tanke på antikolinerg score, mens den koden var kun for å telle ett tilfelle av DOAK for hver pasient. Det ble laget to variabler for antikolinerg score, da den i første omgang telte flere utskrivninger av samme legemiddel i forskjellige styrker som en individuell score. Dette var ikke ønskelig, og dermed ble disse duplikatene av variabler fjernet med tillagning av den nye variabelen pas_atc, og koden duplicates drop.

2.5 Litteratursøk

Jeg utførte litteratursøk etter studier og artikler med samme tema som denne studien. Litteratursøk ble brukt som metode for å svare på forskningsspørsmål 3. PubMed ble hovedsakelig brukt som kilde til å innhente informasjon, men jeg gjorde også enkelte søk i Web of Science. I tillegg innhentet jeg informasjon fra andre kilder som Statistisk Sentralbyrå, Reseptregisteret og Helsedirektoratet. Søkeord ses i tabell 4.

Tabell 4: Søkeord som ble inkludert i søkeprosessen for informasjon om lignende studier eller artikler til denne studien. Både ord på engelsk og norsk ble brukt.

Norsk	Engelsk
DOAK, multidose, fallrisiko, antikolinerge legemidler, antikolinerg belastning, antikolinerg score, interaksjoner, etterlevelse, DOAK + kostnader	DOAC/NOAC, multi-dose dispensing drugs, fall risk, anticholinergic drugs, anticholinergic burden, anticholinergic score, interactions, adherence, DOAC + costs

Alt av referanser ble håndtert i EndNote 20.

3 Resultater

3.1 Demografiske data

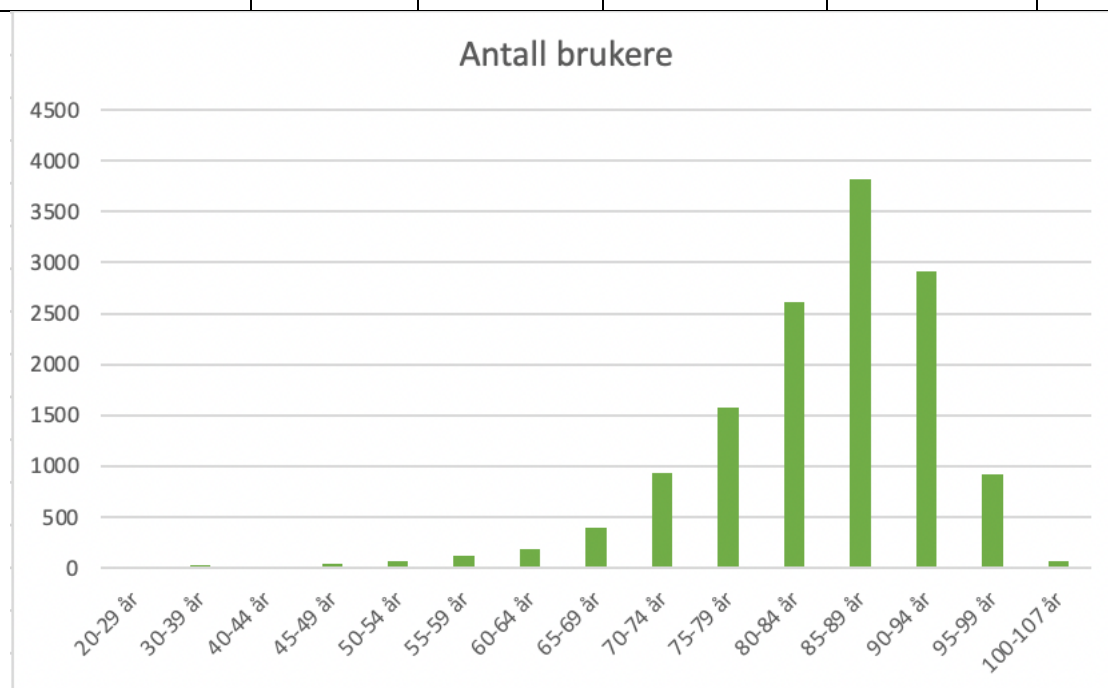
Som vist i figur 6 brukte 13 670 pasienter én av de fire legemidlene innunder DOAK; dabigatran, rivaroksaban, apiksaban og edoksaban. Dette utgjør 15,7% av opprinnelig populasjon, og kun disse ble brukt i videre analyser. Personkarakteristika for studiepopulasjonen er vist i tabell 5 under. Gjennomsnittlig antall legemidler var 11,2, med variasjoner mellom de ulike legemidlene fra 10,4 for brukere av edoksaban og til 11,7 for brukere av dabigatran. Apiksaban er det legemidlet som brukes av flest (68,1%), mens edoksaban brukes av færrest (0,4%). Gjennomsnittsalderen for pasienter som bruker DOAK er 84,0 år (95% KI 83,9-84,2). Flere kvinner bruker DOAK (60,7%) i utvalget enn menn, kvinner har høyere gjennomsnittsalder (85,6 år vs. 81,6 år), og de bruker flere legemidler (11,4 vs. 10,9). Andelen kvinner og menn som bruker DOAK av de som har multidose som tjeneste, er tilnærmet lik, med henholdsvis 15,5% og 15,9% pasienter med DOAK på sin legemiddelliste.

Figur 7 viser bruk av DOAK fordelt på aldersgrupper, mens den mer detaljerte figur 8 viser aldersfordeling på bruk av alle de fire legemidlene dabigatran, rivaroksaban, apiksaban og edoksaban. Aldersgruppene er hovedsakelig kategorisert etter femårs intervaller, utenom de to yngste gruppene, der kategoriene er fra 20-29 år og 30-39 år, og den eldste gruppen er fra 100-107 år. Den aldersgruppen der flest brukte DOAK var 85-89 år. Her skiller studiepopulasjonen seg fra befolkningen generelt, der den største brukergruppen av DOAK er 75-79 år. For fullstendig informasjon angående hvor mange pasienter det er innenfor hver aldersgruppe, se vedlegg 3 og 4.

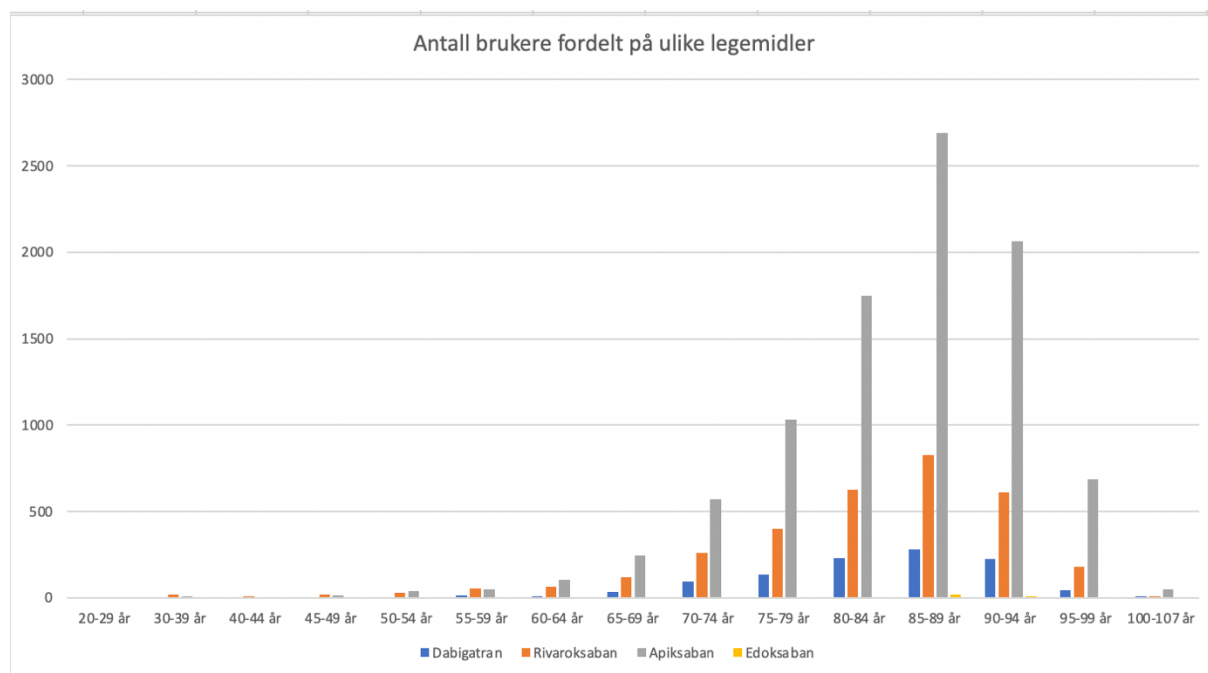
Tabell 5: personkarakteristika for studiepopulasjonen. Viser hvordan faktorer som alder, gjennomsnittlig antall legemidler, kjønn og kundetype fordeler seg på bruk av de ulike legemidlene dabigatran, rivaroksaban, apiksaban og edoksaban. (N=13 670)

	DOAK	Dabigatran	Rivaroksaban	Apiksaban	Edoksaban
Antall brukere (prosent)	13 670 (100%)	1 075 (7,9%)	3 235 (23,7%)	9 309 (68,1%)	51 (0,4%)
Gjennomsnitt antall legemidler	11,2 (1 – 37)	11,7 (2 – 37)	10,7 (1 – 35)	11,2 (1 – 37)	10,4 (1 – 23)

Gjennomsnittlig alder	84,0 (20 – 107)	83,3 (34 – 103)	82,4 (27 – 107)	84,7 (20 – 104)	84,4 (62 – 99)
Kjønn:					
Mann	5 374 (39,3%)	434 (8,1%)	1 352 (25,2%)	3 564 (66,3%)	24 (0,4%)
Kvinne	8 296 (60,7%)	641 (7,7%)	1 883 (22,7%)	5 745 (69,3%)	27 (0,3%)
Kundetype:					
Hjemmesykepleie	10 370 (75,9%)	937 (9,0%)	2 413 (23,3%)	6 975 (67,3%)	45 (0,4%)
Sykehjem	2 648 (19,4%)	84 (3,2%)	671 (25,3%)	1 889 (71,3%)	4 (0,2%)
Privat	652 (4,8%)	54 (8,3%)	151 (23,2%)	445 (68,3%)	2 (0,3%)



Figur 7: Visuell fremstilling av aldersfordeling på bruk av DOAK. Detaljert informasjon med hvor mange pasienter det var for hver aldersgruppe er vist i vedlegg 3 (N=13 670).



Figur 8: Visuell fremstilling av aldersfordeling på bruk av dabigatran, rivaroxaban, apiksaban og edoksaban. Detaljert informasjon med hvor mange pasienter det var for hver aldersgruppe er vist i vedlegg 4 (N=13 670).

I alt hadde 11 573 (84,7%) av pasientene fått foreskrevet DOAK på blåresept. Tabell 6 viser hvilke ICPC/ICD-koder disse var foreskrevet på. De hyppigst brukte kodene til forskrivning var ICPC K78 og ICD I48 – Atrieflimmer/flutter med 10 045 av pasientene (73,5%), fulgt av ICPC K93 og ICD I26 – Lungeemboli med 750 personer (5,5%). En andel på 15,3% av pasientene hadde ikke foreskrevet DOAK på blå resept, noe som tilsvarer 2 097 pasienter, hovedsakelig sykehjemspasienter.

Tabell 6: oversikt over hvilke refusjonskoder innen ICPC- og ICD-systemene som ble brukt ved foreskrivning av DOAK. 84,7% av pasientene i studiepopulasjonen fikk foreskrevet DOAK på blåresept. (N= 13 670)

Refusjonskode:	Antall (prosent)
ICPC/ICD -20 – Tromboseprofylakse ved kirurgi	235 (1,7%)
ICPC A89 – Blodkarimplantat-problemer	2 (0,01%)
ICPC K74 – Iskemisk hjertesykdom ved angina	1 (0,01%)
ICPC K75 – Akutt hjerteinfarkt	7 (0,05%)
ICPC K78 + ICD I48 – Atrieflimmer/flutter	10 045 (73,5%)
ICPC K93 + ICD I26– Lungeemboli	750 (5,5%)

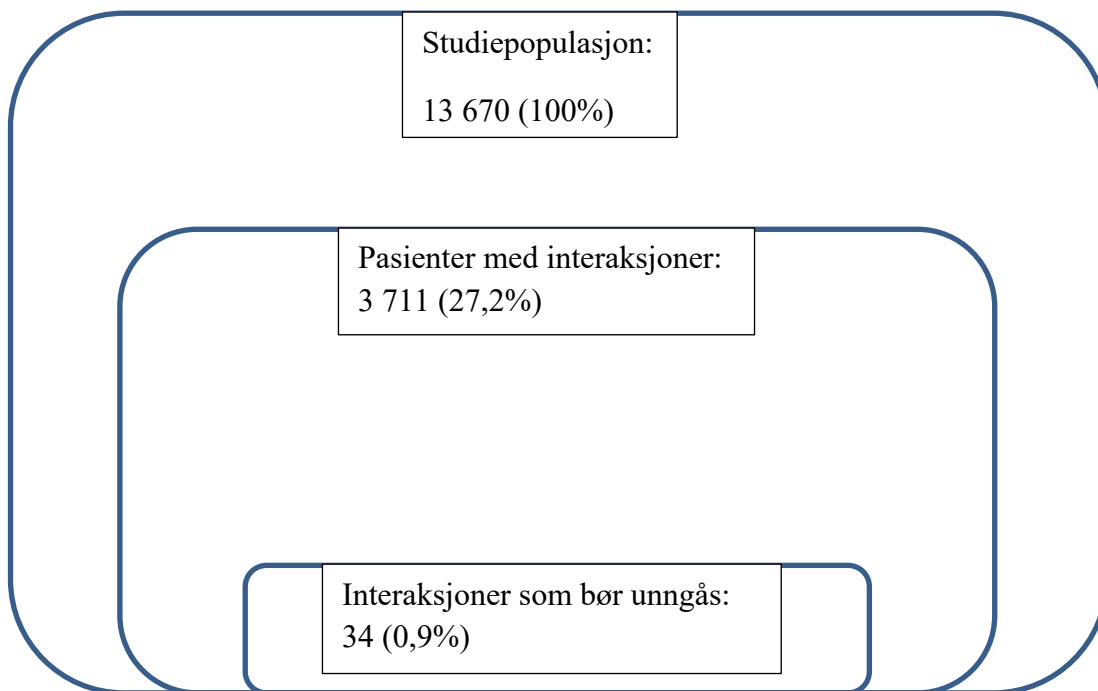
ICPC K94 – Dyp venetrombose	424 (3,1%)
ICD I80 – Flebitt og tromboflebitt	22 (0,2%)
ICD I82 – Annen emboli og trombose i vener	87 (0,6%)
Hvit resept	2 097 (15,3%)
Totalt:	13 670 (100%)

3.2 Interaksjoner

Av de 13 670 pasientene som bruker DOAK, har 3 711 (27,2%) minst ett legemiddel som interagerer med den DOAK de bruker. 34 (0,9%) av disse er interaksjoner er klassifisert som at de bør unngås ifølge litteraturen (12-15).

Figur 9 viser antall pasienter i utvalget med legemidler forskrevet som interagerer med den DOAK de bruker. De tre hyppigst interagerende legemidlene var escitalopram (980 personer, 7,2%), acetylsalisylsyre i lavdose (965 personer, 7,1%) og amiodaron (350 personer, 2,6%). Ved alle disse interaksjonene bør det tas forholdsregler, fordi kombinasjonene med DOAK kan øke blødningsrisikoen. De er dermed ikke klassifiserte som interaksjoner som direkte bør unngås.

Ved samtidig bruk av amiodaron og verapamil med dabigatran, er det anbefalt å redusere dosen av dabigatran til 150 mg daglig hvis indikasjonen er forebygging av venetromboser i forbindelse med kirurgi, og til 110 mg to ganger daglig ved samtidig bruk av verapamil hvis indikasjonen er atrieflimmer. Det er ikke nødvendig med dosereduksjon av dabigatran ved samtidig bruk av amiodaron ved atrieflimmer. Dabigatran doseres som oftest to ganger daglig. Av pasienter som brukte dabigatran i kombinasjon med verapamil brukte én pasient 75 mg, 12 pasienter 110 mg, og to pasienter 150 mg. For 11 av pasientene som brukte dabigatran sammen med amiodaron brukte åtte av dem 110 mg og tre av dem 150 mg.



Figur 9: Forekomst av interaksjoner med DOAK i studiepopulasjonen. 27,2% av pasientene hadde en eller annen form for interaksjon, og 0,9% av disse er alvorlige interaksjoner som bør unngås.

Tabell 7 viser de sju legemidlene som potensielt kunne gi alvorlige interaksjoner i kombinasjon med DOAK og som dermed bør unngås, og de sju mest hyppige legemidlene som kunne bidra til mindre alvorlige interaksjonene ved bruk sammen med DOAK, og der det holder at forholdsregler tas. For karbamazepin, fenytoin og fenobarbital er det kun samtidig bruk med dabigatran som regnes som en alvorlig interaksjon, og det er disse tallene som vises i tabell 7.

Tabell 7: Sju legemidler med alvorlige interaksjoner med DOAK fra studiepopulasjonen, og de sju mest brukte legemidlene som kunne bidra til interaksjoner av mindre alvorlighetsgrad. Det er ikke tatt høyde for at én pasient kan ha hatt flere interaksjoner med DOAK i sin legemiddelliste, men kun listet opp hva som har kommet opp som interaksjoner totalt sett. For å korte ned tabellen er kun de syv mest brukte legemidlene med mindre alvorlighetsgrad av interaksjon listet opp her. For fullstendig liste, se vedlegg 5.

Bør unngås:	Forholdsregler bør tas:
Warfarin (B01AA03) – 10 pasienter	Escitalopram (N06AB10) – 980 pasienter
Enoksaparin (B01AB05) – 8 pasienter	Acetylsalisylsyre (lavdose) (B01AC06) – 964 pasienter
Heparin (B01AB01) – 5 pasienter	Amiodaron (C01BD01) – 350 pasienter
Dalteparin (B01AB04) – 4 pasienter	Verapamil (C08DA01) – 297 pasienter

Karbamazepin (N03AF01) – 3 pasienter	Sertralin (N06AB06) – 258 pasienter
Fenytoin (N03AB02) – 2 pasienter	Venlafaksin (N06AX16) – 237 pasienter
Fenobarbital (N03AA02) – 2 pasienter	Klopidogrel (B01AC04) – 219 pasienter
	28 andre virkestoff fordelt på 845 pasienter
SUM: 34 interaksjoner	SUM: 4150 interaksjoner

Av de 34 pasientene med legemiddelkombinasjoner som bør unngås, hadde forskriver opplyst om dette kun i tre tilfeller. I et tilfelle hadde forskriver notert noe om overgang fra Marevan til Eliquis etter tre måneder, i et annet tilfelle var det informasjon om at Fragmin kun skulle tas når Eliquis ikke kunne brukes, og i det tredje tilfellet var det informasjon om at Klexane kun skulle tas når Eliquis ikke kunne brukes.

3.3 Legemidler med økt risiko for fall

Hele 13 216 (96,7%) pasienter bruker minst ett av legemidlene oppført på listen over FRIDs (34). Tabell 8 viser hvordan bruk av legemidlene på FRIDs-listen fordeler seg i studieutvalget, kategorisert etter ATC-nivå. Tabellen er utformet på denne måten med tanke på at pasienter kan bruke flere legemidler fra forskjellige ATC-grupper som inngår i listen. C07 - Betablokkere er den største gruppen med en andel på 68,4% av alle pasientene, mye grunnet bruk av metoprolol. Videre følger andre grupper relatert til ATC-gruppe C – Hjerte og kretsløp, henholdsvis C03 - Diuretika, med 49,3% av pasientene, og C09 - Midler med virkning på renin-angiotensinsystemet, med 43,0% av pasientene.

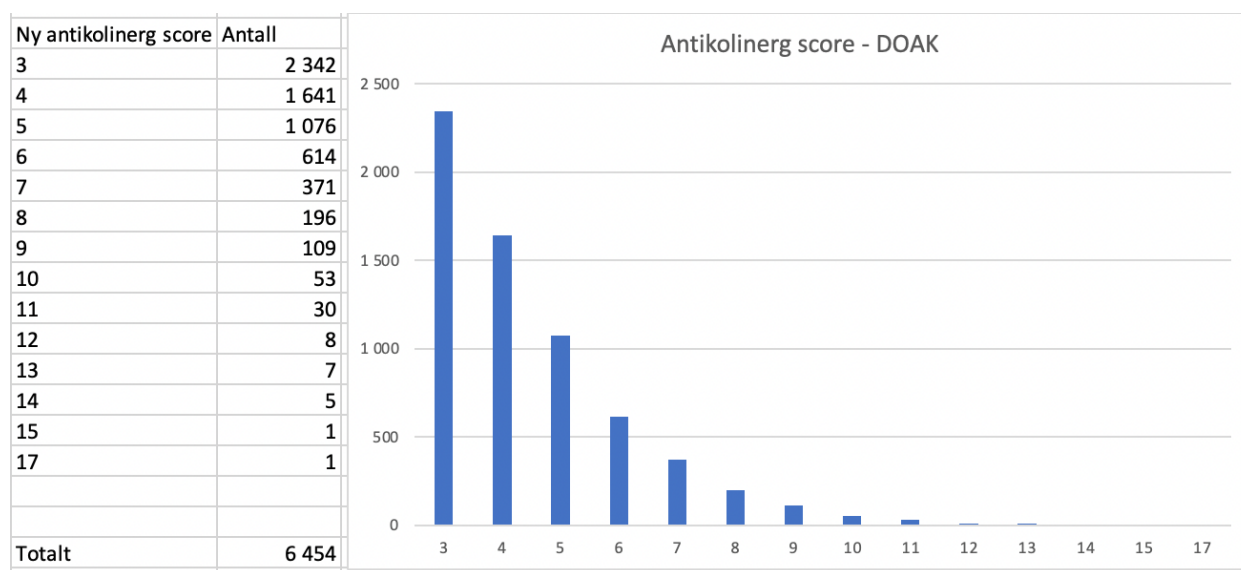
Tabell 8: Bruk av legemidler som øker risikoen for fall gitt etter Milos et al. (34) Antall brukere er vist for hver ATC-gruppe, med tilhørende prosentvis andel av studiepopulasjonen. (N= 13 670)

ATC-gruppe:	Antall brukere:
Øker fallrisiko	
N02A - Opioder	3 782 (27,7%)
N05A – Antipsykotika (utenom litium)	1 130 (8,3%)
N05B – Anxiolytika	2 998 (21,9%)
N05C – Hypnotika og sedativer	5 143 (37,6%)
N06A – Antidepressiver	3 199 (23,4%)

Kan gi eller forverre ortostatisme (blodtrykksfall)	
C01D – Kardilaterende midler ved hjertesykdommer	2 360 (17,3%)
C02 – Antihypertensiver	146 (1,1%)
C03 – Diuretika	6 735 (49,3%)
C07 – Betablokkere	9 347 (68,4%)
C08 – Kalsiumantagonister	2 568 (18,8%)
C09 – Midler med virkning på renin-angiotensinsystemet	5 874 (43,0%)
G04CA – Alfablokkere	918 (6,7%)
N04B – Dopaminerge midler	429 (3,1%)

3.4 Antikolinerg score

Av de 13 670 pasientene i studieutvalget, hadde 6 454 (47,2%) en antikolinerg score på 3 eller høyere. Den høyeste scoren var 17 (1 pasient), mens flesteparten av pasientene inkludert i denne delen av analysen, hadde en score på 3 (2 342 pasienter). Figur 10 fremstiller antikolinerg score hos pasientene med antikolinerg score på 3 eller høyere. Resultatene er justert etter at foreskriving av et legemiddel i ulike styrker, kun skal telles én gang per pasient. Metoprolol var det legemidlet flest brukte med antikolinerg score på 1 (7 432 pasienter), tramadol med antikolinerg score 2 (1 165 pasienter), og hydroksyzin med antikolinerg score 3 (214 pasienter).



Figur 10: Grafisk fremstilling av antikolinerg score hos pasientene med en score på 3 eller høyere. Dette gjelder for totalt 50,4% av alle pasientene i studiepopulasjonen. (N= 13 670)

Tabell 9 viser de fem mest frekvente legemidlene fordelt på antikolinerg score på 1, 2 og 3, med utgangspunkt fra listen i vedlegg 5.

Tabell 9: Fem mest brukte legemidler med antikolinerg score 1, 2 og 3 med utgangspunkt i CALS skala for å beregne antikolinerg belastning.

Score 1	Score 2	Score 3
Metoprolol – 7 432 pasienter	Tramadol – 1 165 pasienter	Hydroksyzin – 214 pasienter
Furosemid – 2 944 pasienter	Kvetiapin – 420 pasienter	Amitriptylin – 204 pasienter
Oksazepam – 2 185 pasienter	Ranitidin – 229 pasienter	Solifenacin – 162 pasienter
Digoxin – 1 266 pasienter	Olanzapin – 168 pasienter	Tolterodin – 94 pasienter
Prednisolon – 1 207 pasienter	Baklofen – 106 pasienter	Levomepromazin – 80 pasienter

3.4.1 Pasientkasuistikker

Under er det vist detaljert pasientinformasjon for to pasienter som har antikolinerg score på 8 og bruker DOAK. Den ene pasienten er en kvinne på 103 år med hjemmesykepleie, og den andre pasienten er en mann på 64 år boende på institusjon. Hjemmesykepleie og institusjon er to av de tre kundetyperne spesifisert i rådata, mens privat kunde er den tredje typen kunde. Følgende informasjon er oppgitt for de to pasientene: fullstendig legemiddelliste, hvilke legemidler som er med på å gi antikolinerg belastning, og gjeldende interaksjoner i pasientenes legemiddelliste. Opplysningene er samlet i tabell 10 og 11. Tabell 10 viser pasientinformasjon fra en 103 år gammel kvinne som mottar hjemmesykepleie. Hun bruker apiksaban (Eliquis), 11 andre legemidler og ett kosttilskudd i sin multidoserull. Hun har en antikolinerg score på 8, og det er fire interaksjoner i hennes legemiddelliste, hvorav ingen av disse innebærer interaksjoner med apiksaban. Tabell 11 viser pasientinformasjon fra en 64 år gammel mann boende på institusjon. Han bruker rivaroksaban (Xarelto) og syv andre legemidler i sin multidoserull. Han har en antikolinerg score på 8, og det er fire interaksjoner i hans legemiddelliste, der to interagerer med rivaroksaban.

Tabell 10: Pasient-ID 67 439 er en kvinne på 103 år som mottar hjemmesykepleie.

Pasient-ID 67 439 – kvinne 103 år, hjemmesykepleie		
Legemiddelliste:	ATC	Antikolinerg score
Pantoprazol tab 40 mg	A02BC02	

Eliquis tab 2,5 mg	B01AF02	
Nitroglycerin subl.tab 0,5 mg	C01DA02	
Metoprolol tab 25 mg	C07AB02	1
Amlodipin tab 10 mg	C08CA01	
Detrusitol kaps 4 mg	G04BD07	3
Hiprex tab 1 g	J01XX05	
Tramadol kaps 50 mg	N02AX02	2
Panodil tab 1 g	N02BE01	
Sobril tab 10 mg	N05BA04	1
Zopiclone tab 5 mg	N05CF01	
Cetirizin tab 10 mg	R06AE07	1
Nycoplus Multivitamin tab*	--- *kosttilskudd	
Sum antikolinerg belastning:		8
Interaksjoner:		
Zopiclone - Tramadol	Sedasjon og respirasjonsdepresjon	
Nitroglycerin - Detrusitol	Mindre effekt av nitroglycerin grunnet antikolinerg effekt fra detrusitol som gir munntørret	
Tramadol - Sobril	Sedasjon og respirasjonsdepresjon	
Zopiclone - Sobril	Sedasjon og respirasjonsdepresjon	

Tabell 11: Pasient-ID 82 127 er en mann på 64 år som bor på sykehjem.

Pasient-ID 82 127 – mann 64 år, sykehjem		
Legemiddelliste:	ATC	Antikolinerg score
Toilax tab 5 mg	A06AB02	1
Xarelto tab 20 mg	B01AF01	
Metoprolol tab 50 mg	C07AB02	1
Enalapril tab 10 mg	C09AA02	
Baklofen tab 10 mg	M03BX01	2
Vival tab 2 mg	N05BA01	1
Seroxat tab 20 mg	N06AB05	2
Venlafaxin kaps 150 mg	N06AX16	1

SUM antikolinerg belastning:		8
Interaksjoner:		
Metoprolol - Seroxat	Økt konsentrasjon med 6 ganger av metoprolol, grunnet hemming av CYP2D6 fra paroksetin	
Xarelto - Seroxat	Økt blødningsrisiko	
Venlafaksin - Seroxat	Økt konsentrasjon av venlafaksin, grunnet hemming av CYP2D6 fra paroksetin	
Xarelto - Venlafaksin	Økt blødningsrisiko	

4 Diskusjon

Denne studien hadde som hensikt å få en bedre innsikt i forskrivning av DOAK til multidosepasienter som bor i sykehjem eller på institusjoner, samt hjemmeboende. I tillegg skulle uhensiktsmessige legemiddelkombinasjoner relatert til DOAK studeres. Dette gjaldt både direkte interaksjoner, og legemidler som kan øke risikoen for fall og legemidler med kjent antikolinerg belastning.

Resultatene viser at i underkant av en femtedel av studiepopulasjonen bruker DOAK, og flesteparten av disse får foreskrevet DOAK på blåresept. 13 216 personer (96,7%) brukte DOAK i kombinasjon med minst ett legemiddel som øker risikoen for fall, og omtrent halvparten av utvalget hadde en antikolinerg score på over 3.

Resultatene i denne studien kan bidra til å begrense foreskrivning av legemidler som er uheldige å kombinere med DOAK, særlig med tanke på å si noe om hvilke legemidler som øker fallrisiko. Resultatene har også avdekket at flere av de aller eldste pasientene bruker DOAK, og det er viktig å stille spørsmål ved nytte-risiko forholdet med bruk av denne typen legemidler hos eldre. Data fra studien baserer seg riktignok på individuelle tilfeller. Det kan likevel stilles spørsmål om hvor god nytte en pasient på for eksempel 104 år har av å bruke DOAK, versus risikoen for å i verste fall risikere dødsfall som følge av indre blødninger ved et fall.

4.1 Resultatdiskusjon

4.1.1 Demografiske data

Apiksaban ble brukt av flest pasienter (68,1%) i studiepopulasjonen, noe som gjenspeiler bruk i den norske befolkning fra 2018 hvor 60,0% av alle DOAK-pasienter brukte apiksaban (tilsvarer 69 340 personer). Apiksaban har siden 2016 vært den mest brukte DOAK i Norge (59).

I utvalget av pasienter til denne studien var det overvekt av kvinner blant DOAK-brukere (60,7%). Ifølge tall fra Folkehelseinstituttet for 2020 var det derimot flere menn enn kvinner som fikk diagnoser med indikasjoner for bruk av DOAK; inkluder både hjerneslag (54%) og atrieflimmer (58%) (62). Begge disse tallene var lavere i 2020 sammenlignet med tallene fra 2019 (62).

4.1.2 Indikasjon i henhold til ICPC/ICD

84,7% av pasientene i studiepopulasjonen fikk foreskrevet DOAK på blåresept, og ut fra dette er det mulig å stadfeste hvilken indikasjon DOAK var foreskrevet for. To forskjellige kodesystemer brukes ved forskrivning av blåresept, avhengig av om forskriver tilhører kommunehelsetjenesten som bruker kodesystemet ICPC, eller spesialisthelsetjenesten som bruker kodesystemet ICD. Indikasjonene går på tvers av kodesystemene, altså at samme navn på indikasjon kan ha to forskjellige koder. I våre data har 86,8% av alle som har fått DOAK på blåresept atrieflimmer/flutter som indikasjon når alle data fra de to systemene kombineres (ICPC K78 og ICD I48). Dette stemmer godt overens med at dette er listet opp som første indikasjon som er listet opp for alle fire DOAK i deres respektive SPC-er. Deretter følger lungeemboli (ICPC K93 og ICD I26) med 6,5%, og er, sammen med tromboseprofylakse ved kirurgi og dyp venetrombose, de andre indikasjonene som har en andel over 1,0% av alle pasientene (henholdsvis 2,0% og 3,7%).

For 2 097 (15,3%) av pasientene var ikke DOAK foreskrevet på blå resept, og det var derfor ikke mulig å vite indikasjon for forskrivningen ut fra dataene. Dette er hovedsakelig pasienter boende på sykehjem hvor legemidlene ikke refunderes over blåreseptordningen. Det er også vanskeligheter å kunne finne ut om DOAK er foretrukket legemiddel fremfor warfarin etter retningslinjer for antitrombotisk behandling, med tanke på at vi ikke ut fra tilgjengelig data har startpunkt for behandling. I våre data opplyses det kun om når legemidlene ble inkludert i multidoser. Endringer i legemiddellisten før datamaterialet ble innhentet er heller ikke tilgjengelig, og således er våre data kun et øyeblikksbilde. Det dataene imidlertid kan fortelle oss er at DOAK brukes i større grad enn warfarin, der 13 670 pasienter brukte DOAK, mens 4 270 pasienter brukte warfarin.

4.1.3 Interaksjoner

3 711 av pasientene (27,2%) hadde minst ett legemiddel som interagerer med DOAK, og av disse var nesten alle (99,1%) klassifisert som interaksjoner der forholdsregler bør tas. Alle fire DOAK har noenlunde samme interaksjonsprofil, mens dabigatran skiller seg ut og har noen interaksjoner regnet som mer kritiske enn de andre (12-15). Kun 34 av det totale antallet interaksjoner (0,9%) var alvorlige og ble klassifisert under bør unngås. Syv av disse interaksjonene var interaksjoner mellom dabigatran og karbamazepin (3 pasienter), dabigatran

og fenytoin (2 pasienter) og dabigatran og fenobarbital (2 pasienter). Dette er legemidler som også interagerer med de andre DOAK-ene, og der forholdsregler bør tas.

Totalt ble det funnet alvorlige interaksjoner mellom syv ulike legemidler og DOAK. Dette gjelder de tre interaksjonene nevnt i forrige avsnitt, i tillegg til fire andre interaksjoner mellom DOAK og legemidler i ATC-gruppe B01A; warfarin (10 pasienter), enoksaparin (8 pasienter), heparin (5 pasienter) og dalteparin (4 pasienter).

Utover at forskriver i kun tre tilfeller hadde kommentert angående interaksjoner som burde unngås, er det ingen kommentarer vedrørende de resterende interaksjonene i materialet. Interaksjonene som ble kommentert gjaldt; overgang fra warfarin til apiksaban etter tre måneder for én pasient, og for to andre pasienter var det spesifisert at lavmolekylære hepariner (her enoksaparin og dalteparin) kun skulle brukes når det ikke var mulig for pasientene å ta sin dose apiksaban. Årsaken til disse anbefalingene kan muligens ha vært svelgeproblemer. En annen indikasjon for bruk av DOAK ifølge SPC-en er at *«ufraksjonert heparin kan brukes i lave doser for å holde venøse eller arterielle kateetere åpne, eller i forbindelse med kateterablasjon for atrieflimmer»* (12-15). Det blir spekulasjoner om det er denne indikasjonen som er årsaken til at begge legemidlene er forskrevet samtidig, om det skal være en overgangsperiode med bruk av legemidlene som nevnt hos to av pasientene beskrevet tidligere i dette avsnittet, eller om det er gjort en feil i forskrivningen. Enda en forklaring kan være at forskriver har vurdert samtidig forskrivning av de to interagerende legemidlene som nødvendig uten bedre alternativer, og dermed starte en tilhørende, passende overvåking av disse pasientene. Dette kan begrunnes med at alt av resepter innenfor multidosesystemet screenes for legemiddelinteraksjoner (63).

Av de syv legemidlene som var mest brukt, og som hadde en interaksjon av mindre alvorlighetsgrad med DOAK, var fem av dem med på å gi økt blødningsrisiko. Dette gjelder escitalopram (980 pasienter), acetylsalisylsyre (lavdose) (964 pasienter), sertralin (258 pasienter), venlafaksin (237 pasienter) og klopidoogrel (219 pasienter). For amiodaron (350 pasienter) og verapamil (297 pasienter) gir interaksjonen økt konsentrasjon av DOAK, noe som øker blødningsrisiko, men skiller seg fra de andre interaksjonene ved at amiodaron og verapamil er inhibitorer av P-glykoprotein, en transporter for effluks der DOAK er substrat (63). Problemet med økt blødningsrisiko er særlig alvorlig for eldre grunnet aldersrelaterte forandringer. Selv om økt alder øker risikoen for atrieflimmer og blodpropp, kan også økt

alder forhøye risikoen for blødningsforstyrrelser. Dette med tanke på faktorer som endring i nyrefunksjon, modifikasjon i immunregulering og ulike sykdomsprosesser (63).

Det at det er allment lett tilgjengelig å innhente informasjon om legemiddelinteraksjoner, kan forklare at risikoen for alvorlige legemiddelinteraksjoner går ned. Nytt av interaksjonsdatabasenes tilgjengelighet har virkelig vist seg ved integrert varslingsystem for både forskriver og i apotek (64). Dette kan sees i vår studie der kun 34 av 13 670 pasienter hadde en alvorlig interaksjon med den DOAK de brukte. Det er imidlertid ikke gjort analyser på andre legemiddelinteraksjoner blant studiepopulasjonen, da DOAK var hovedfokus. Dette gjør det vanskelig å direkte sammenligne våre funn med tidligere studier, da tidligere studier har sett på den totale andelen interaksjoner. Andelen legemiddelinteraksjoner hos eldre pasienter varierer også mye fra studie til studie (65 - 67). Det er heller ikke alt av interaksjoner som dekkes av interaksjonsdatabasene, og ulike databaser kan gi forskjellige treff. Med tanke på dette er det viktig å understreke viktigheten av individuell vurdering av hver pasient fra forskriver. En faktor som kan spille inn på at antallet interaksjoner med DOAK er såpass lavt i populasjonsutvalget i denne studien er at majoriteten av pasientene inkludert i utvalget er boende på sykehjem eller har hjemmesykepleie. Oppfølgingen av helsepersonell kan gjøre det lettere å følge med på mulige interaksjoner og bivirkninger.

Tabell 10 og 11 viser to pasientkasuistikker som har en antikolinerg score på 8, samt interaksjoner i deres legemiddelliste. Verdt å merke seg er at begge hadde fire legemiddelinteraksjoner, og for pasienten i tabell 11 gjaldt interaksjonene DOAK: rivaroksaban og paroksetin, og rivaroksaban og venlafaksin. Begge disse er interaksjoner hvor forholdsregler bør tas, fordi samtidig bruk kan være med på å øke risikoen for blødning. Med tanke på resultatene fra 3.2 Interaksjoner, gir denne utvelgelsen av pasienteksempler et godt bilde på at de aller færreste pasientene hadde alvorlige interaksjoner med DOAK, og at venlafaksin var en av de fem mest brukte legemidlene som interagerer med DOAK i en sånn grad at det er nødvendig med at forholdsregler tas. Vi vet ikke om slike forholdsregler er kommunisert til pasienten. Selv om det ikke foreligger alvorlige interaksjoner i en pasients legemiddelliste, er det alltid viktig å vurdere den totale risikoen for at interaksjoner kan oppstå. Særlig viktig er det for utvalget i denne studien, da mange legemidler kan gi netto økt risiko for blødning når de kombineres. Denne typen blødningsrisiko kan være vanskelig å vurdere, også med tanke på nytte-risiko-forhold for pasient.

4.1.4 Legemidler med økt risiko for fall

Det kan være viktig å særskilt følge med på pasienter som bruker DOAK og samtidig får legemidler som øker fallrisikoen, fordi fall hos DOAK-brukere kan gi mer alvorlige blødninger. En studie gjennomført av Ghenbot et al. viste at av 28 personer som opplevde hjerneblødning ved bruk av DOAK, var fall årsaken til 89,3% av disse (68). I vår studie brukte 13 216 (96,7%) av alle pasientene i studieutvalget minst ett legemiddel som enten direkte øker fallrisiko, eller kan gi eller forverre ortostatisme (34). Dette er en svært høy andel, og risikoen for et høyt antall hjerneblødninger vil også være til stede i dette studieutvalget, spesielt sett i sammenheng med at en stor andel av pasientene også bruker antikolinerge legemidler, da antikolinerge legemidler blant annet kan ha forvirring og svimmelhet som bivirkninger.

Listen utarbeidet av Milos et al. sier imidlertid ikke noe om i hvor stor grad bruk av disse legemidlene øker fallrisiko. Vi har ikke undersøkt den faktiske graden av fall i denne studien, men en tidligere studie blant 369 pasienter fant at 29% av pasientene som brukte en eller flere FRIDs opplevde minst ett fall under den tremåneders perioden studien pågikk (34). Studien hadde en studiepopulasjon med litt høyere gjennomsnittsalder enn i vår studie (87,4 år vs. 84,0 år), mens forskrivningsgraden var betydelig lavere for FRIDs (87% vs. 96,7%). Dette gjør at vi kan anta en minst like høy frekvens av fall i vårt utvalg, nettopp med tanke på at forskjellen i alder ikke er nevneverdig stor, og at forskrivningsgraden av FRIDs nesten var 10% høyere. En begrensning ved vår studie er at frekvensen av fall er ukjent. Hvis personinformasjon i form av personnumre hadde vært tilgjengelig i våre data, kunne det teoretisk vært mulig å innhente informasjon om fall og fallrelaterte skader fra andre helseregistre. Det vil også kunne være variasjoner med sammenligning av denne listen etter hva som er retningslinjer for behandling i ulike land, og hvilke legemidler som har markedsføringstillatelse.

I denne studien har vi valgt å bruke listen til Milos et al. (34), da denne kategoriserer legemidler på ATC-nivå, noe som gjorde det enklere å systematisk screene legemiddellistene for FRIDs. Det finnes imidlertid flere andre lignende lister, blant annet den nylige norske oversettelsen av Screening Tool of Older Persons Prescriptions in older adults with high fall risk (STOPPFall) (69), til støtte for forskrivere og annet helsepersonell for å forebygge fall hos eldre. Her listes det opp flere legemiddelgrupper og det sies noe om hvordan de er med på å øke fallrisiko. De fleste av legemidlene inkludert i STOPPFall kan gjenfinnes i listen til

Milos et al. (34), og disse to listene er derfor sammenlignbare. Milos et al. sin liste er valgt i denne studien siden den kategoriserer legemidler på ATC-nivå, noe STOPPFall ikke gjør, da sistnevnte kun nevner legemiddelgrupper. For å få så nøyaktige resultater som mulig og forhindre det å eventuelt utelate legemidler innen noen grupper, vurderes det at listen til Milos et al. er å foretrekke.

Det har kommet frem at forskrivere har hatt lite kjennskap til denne typen hjelpemiddel, sammen med andre lignende forskrivningsverktøy (START/STOPP), og formidling av at slike verktøy eksisterer har vist seg viktig i studier (70). Ved å benytte STOPPFall kan forskrivere i legemiddelgjennomganger seponere eller redusere bruk av legemidler som øker risikoen for fall, hvis dette anses som uhensiktsmessig å bruke for DOAK-pasienter, siden risikoen for hjerneblødning ved fall er tilstede. Det har også blitt vist i en studie at pasienter har hatt lite kunnskap om at det kan være en sammenheng mellom bruk av enkelte legemidler og det å falle (71). Kombinasjonen av lite kunnskap om FRIDs hos pasienter, og tilsvarende lite kunnskap og informasjon om FRIDs fra forskrivere, belyser viktigheten av å synliggjøre bruk av STOPPFall.

4.1.5 Antikolinerg score

Basert på CALS skala for å beregne antikolinerg belastning, hadde 6 454 (47,2%%) pasienter i vårt datamateriale en antikolinerg score på 3 eller høyere. Dette er en mer omfattende skala enn lignende ACB og ADS, men er brukt i vår studie fordi det er en nyere skala. Bruk av ACB og ADS gir en lavere score for antikolinerg belastning, men vi valgte å bruke CALS fordi den er mer oppdatert på nyere legemidler (44). En britisk studie fant at 64,3% av et studieutvalg på 7 762 pasienter hadde noen form for antikolinerg belastning (72). Dette er inkludert all form for antikolinerg belastning, mens scorer under 3 er fjernet fra vår studie. Inkludering av scorer på 1 og 2 i vår studie gjør at så mange som 88,1% av utvalget har en form for antikolinerg belastning. Selv om andelen er høyere i vår studie, er de ikke direkte sammenlignbare med studien gjennomført av Grossi et al., da det der er brukt ACB som skala for å beregne antikolinerg belastning (72). Dette er som tidligere nevnt en skala som inneholder færre legemidler enn CALS (44). I tabell 10 og 11 illustreres to pasienter som brukte DOAK med antikolinerg score på 8. De to er et illustrativt utvalg blant pasientene med den samme antikolinerge belastningen.

Det er gjort flere studier tidligere som viser at en høy antikolinerg score øker risikoen for fall (73 – 75). Selv om noen av studiene viser at det kan være en sammenheng mellom bruk av antikolinerge legemidler og fall, finnes det også de som sier forbindelsen mellom antikolinerge legemidler og fall kan ha å gjøre med behandlingsvarighet, eller ikke-antikolinerge effekter som sedasjon eller ortostatisme (76). Majoriteten av studiene sier derimot at tap av funksjonsevne og fall, sammen med bruk av antikolinerge legemidler har en sammenheng, men at årsaken til fall også kan skyldes andre egenskaper ved legemidler (77). Selv om ingen av disse studiene beskrev kombinasjonen DOAK og antikolinerge legemidler, er det mulighet å sette dette i sammenheng med avsnitt 4.1.3 om legemidler som øker risikoen for fall. Eldre er mer sensitive for antikolinerge legemidler grunnet fysiologiske forandringer som skjer under aldringsprosessen (78). Gjennomsnittsalderen i studiepopulasjonen er 84,0 år, noe som tilsier at flesteparten av disse vil være mer påvirket av bruk med antikolinerge legemidler. Hva kan gjøres for å redusere den antikolinerge belastningen blant eldre? I mange av tilfellene finnes det alternativer der man kan bytte fra legemidler med høy antikolinerg aktivitet, til legemidler med lavere eller ingen antikolinerg aktivitet. En amerikansk artikkel har brukt informasjon om «high-risk medications in the elderly» (HRM) til å utarbeide alternative legemidler der dette er mulig med tanke på bruksområde (79). Dette gjelder både antikolinerge legemidler, og også et eget kapittel om tema i 4.1.3 – Legemidler med økt risiko for fall. Kunne denne listen, sammen med STOPPFall, bidra til å forhindre forskrivning av denne typen legemidler? Det finnes flere måter å søke opp for forskrivere og annet helsepersonell, i tillegg til den allmenne befolkningen, om interaksjoner med legemidlene de bruker. Det er derimot mer arbeid som må gjøres for å finne ut om en pasient har en høy antikolinerg score, og om dette kan ha innvirkninger på pasientens helse med tanke på annen samtidig legemiddelbruk.

4.2 Generell diskusjon

4.2.1 Overgang fra warfarin til DOAK og legemiddeløkonomi

Som vist i innledningen av denne studien har DOAK tatt over for warfarin som antikoagulasjonsbehandling i Norge. Har det at flere eldre nå får antikoagulasjonsbehandling gitt en helsegevinst? En studie sammenlignet fordeler, ulemper og kostnader ved bruk av DOAK opp mot warfarin (80). Warfarin viste her ingen fordeler sammenlignet med DOAK i studien (dabigatran, rivaroksaban og apiksaban), bruk av warfarin innebar noe mindre risiko

enn rivaroksaban, og warfarin var klart bedre enn alle andre DOAK når det kom til kostnad. Endepunktene satt som fordeler i denne studien (80) var risiko for hjerneslag og risiko for død, mens ulempene/risikoene var risiko for hjerneblødning, gastrointestinal blødning, mindre blødning og hjerteinfarkt. Selv om warfarin kun koster 4,3% av hva apiksaban gjør, ble ikke en faktor som kostnad vektet mer enn til 40 av maksimalt 100 i denne studien, og ble dermed vurdert som en mindre viktig faktor enn det fordelene i reduksjon for risiko av hjerneslag og død var (80). Når alle faktorer ble lagt sammen med et scoringssystem, viste dette at apiksaban kom best ut samlet sett, mens det var jevnere mellom de andre legemidlene inkludert, dabigatran, warfarin og rivaroksaban, nevnt i rekkefølge fra best til dårligst.

Har denne overgangen fra warfarin til DOAK vært verdt de økte legemiddelkostnadene for samfunnet? En studie sammenlignet alle fire DOAK opp mot bruk av warfarin der det var vist at alle pasientene inkludert var innenfor terapeutisk område med tanke på målinger av INR (81). Grunnen til at dette ble brukt som mål for warfarin, var for å se hvor kostnadseffektiv behandlingen var hvis legemidlet blir brukt korrekt etter forskrivning. Studien konkluderte med at warfarin var mest kostnadseffektiv sammenlignet med DOAK, og med en sannsynlighet på 67% å være den mest kostnadseffektive behandlingen tatt i betraktning bruk av kvalitetsjusterte leveår og villighet til å betale (QALY WTP) grenseverdi på 100 000 dollar (USD). Dette er en mye brukt grenseverdi i amerikanske legemiddeløkonomiske analyser (82). Av DOAK var edoksaban nærmest kostnadseffektivitet mot warfarin, men likevel med en økning på 127 520 USD/QALY. Tall fra Reseptregisteret for 2020 viser at DOAK ble brukt 4,8 ganger mer enn warfarin dette året, mens kostnadene var hele 35,3 ganger høyere (59). Dette tilsvarer en omsetning på 31,1 millioner kroner for 30 050 pasienter med warfarin, og en omsetning på 1,1 milliarder kroner for 144 396 pasienter med DOAK (59).

Et problem er at etterlevelsen med warfarinbehandling er lav, og studien fra Hospodar et al. (81) tar utgangspunkt i at alle personene er suksessfullt behandlet med warfarin. En annen studie gjennomført i Sør-Korea bekreftet dette funnet (83). Her var etterlevelsen av warfarinbehandling lavere, og dermed var alle DOAK bortsett fra dabigatran, mer kostnadseffektive enn warfarin. Det er allerede nevnt risikoer med underbehandling med warfarin tidligere i denne studien, herunder økt risiko for trombotiske hendelser. Ut fra disse studiene kan det sies at om pasienten viser god etterlevelse av warfarinbehandling, er ikke bytte til DOAK nødvendig, i vurderingen spiller faktorene kostnadseffektivitet, interaksjoner med andre legemidler og bivirkninger også inn.

Var ting bedre før DOAK kom på markedet som antikoagulasjonsbehandling?

Antikoagulasjonsbehandlingens historie, nevnt i innledningen av denne studien, beskriver hvordan DOAK har erstattet warfarin innen antikoagulasjon. Dette begrunnes med færre legemiddelinteraksjoner, mindre bivirkninger og at warfarin har et smalt terapeutisk vindu, som leder til at det derfor er mer utfordrende for pasienten å bruke, og at de oftere måtte til legekontoret for å måle INR. I tillegg ble INR påvirket av kosthold og alkoholinntak, og det er lett å tenke seg at dette påførte pasientene en belastning å følge opp.

DOAK kan likevel ikke brukes av alle, mye fordi det er manglende data på enkelte pasientgrupper. Dette er pasientgrupper som sjelden inkluderes i kliniske studier, på grunn av at de er i risikogrupper. Personer med svekket nyrefunksjon, fedme, tromboser assosiert med kreft, og særlig viktig med tanke på denne studien, eldre pasienter over 80 år, har i svært liten grad vært inkludert i kliniske studier på DOAK. DOAK har lavere forekomst av bivirkninger sammenlignet med warfarin, mens dabigatran og rivaroksaban derimot har vist å ha en høyere grad av gastrointestinale bivirkninger enn warfarin (79). Mangelen på monitorering og oppfølging fra helsepersonell ved bruk av DOAK er nevnt nærmere i avsnitt 1.8 Etterlevelse av legemiddelbehandling, og disse faktorene kan bidra til at behandlingen med DOAK ikke blir optimal (11, 56). Siden det enn så lenge ikke er noen metoder for å måle serumkonsentrasjoner på en god måte som måling av INR gjøres for warfarin, er det vanskelig å fange opp lav etterlevelse hos pasienter ved hjelp av laboratorieverdier.

4.2.2 Utvikling av multidose

Multidose er et verktøy for å hjelpe personer med å huske å ta medisinene sine, og dermed øke etterlevelsen av legemiddelbehandling. Av studiepopulasjonen brukte nesten alle minst én FRID, og nærmere halvparten hadde en antikolinerg score over tre. Tidligere studier har vist at det kan være en tendens til at multidosepasienter har flere potensielt uhensiktsmessige legemidler på sin legemiddelliste enn allmennheten (84, 85). Samtidig er det klart at konseptet multidose for å øke etterlevelsen av legemiddelbehandling er viktig. Det er også viktig å formidle at multidose ikke er gratis, og at sykehjem og/eller hjemmetjenesten betaler en pakkeavgift for tjenesten. Deler av denne summen kan refunderes per pasient per år, men det kan også være et spørsmål om kommuner med dårlig økonomi dermed utelukker denne tjenesten som et innsparingstiltak (86). Et forslag til forbedring av tjenesten multidose med tanke på pasientsikkerhet, kan være å ha et samlet system for forskrivning av vanlige resepter

og resepter som er tilhørende multidose (87). Dette er nevnt i 1.7.2 Nasjonale råd om multidose, der det nevnes å legge inn et legemiddel til multidose ved bruk av ordinasjonskort fra forskriver sin side. Et samlet system for disse måtene å forskrive legemidler på, kan dermed føre til at problemer som dobbeltforskrivning kan unngås. Det er også tiltak forskrivere kan gjøre for å bedre pasientsikkerheten for disse pasientene. Herunder er bruk av forskrivningsverktøyet STOPPFall viktig. Mulighetene for et forskrivningsverktøy for antikolinerge legemidler er ikke til stede per dags dato, men det er likevel artikler som nevner alternativer til legemidler med antikolinerge effekter (79). Forskrivere kan også i samarbeid med annet helsepersonell gjennomgå legemiddellistene til pasienter med multidose, nettopp med tanke på seponering eller å finne alternativer til potensielt uhensiktsmessige legemidler (87).

4.2.3 Styrker og svakheter ved studien

En stor styrke ved denne studien er at den inneholder informasjon om legemiddelbruk hos rundt 90% av alle personene som brukte multidose i Norge i 2018. Det er også noe begrenset med studier på DOAK siden de ikke har vært på markedet i så mange år, dermed enda færre studier på DOAK blant eldre. Utvalget i studien er hovedsakelig eldre boende på sykehjem eller som har hjemmesykepleie, og data fra denne typen pasienter er nyttige da kliniske studier ofte ikke inkluderer eldre personer.

I denne studien har jeg valgt å studere legemiddelinteraksjoner, fall og bruk av antikolinerge legemidler som to parametere på uhensiktsmessig forskrivning. Bruk av antikolinerge legemidler kan være med på å øke risikoen for å falle (73 – 75). I datamaterialet min studie baserer seg på, er det ikke mulighet til å innhente informasjon om frekvens av fall blant studiepopulasjonen. Om denne typen informasjon hadde vært tilgjengelig, hadde dette muliggjort det å studere om bruk av antikolinerge legemidler blant studiepopulasjonen bidro, eller ikke bidro, til økt sannsynlighet for fall. Dette hadde også muliggjort det å sammenligne tall fra nasjonale register innenfor denne kategorien, herunder Bivirkningsregisteret, Dødsårsaksregisteret og Nasjonalt Hoftebruddregister.

I tillegg til å ikke nevne noe om frekvens av fall blant studiepopulasjonen, er heller ikke bivirkninger en del av datamaterialet. Dette kunne vært, som fall kan være et resultat av, bivirkninger av antikolinerge legemidler. Hvis jeg hadde hatt tilgang til informasjon om

pasientene opplever bivirkninger av legemiddelbehandling, kunne dette muliggjort en undersøkelse av bivirkningsfrekvensen av DOAK i en studiepopulasjon som hovedsakelig består av eldre personer. Dette ville vært et viktig supplement, nettopp fordi eldre personer sjelden er inkludert i kliniske studier, og derfor er kunnskap om effekt og bivirkninger dokumentert i mindre grad for denne aldersgruppen. Med tanke på personvern, er det som nevnt i 2.2 Etikk, ikke mulig å innhente informasjon om pasientenes bosted. Bosted er en faktor som kunne vært interessant å undersøke, for å se om forskrivningsmønstrene endres avhengig av hvor i landet forskriver/pasient befinner seg. En rekke andre studier fra Norge har vist at det er geografiske forskjeller og ulike forskrivningstradisjoner for en rekke sykdommer, for eksempel forskrivning av klopazin, forskrivning av sekundær profylakse etter hjerteinfarkt og forskrivning av antibiotika (88 – 90).

4.3 Metodediskusjon

4.3.1 Valg av metode

Jeg valgte å bruke et kvantitativt studiedesign i denne studien for å undersøke antall og andel brukere av legemidler. Statistiske analyser ble gjennomført med dataprogramvaren Stata 17.0. En fordel med å bruke en programvare som denne, er at statistiske analyser kan gjennomføres ved hjelp av koding, sånn at resultater blir mer presise enn om man skulle gått gjennom datamateriale manuelt. Databearbeiding blir også mindre tidkrevende, da analyser kjøres fortløpende. En annen fordel med å bruke data direkte fra datamaterialet som var tilgjengelig, er at informasjon allerede var anonymisert, og derfor var det ikke nødvendig å innhente samtykke fra pasientene. Informasjonen om hver pasient var et anonymisert tre-, fire-, fem- eller sekssifret løpenummer, handelsnavn på legemiddel som ble brukt, styrke på legemiddel, varenummer på legemiddel, ATC-kode for virkestoffet til legemidlet, når på døgnet legemidlet skal doseres, eventuelt anvendelse om foreskriver har lagt inn dette, eventuelt om legemidlet er på blåresept og hvilken refusjonskode som var anvendt, og informasjon direkte om pasientkarakteristika som alder, fødselsår, kjønn og kundetype. Det meste av denne informasjonen ble brukt i ulike analyser, som gjorde at så mye som mulig av studiepopulasjonens potensielle bidrag til å innhente bidrag til studiens resultat ble utnyttet.

4.3.2 Forforståelse

I enhver forskningsstudie kan det være nyttig å vite litt om erfaringer og kunnskap forskerne har om forskningstema, fordi det kan påvirke både valg av forskningstema, men også tolkningen av forskningsresultatene (91). En viktig faktor for min forforståelse av tema DOAK og multidose, er min erfaring og rolle som farmasistudent med jobb på apotek. Av egen erfaring har jeg opplevd mange reseptekspedisjoner av DOAK til eldre pasienter, og har stilt meg selv spørsmål om nytte-risiko-forholdet virkelig er tatt høyde for i enkelte av tilfellene. Det store omfanget av polyfarmasi hos eldre, inkludert DOAK. Annen kunnskap om legemidler som øker risikoen for fall og legemidler med antikolinerg belastning har jeg tilegnet meg via farmasistudiet, og også dette har ligget i bakhodet under ekspedering av denne typen legemidler på apotek. Når jeg ekspederer en apotekkunde som tydelig fremstår som redusert kognitivt, og jeg samtidig ser at på legemiddellisten at hen bruker en eller flere legemidler med antikolinerge effekter/bivirkninger, stiller jeg meg spørsmålet om denne behandlingen er riktig og nødvendig for den enkelte pasient. Tanken om hva som eventuelt kan skje ved fall, streifer også.

På apotek der jeg har jobbet, har vi også være ansvarlige for ekspedering og utlevering av legemidler til sykehjem og hjemmesykepleie. Mange av disse pasientene har hatt multidose som hjelpemiddel for å holde lettere oversikt over legemidlene de bruker, enten for egen del eller for helsepersonell som hjelper til med administrering av legemidlene sin del.

Flesteparten av disse pasientene bruker flere legemidler enn gjennomsnittet for befolkningen, noe som også gjenspeiler seg i at risikoen for interaksjoner vil kunne være høyere for denne gruppen. Å gjennomføre en grundigere analyse på nettopp denne delen av befolkningen i min masteroppgave bekreftet mitt inntrykk; det er overveiende høy bruk av legemidler hos eldre og nokså høy interaksjonsrate.

I forbindelse med tema for masteroppgaven ble min veileder, Anne Gerd Granås, og jeg invitert til Norsk Medisinaldepot (NMD) sine lokaler for pakking av multidose på Alnabru i Oslo. Omvisningen på NMD ga meg et nærmere innblikk av konseptet multidose, hvordan pakkemaskinene fungerer, ulike metoder for å frigjøre tabletter/kapsler fra blisterpakninger, og sortering av ferdig pakkede multidoseruller avhengig av hvor de skal sendes. Jeg fikk innsikt i blant annet pakkeutfordringer ved enkelte legemidler. Vi hadde forberedt et foredrag for rundt 15 ansatte som jobber med multidose, og spørsmål og innspill fra disse ga meg i

tillegg innsikt i hva de opplever av utfordringer med å oppdatere legemiddellistene, tid som går med til doseendringer, og hvordan farmasøytene må holde oversikten til enhver tid.

4.3.3 Kvalitet på studien

4.3.3.1 Validitet

Faktorer som er viktige å ta høyde for når det gjelder validitet i en kvantitativ studie, innebærer at skjevhet (bias) i studiedesignet unngås, at studiepopulasjonen utvalgt er på en sånn størrelse at den vil kunne være representativ for en større populasjon, og at de statistiske analysene gjennomført er passende. Datamaterialet tilgjengelig representerer omtrentlig alle personene som hadde multidose som tjeneste da det ble uthentet i 2018, med et totalt antall pasienter på 87 327 pasienter, hvorav 13 670 brukte DOAK. Med tanke på at opplysninger fra Reseptregisteret også er tilgjengelig for samme tidsperiode, gjør dette at data fra studiepopulasjonen og befolkningen generelt enkelt kan sammenlignes, og dermed se hvor representative de er for hele befolkningen. I 2018 var det ifølge Statistisk Sentralbyrå 786 359 personer over 67 år i Norge (58), som vil si at utvalget på 87 327 personer ville utgjort 11,1% av befolkningen i denne aldersgruppen hvis alle var over 67 år. Informasjon fra Reseptregisteret forteller at 94 359 personer over 65 år hentet ut DOAK minst én gang på apotek dette året, og betyr dermed at 14,5% av studiepopulasjonen innebærer i dette, hvis det tas utgangspunkt i at alle var over nevnt alder.

4.3.3.2 Reliabilitet

Temaet reliabilitet handler om hvor pålitelige studiens data er, og dermed også bearbeidingen av denne informasjonen. Fremgangsmåten for analysering av data er grundig forklart og redegjort for i oppgavens metodedel, noe som muliggjør at andre personer kan gjennomføre analyser på grunnlag av fremgangsmåten og få samme resultater. Alle koder for analyser er notert ned i Stata sin egen funksjon kalt «do file», for gjennomgående oppdateringer på hvilke analyser som ble gjort med hvilke kommandoer og koder. I hensikten med studien var det blant annet ønskelig å undersøke kombinasjoner med DOAK og legemidler som øker risikoen for fall, i tillegg til kombinasjoner med DOAK og legemidler med antikolinerg belastning. Det finnes flere ulike lister og skalaer der antikolinerge legemidler blir brukt, og resultater vil vises forskjellig avhengig av hvilken skala som brukes. I denne studien er det valgt å bruke

CALS, som er den av skalaene som omfatter flest legemidler. Det vil føre til at resultatene gjeldende antikolinerg score vil kunne være noe høyere enn ved lik analyse der det er brukt en annen skala som for eksempel ADS eller ACD.

4.3.3.3 Generaliserbarhet

Som nevnt tidligere under 4.3.3.1 Validitet, så er data fra studiepopulasjonen sammenlignet med tilgjengelige like data på bruk av DOAK fra Reseptregisteret for samme tidsperiode fra da datamaterialet ble uthentet. Dette inngår også i generaliserbarhet; hvordan kan den informasjonen anskaffet fra denne studien overføres til andre populasjoner? I en sammenligning mellom studiepopulasjonen og data for hele befolkningen, ble det konkludert med at studiepopulasjonen i gjennomsnitt har en høyere alder enn det brukere av DOAK generelt har i den norske befolkning. Dette er særlig grunnet at flesteparten av pasientene i studiepopulasjonen baserer seg på brukere av multidose som har hjemmesykepleie som tjeneste eller bor på sykehjem, med andre ord eldre pasienter. Forskjellene i alder er likevel ikke spesielt store der de mellom 85-89 år var de hyppigste brukerne av DOAK i studiepopulasjonen, mens aldersgruppen der flest brukte DOAK i befolkningen var 75-79 år. Studien dekker alle nyanser av hvordan en pasient kan være, fra å bruke kun et par legemidler, til å være multimorbid å bruke ≥ 10 legemidler, og fra å være fullstendig kognitiv oppegående, til å ikke kunne kommunisere. Denne variasjonen i studiepopulasjonens oppbygning gjorde at resultatene tydeligere kunne gjenspeile den allmenne befolkning, men med noe overvekt på polyfarmasi med tanke på en aldrende studiepopulasjon som nevnt tidligere. Med tanke på at personer med multidose generelt sett bruker flere legemidler enn den allmenne befolkningen, og at studiepopulasjonen maksimalt representerer 14,5% av befolkningen i samme alder, kan det stilles spørsmål om hvor generaliserbare resultatene er. Resultatene vil likevel kunne være nyttige med tanke på å minimere risiko for interaksjoner og fall med opplysning om bruk av ulike verktøy tillaget for nettopp å redusere disse risikoene.

5 Konklusjon

I denne studien har jeg undersøkt bruk av DOAK blant multidosepasienter, og deres samtidige bruk av interagerende legemidler, FRIDs og antikolinerge legemidler. DOAK brukes i større grad enn warfarin til antikoagulasjonsbehandling, og apiksaban er den av de fire DOAK med flest brukere. Studiens resultater viser få alvorlige interaksjoner med DOAK i pasientenes legemiddellister, men høy bruk av FRIDs og antikolinerge legemidler. Det var en høy gjennomsnittsalder på utvalget av pasientene som brukte DOAK; en faktor som øker påvirkningsgraden av antikolinerge legemidler.

Ved bruk av forskrivningsverktøyet STOPPFall kan mengden FRIDs gå ned blant legemiddelbrukere. Dette er et særlig nyttig verktøy å bruke for dette utvalget av pasienter, da et fall kan være fatalt med tanke på risikoen for blødninger ved samtidig bruk av DOAK. For antikolinerge legemidler er det i mange tilfeller det finnes alternative legemidler med lavere antikolinerg belastning. Bedre informasjon til forskrivere og annet helsepersonell angående dette, samt et forskrivningsverktøy for å redusere antikolinerg belastning, kunne potensielt vært med på å redusere fallrisiko blant eldre.

Selv om behandling med warfarin innebærer lavere kostnader, viser mange studier at behandling med DOAK er både tryggere og lettere å forholde seg til for pasienter. Dette begrunnes blant annet med færre legemiddelinteraksjoner og ingen behov for monitorering av behandling. Monitoreringen av INR-nivåer hos pasienter som bruker warfarin kan likevel være nyttig for å undersøke etterlevelsen hos pasientene. Denne muligheten til monitorering er ikke tilstede i samme grad for konsentrasjonsnivåer i blod av DOAK. Pasienter på DOAK må likevel følges opp for å forsikre at etterlevelsen av deres legemiddelbehandling er tilstrekkelig, at behandlingen er effektiv og for å fange opp bivirkninger.

6 Referanseliste

1. Tømmerås A.M.; *Slik ser befolkningen i Norge ut*, [Internett] [Skrevet 26.05.20, hentet 07.11.22]. Tilgjengelig fra: <https://www.ssb.no/befolkning/artikler-og-publikasjoner/slik-ser-befolkningen-i-norge-ut>
2. Wettergreen J., Ekronrud T., Abrahamsen D., *Eldrebølgen legger press på flere omsorgstjenester i kommunen*, [Internett] [Skrevet 17.09.19, hentet 07.11.22]. Tilgjengelig fra: <https://www.ssb.no/helse/artikler-og-publikasjoner/eldrebølgen-legger-press-pa-flere-omsorgstjenester-i-kommunen>
3. Statistisk Sentralbyrå; *Sjukeheimar, heimetenester og andre omsorgstenester*, [Internett] [Skrevet 15.06.22, hentet 07.11.22]. Tilgjengelig fra: <https://www.ssb.no/helse/helsetjenester/statistikk/sjukeheimar-heimetenester-og-andre-omsorgstenester>
4. Feigin V., Brainin M., Lindsay P.; *World Stroke Organization (WSO): Global Stroke Fact Sheet 2022*, International Journal of Stroke. 2022; **17**(1): 18-29. DOI: 10.1177/17474930211065917
5. Øvreberg E.; *Stadig flere får blodpropp*, [Internett] [Skrevet 15.12.17, hentet 07.11.22]. Tilgjengelig fra: <https://forskning.no/blod-hjertet-partner/stadig-flere-far-blodpropp/302752>
6. Istad H.; Elling I.; *Blodpropp – Dyp venetrombose (DVT)*, [Internett] [Skrevet 18.04.16, hentet 07.11.22]. Tilgjengelig fra: <https://www.lhl.no/hjerte-og-karsykdommer/blodpropp/>
7. Lutsey P.L., Norby F.L., Alonso, A., Cushman, M., Chen, L.Y., Michos, E.D., Folsom, A.R., *Atrial fibrillation and venous thromboembolism: evidence of bidirectionality in the Atherosclerosis Risk in Communities Study*; J Thromb Haemost 2018; **16**(4): 670-79, DOI: 10.1111/jth.13974
8. Go A.S., Hylek E.M., Phillips K.A., Chang Y., Henault L.E., Selby J.V., Singer D.E., *Prevalence of diagnosed atrial fibrillation in adults: national implications for rhythm management and stroke prevention: the AnTicoagulation and Risk Factors in Atrial Fibrillation (ATRIA) Study*; Jama 2011; **285**(18): 2370-2375, DOI: 10.1001/jama.285.18.2370
9. Pirmohamed M., *Warfarin: almost 60 years old and still causing problems*, Br J Clin Pharmacol 2006; **62**(5): 509-11, DOI: 10.1111/j.1365-2125.2006.02806.x

10. Felleskatalogen; *Marevan*; [Internett] [Basert på SPC godkjent av SLV/EMA 14.12.21, sist endret 20.01.22, hentet 30.11.22]. Tilgjengelig fra:
<https://www.felleskatalogen.no/medisin/marevan-orifarm-healthcare-561230>
11. Franchini M., Liumbruno G.M., Bonfanti C., Lippi G., *The evolution of anticoagulant therapy*, Blood Transfus 2016; **14**(2) 175-84, DOI: 10.2450/2015.0096-15
12. Felleskatalogen; *Pradaxa*; [Internett] [Basert på SPC godkjent av SLV/EMA 25.07.22, sist endret 19.04.22, hentet 30.11.22]. Tilgjengelig fra:
<https://www.felleskatalogen.no/medisin/pradaxa-boehringer-ingelheim-562917>
13. Felleskatalogen; *Xarelto*, [Internett] [Basert på SPC godkjent av SLV/EMA 12/2022, sist endret 20.12.22, hentet 05.01.23]. Tilgjengelig fra:
<https://www.felleskatalogen.no/medisin/xarelto-bayer-ag-689313>
14. Felleskatalogen; *Eliquis*; [Internett] [Basert på SPC godkjent av SLV/EMA 22.08.22, sist endret 28.02.22, hentet 30.11.22]. Tilgjengelig fra:
<https://www.felleskatalogen.no/medisin/eliquis-bristol-myers-squibb-pfizer-572466>
15. Felleskatalogen; *Lixiana*; [Internett] [Basert på SPC godkjent av SLV/EMA 08.03.21, sist endret 19.04.21, hentet 30.11.22]. Tilgjengelig fra:
<https://www.felleskatalogen.no/medisin/lixiana-daiichi-sankyo-630085>
16. Helsedirektoratet; *Hva er nasjonale faglige retningslinjer?*, [Internett] [Sist oppdatert 20.05.22, hentet 15.11.22]. Tilgjengelig fra:
<https://www.helsedirektoratet.no/retningslinjer/kreft-i-tykktarm-og-endetarm-handlingsprogram/metode-og-prosess-ved-utarbeidelse-av-retningslinjene/hva-er-nasjonale-faglige-retningslinjer>
17. Helsedirektoratet, *3.1 Antitrombotisk behandling*, [Internett] [Sist oppdatert 21.12.17, hentet 15.11.22]. Tilgjengelig fra:
<https://www.helsedirektoratet.no/retningslinjer/hjerneslag/sekundaerforebygging-undersokelse-og-behandling-ved-hjerneslag/antitrombotisk-behandling>
18. Helsebiblioteket og Den norske legeforening; *Tromboseprofylakse – Retningslinjer for antitrombotisk behandling og profylakse*, [Internett] [Skrevet 27.05.20, hentet 15.11.22]. Tilgjengelig fra:
<https://www.helsebiblioteket.no/innhold/lenker/retningslinjer-og-veiledere/hjerte-og-kar/tromboseprofylakse-retningslinjer-for-antitrombotisk-behandling-og-profylakse>
19. Statens Legemiddelverk. *Bivirkningsrapport for 2011*. [Internett] [Sist oppdatert 09.02.18, hentet 05.09.22]. Tilgjengelig fra:

<https://legemiddelverket.no/Documents/Bivirkninger%20og%20sikkerhet/Rapporter%20og%20oversikter/%C3%85rsrapporter/%C3%85rsrapport%20Bivirkninger%202011.pdf>

20. Eek A.K., Strøm B.O., Bakkehøi G., Stenberg-Nilsen H., *Bivirkninger ved bruk av antikoagulasjonsmidler i 2013-15*, Tidsskr Nor Legeforen 2018; **12**. DOI: 10.4045/tidsskr.17.0706
21. Zeng S., Zheng Y., Jiang J., Ma J., Zhu W., Cai, X., *Effectiveness and Safety of DOACs vs. Warfarin in Patients With Atrial Fibrillation and Frailty: A Systematic Review and Meta-Analysis*. Front. Cardiovasc. Med 2022; **9**. DOI: 10.3389/fcvm.2022.907197
22. Nagarakanti R., Ezekowitz M., Oldgren J., Yang S., Chernick M., Aikens T. et al., *Dabigatran Versus Warfarin in Patients With Atrial Fibrillation*, Circulation 2011; **123**(2): 131-36, DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.110.977546
23. Patel M.R., Mahaffey K.W., Garg, J., Pan G., Singer D.E., Hacke W. et al., *Rivaroxaban versus Warfarin in Nonvalvular Atrial Fibrillation*; New England Journal of Medicine 2011; **365**(10): 883-91, DOI: 10.1056/NEJMoa1009638
24. Granger C.B., Alexander J.H., McMurray J.J.V., Lopes R.D., Hylek E.M.; Hanna M. et al., *Apixaban versus Warfarin in Patients with Atrial Fibrillation*; New England Journal of Medicine 2011; **365**(11): 981-92, DOI: 10.1056/NEJMoa1107039
25. Giugliano R.P., Ruff C.T., Braunwald E., Murphy S.A., Wiviott S.D., Halperin J.L. et al., *Edoxaban versus Warfarin in Patients with Atrial Fibrillation*; New England Journal of Medicine 2013; **369**(22): 2093-2104, DOI: 10.1056/NEJMoa1310907
26. European Medicines Agency; *Refusal of the marketing authorization for Dextience (betrixaban)*; [Internett] [Skrevet 27.07.18, hentet 10.02.23]. Tilgjengelig fra: https://www.ema.europa.eu/en/documents/smop-initial/questions-answers-refusal-marketing-authorisation-dextience-betrixaban_en.pdf
27. Øye I., Brørs O., *Legemiddelinteraksjoner*; Store Norske Leksikon. [Internett] [Sist oppdatert 12.02.19, hentet 25.04.23]. Tilgjengelig fra: <https://sml.snl.no/legemiddelinteraksjon>
28. Ferri N., Colombo E., Tenconi M., Baldessin L., Corsini A., *Drug-Drug Interactions of Direct Oral Anticoagulants (DOACs): From Pharmacological to Clinical Practice*; Pharmaceutics 2022; **14**(6): 1120, DOI: 10.3390/pharmaceutics14061120

29. Crader M.F., Johns T., Arnold J.K.; *Warfarin Drug Interactions*. StatPearls [Internet]. [Sist oppdatert 08.05.22, hentet 25.04.23]. Tilgjengelig fra: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK441964/>
30. Li A., Li M.K., Crowther M., Vazquez S.R., *Drug-drug interactions with direct oral anticoagulants associated with adverse events in the real world: A systematic review*; *Throm Res* 2020; **194**: 240-45, DOI: 10.1016/j.thromres.2020.08.016
31. Cho E.H., Woo Y.J., Han A., Chung Y.C., Kim Y.H., Park H-A., *Comparison of the predictive validity of three fall risk assessment tools and analysis of fall-risk factors at a tertiary teaching hospital*; *Journal of Clinical Nursing* 2020; **29**(17-18): 3482-93, DOI: 10.1111/jocn.15387
32. Baraff L.J., Penna R.D., Williams N., Sanders A., *Practice Guideline for the ED Management of Falls in Community-Dwelling Elderly Persons*; *Annals of Emergency Medicine* 1997; **30**(4): 480-92, DOI: 10.1016/S0196-0644(97)70008-8
33. Sjöberg C., Bladh L., Klintberg L., Mellström D., Ohlsson C., Wallerstedt S.M., *Treatment with Fall-Risk-Increasing and Fracture-Preventing Drugs Before and After a Hip Fracture*; *Drugs & Aging* 2010; **27**(8): 653-61, DOI: 10.2165/11538200-000000000-00000
34. Milos V., Bondesson Å., Magnusson M., Westerlund T., Midlöv P., *Fall risk-increasing drugs and falls: a cross-sectional study among elderly patients in primary care*; *BMC Geriatrics* 2014; **14**(1): 40, DOI: 10.1186/1471-2318-14-40
35. Gage B.F., Birman-Deych E., Kerzner R., Radford M.J., Nilasena D.S., Rich M.W., *Indicence of intracranial hemorrhage in patients with atrial fibrillation who are prone to fall*; *Am J Med* 2005; **188**(6): 612-17 DOI: 10.1016/j.amjmed.2005.02.022.
36. Müller M., Chanias I., Nagler M., Exadaktylos A.K., Sauter T.C., *Falls in ED patients: do elderly patients on direct oral anticoagulants bleed less than those on vitamin K antagonists?*; *Scandinavian Journal of Trauma, Resuscitation and Emergency Medicine* 2021; **29**(1): 56 DOI: 10.1186/s13049-021-00866-6
37. Masnoon N., Shakib S., Kalisch-Ellett L., Caughey G.E., *What is polypharmacy? A systematic review of definitions*; *BMC Geriatrics* 2017; **17**(1): 230, DOI: 10.1186/s12877-017-0621-2
38. Zaninotto P., Huang Y.T., Di Gessa G., Abell J., Lassale C., Steptoe A., *Polypharmacy is a risk factor for hospital admission due to a fall: evidence from the*

- English Longitudinal Study of Ageing*; BMC Public Health 2020; **20**(1): 1804, DOI: 10.1186/s12889-020-09920-x
39. Nishtala P.S., Salahudeen M.S., Hilmer S.N., *Anticholinergics: theoretical and clinical overview*; Expert Opin Drug Saf 2016; **15**(6): 753-68, DOI: 10.1517/14740338.2016.1165664
40. Chancellor M.B., Staskin D.R., Kay G.G., Sandage B.W., Oefelein M.G., Tsao, J.W., *Blood-brain barrier permeation and efflux exclusion of anticholinergics used in the treatment of overactive bladder*; Drugs Aging 2012; **29**(4): 259-73, DOI: 10.2165/11597530-000000000-00000
41. Havnes K., Svendsen K., Johansen J.S., Granås A.G., Garcia B.H., Halvorsen K.H., *Is anticholinergic and sedative drug burden associated with postdischarge institutionalization in community-dwelling older patients acutely admitted to hospital? A Norwegian registry-based study*; Pharmacoepidemiol Drug Saf 2023; **32**(6): 607-16, DOI: 10.1002/pds.5590
42. Lisibach A., Benelli V., Ceppi M.G., Waldner-Knogler K., Csajka C., Lutters M., *Quality of anticholinergic burden scales and their impact on clinical outcomes: a systematic review*; Eur J Clin Pharmacol 2021; **77**(2): 147-62, DOI: 10.1007/s00228-020-02994-x
43. Hull University Teaching Hospitals, NHS Trust; *Anticholinergic Burden (ACB)*; [Internett] [Skrevet 2022, hentet 04.01.23]. Tilgjengelig fra <https://www.hey.nhs.uk/patient-leaflet/anticholinergic-burden-acb/>
44. Ramos H., Moreno L., Pérez-Tur J., Cháfer-Pericás C., García-Lluch G., Pardo J, *CRIDECO Anticholinergic Load Scale: An Updated Anticholinergic Burden Scale. Comparison with the ACB Scale in Spanish Individuals with Subjective Memory Complaints*; J Pers Med 2022; **12**(2), DOI: 10.3390/jpm12020207
45. World Health Organization (WHO); *Adherence to long-term therapies – Evidence for action*; [Internett] [Skrevet 2003, hentet 15.11.22]. Tilgjengelig fra: <https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/42682/9241545992.pdf?sequence=1>
46. Haynes B.R., McDonald H.P., Garg A., Montague P., *Interventions for helping patients to follow prescriptions for medications*, Cochrane Database of Systematic Reviews 2002; 2. DOI: 10.1002/14651858.CD000011
47. Store Norske Leksikon. *Multidose*. [Internett] [Sist oppdatert 11.03.22, hentet 05.09.22]. Tilgjengelig fra: <https://sml.snl.no/multidose>

48. Apotekforeningen; *Apotekstatistikk*; [Internett] [Hentet 15.11.22]. Tilgjengelig fra: <https://www.apotek.no/statistikk/apotekstatistikk/kunden>
49. Helsedirektoratet. *Multidose – nasjonale faglige råd*. [Internett] [Sist oppdatert 03.03.20, hentet 05.09.22]. Tilgjengelig fra: <https://www.helsedirektoratet.no/faglige-rad/multidose>
50. Statens Legemiddelverk. *Riktig bruk av perorale antikoagulasjonsmidler (blodfortynnende)*. [Internett] [Sist oppdatert 27.11.18, hentet 05.09.22]. Tilgjengelig fra: <https://legemiddelverket.no/bivirkninger-og-sikkerhet/rad-til-helsepersonell/riktig-bruk-av-antikoagulasjonsmidler-blodfortynnende>
51. Kimmel S.E., Chen Z., Price M., Parker C.S., Metlay J.P., Christie J.D. et al. *The influence of patient adherence on anticoagulation control with warfarin: results from the International Normalized Ratio Adherence and Genetics (IN-RANGE) Study*; Arch Intern Med 2007; **167**(3): 229-35, DOI: 10.1001/archinte.167.3.229
52. Chauke G.D., Nakwafila O., Chibi B., Sartorius B., Mashamba-Thompson T., *Factors influencing poor medication adherence amongst patients with chronic disease in low-and-middle-income countries: A systematic scoping review*; Heliyon 2022; **8**(6): e09716, DOI: 10.1016/j.heliyon.2022.e09716
53. Garkina S.V., Vavilova T.V., Lebedev D.S., Mikhaylov E.N., *Compliance and adherence to oral anticoagulation therapy in elderly patients with atrial fibrillation in the era of direct oral anticoagulants*; J Geriatr Cardiol 2016; **13**(9): 807-10, DOI: 10.11909/j.issn.1671-5411.2016.09.010
54. Pagès-Puigdemont N., Manges M.A., Masip M., Gabriele G., Fernández-Maldonado L., Blancafort S. et al.; *Patients' Perspective of Medication Adherence in Chronic Conditions: A Qualitative Study*; Adv Ther 2016; **33**(10): 1740-54 DOI: 10.1007/s12325-016-0394-6
55. Rodriguez R.A., Carrier M., Wells P.S., *Non-adherence to new oral anticoagulants: a reason for concern during long-term anticoagulation?*; J Thromb Haemost 2013; **11**(2): 390-94, DOI: 10.1111/jth.12086
56. Chen P-T, Wang T-J, Hsieh M-H, Liu J-C, Liu C-Y, Wang K-Y, Laio W-C, *Anticoagulation adherence and its associated factors in patients with atrial fibrillation: a cross-sectional study*; BMJ Open 2019; **9**(9): e029974, DOI: 10.1136/bmjopen-2019-029974

57. Grønmo S., *Kvantitativ metode*; Store Norske Leksikon, [Internett] [Sist oppdatert 07.11.21, hentet 30.11.22]. Tilgjengelig fra: https://snl.no/kvantitativ_metode
58. Statistisk Sentralbyrå; *Statistikkbanken – Befolkning*, [Internett] Tabell opprettet 25.10.22
59. Reseptregisteret; *Statistikk fra Reseptregisteret*, [Internett] Tabell opprettet 25.10.22
60. Regeringskansliet; *Socialstyrelsen*; [Internett] [Hentet 30.11.22]. Tilgjengelig fra: <https://www.regeringen.se/myndigheter-med-flera/socialstyrelsen/>
61. Steffel J., Collins R., Antz M., Cornu P., Desteghe L., Haeusler K.G. et al.; *2021 European Heart Rhythm Association Practical Guide on the Use of Non-Vitamin K Antagonist Oral Anticoagulants in Patients with Atrial Fibrillation*; Europace 2021; **23**: 1612-76 DOI: 10.1093/europace/euab065
62. Kvåle R., *Forekomst av hjerte- og karsykdommer i 2020*; Folkehelseinstituttet (FHI), [Internett] [Sist oppdatert 27.10.21, hentet 10.04.23]. Tilgjengelig fra: <https://www.fhi.no/hn/helseregistre-og-registre/hjertekar/forekomst-av-hjerte--og-karsykdommer-i-2020/>
63. Jøsendal A.V., Bergmo T.S., Granås A.G., *Potentially inappropriate prescribing to older patients receiving multidose drug dispensing*; BMC Geriatrics 2020; **20**(1): 272, DOI: 10.1186/s12877-020-01665-x
63. Kruse-Jarres R., *Acquired bleeding disorders in the elderly*; Hematology 2015; **2015**(1): 231-36, DOI: 10.1182/asheducation-2015.1.231
64. Jahnsen J.A., Bergman J., *Interaksjonsdatabaser er nyttige verktøy*; Regionale legemiddelinformasjonsentre (RELIS), [Internett] [Publisert 29.05.17, hentet 10.04.23]. Tilgjengelig fra: <https://relis.no/artikler/27906/>
65. Halvorsen K.H., Granås A.G., Engeland A., Ruths S., *Prescribing quality for older people in Norwegian nursing homes and home nursing services using multidose dispensed drugs*; Pharmacoepidemiol Drug Saf 2012; **21**(9): 929-36, DOI: 10.1002/pds.2232
66. Rosholm J.U., Bjerrum L., Hallas J., Worm J., Gram L.F., *Polypharmacy and the risk of drug-drug interactions among Danish elderly. A prescription database study*; Dan Med Bull 1998; **45**(2): 210-13
67. Hammar T., Lidström B., Petersson G., Gustafson Y., Eiermann B., *Potential drug-related problems detected by electronic expert support system: physicians' views on*

- clinical relevance*; Int J Clin Pharm 2015; **37**(5): 941-48, DOI: 10.1007/s11096-015-0146-8
- 68 Ghenbot Y., Arena J.D., Howard S., Wathen C., Kumar M.A., Schuster J.M., *Anticoagulation Holiday: Resumption of Direct Oral Anticoagulants for Atrial Fibrillation in Patients with Index Traumatic Intracranial Hemorrhage*; World Neurosurgery: X 2023; **17**: 1001-48, DOI: 10.1016(j.wnsx.2022.100148
- 69 Ruths S., Bakken M.S., Ranhoff A.H., Granås A.G., Spigset O., *G24.1.5 STOPPFall*, [Internett] [Publisert 16.11.22, hentet 10.04.23]. Tilgjengelig fra: <https://www.legemiddelhandboka.no/G24.1.5/STOPPFall>
- 70 Bell H.T., Steinsbekk A., Granås A.G., *Factors influencing prescribing of fall-risk increasing drugs to the elderly: A qualitative study*; Scandinavian Journal of Primary Health Care 2015; **33**(2): 107-14, DOI: 10.3109/02813432.2015.1041829
- 71 Bell H.T., Steinsbekk A., Granås A.G., *Elderly users of fall-risk-increasing drug perceptions of fall risk and the relation to their drug use – a qualitative study*; Scandinavian Journal of Primary Health Care 2017; **35**(3): 247-55, DOI: 10.1080/02813432.2017.1358438
- 72 Grossi C.M., Richardson K., Savva G.M., Fox C., Arthur A., Loke Y.K. et al.; *Increasing prevalence of anticholinergic medication use in older people in England over 20 years: cognitive function and ageing study I and II*; BMC Geriatrics 2020; **20**(1): 267, DOI: 10.1186/s12877-020-01657-x
- 73 Machado-Duque M.E., Castano-Montoya J.P., Medina-Morales D.A., Castro-Rodríguez A., González-Montoya A, Machado-Alba J.E., *Drugs With Anticholinergic Potential and Risk of Falls With Hip Fracture in the Elderly Patients: A Case-Control Study*; Journal of Geriatric Psychiatry and Neurology 2018; **31**(2): 63-69, DOI: 10.1177/0891988718757370
- 74 Dauphinot V., Faure R., Omrani S., Goutelle S., Bourguignon L., Krolak-Salmon P., Mouchoux C., *Exposure to Anticholinergic and Sedative Drugs, Risk of Falls, and Mortality*. Journal of Clinical Psychopharmacology, 2014; **34**(5): 565-70, DOI: 10.1097/JCP.000000000000195
- 75 Green A.R., Reifler L.M., Bayliss E.A., Weffald L.A., Boyd C.M., *Drugs Contributing to Anticholinergic Burden and Risk of Fall or Fall-Related Injury among Older Adults with Mild Cognitive Impairment, Dementia and Multiple Chronic*

- Conditions: A Retrospective Cohort Study*; *Drugs & Aging* 2019; **36**(3): 289-97, DOI: 10.1007/s40266-018-00630-z
- 76 Marcum, Z.A., Perera S., Thorpe J.M, Switzer G.E., Gray S.L., Castle N.G. et al.; *Anticholinergic Use and Recurrent Falls in Community-Dwelling Older Adults: Findings From the Health ABC Study*; *Annals of Pharmacotherapy* 2015; **49**(11): 1214-21, DOI: 10.1177/1060028015596998
- 77 López-Álvarez J., Sevilla-Llewellyn-Jones J., Agüera-Ortiz L., *Anticholinergic Drugs in Geriatric Psychopharmacology*; *Frontiers in Neuroscience* 2019; **13**, DOI: 10.3389/fnins.2019.01309
- 78 Feinberg M., *The Problems of Anticholinergic Adverse Effects in Older Patients*; *Drugs & Aging*, 1993; **3**(4): 335-348, DOI: 10.2165/00002512-199303040-00004
- 79 Hanlon J.T., Semla T.P., Schmader K.E., *Alternative Medications for Medications in the Use of High-Risk Medications in the Elderly and Potentially Harmful Drug-Disease Interactions in the Elderly Quality Measures*; *Journal of the American Geriatrics Society* 2015; **63**(12): e8-e18, DOI: 10.1111/jgs.13807
- 80 Mendoza-Sanchez J., Silva F., Rangel L., Jaramillo L., Mendoza L., Garzon J., Quiroga A., *Benefit, risk and cost of new oral anticoagulants and warfarin in atrial fibrillation; A multicriteria decision analysis*; *PLoS One* 2018; **13**(5): e0196361, DOI: 10.1371/journal.pone.0196361
- 81 Hospodar A.R., Smith K.J., Zhang Y., Hernandez I.; *Comparing the Cost Effectiveness of Non-vitamin K Antagonist Oral Anticoagulants with Well-Managed Warfarin for Stroke Prevention in Atrial Fibrillation Patients at High Risk of Bleeding*; *American Journal of Cardiovascular Drugs* 2018; **18**(4): 317-25, DOI: 10.1007/s40256-018-0279-y
- 82 Braithwaite R.S., Meltzer D.O., King jr J.T., Leslie D., Roberts M.S., *What does the value of modern medicine say about the \$50,000 per quality-adjusted life-year decision rule?*; *Med Care* 2008; **46**(4): 349-56, DOI: 10.1097/MLR.0b013e31815c31a7
- 83 Choi J.H., Kim W., Kim Y.T., Cho J., Shin S.Y., Kim C., Kim J-B, *Cost-effectiveness of Direct Oral Anticoagulant vs. Warfarin Among Atrial Fibrillation Patients With Intermediate Stroke Risk*; *Front Cardiovasc Med* 2022; **9**: 849474, DOI: 10.3389/fcvm.2022.849474

- 84 Sjöberg C., Ohlsson H., Wallerstedt S.M., *Association between multi-dose drug dispensing and drug treatment changes*; *European Journal of Clinical Pharmacology* 2012; **68**(7): 1095-1101, DOI: 10.1007/s00228-012-1230-9
- 85 Johnell K., Fastbom J., *Multi-dose drug dispensing and inappropriate drug use: A nationwide register-based study of over 700 000 elderly*; *Scandinavian Journal of Primary Health Care* 2008; **26**(2): 86-91, DOI: 10.1080/02813430802022196
- 86 Helfo; *Regelverk og refusjonar ved tilskot til multidose*. [Internett] [Sist oppdatert 24.02.23, hentet 11.05.23]. Tilgjengelig fra: <https://www.helfo.no/regelverk-og-takster/overordnet-regelverk/annet-regelverk-for-kommune/regelverk-for-multidose/regelverk-og-refusjonar-ved-tilskot-til-multidose>
- 87 Jøsendal A.V., Bergmo T.S., Granås A.G., *Multidose Drug Dispensign in Primary Care: A Review of the Litterature*. In Rose Mari Olsen & Hege Sletvold (Eds.) *Medication Safety in Municipal Health and Care Services*; Kap.15 s.321-48. Cappelen Damm Akademisk, DOI: 10.23865/noasp.172.ch15
- 88 Schou M.B., Drange O.K., Sæther S.G., *Fylkesvise forskjeller i forskrivning av klozapin*; *Nor Legeforen* 2019; **13**. DOI: 10.4045/tidsskr.19.0151
- 89 Jortveit J., Halvorsen S., *Geographical differences in prescription of secondary preventive drug therapy after acute myocardial infarction in Norway*; *European Heart Journal – Cardiovascular Pharmacotherapy* 2017; **3**(3): 132-33. DOI: 10.1093/ehjcvp/pvx008
- 90 Walle-Hansen M., Høye S., *Geographic Variation in Antibiotic Consumption – Is It Due to Doctors' Prescribing or Patient's Consulting?*; *Antibiotics* 2018; **7**(1): 26, DOI: 10.3390/antibiotics7010026
- 91 Malterud K., *Kvalitative metoder i medisinsk forskning – en innføring*; 2011, Utgave 3 ed.Oslo: Universitetsforl.

7 Vedlegg

Vedlegg 1: Kodene brukt for analysene gjort i Stata. Kodene er skrevet ned med forklaringer og i den rekkefølgen de ble gjort.

Lager variabelen DOAK bestående av gjeldende fire virkestoff på ATC-nivå:

```
gen DOAK=.
replace DOAK=1 if (atc=="B01AE07" | atc=="B01AF01" | atc=="B01AF02" |
atc=="B01AF03")
```

Genererte også variable for ulike DOAK, i tillegg til warfarin, for å ha mulighet til å sammenligne de senere.

```
gen warfarin=1 if atc=="B01AA03"
gen dabigatran=1 if atc=="B01AE07"
gen rivaroksaban=1 if atc=="B01AF01"
gen apiksaban=1 if atc=="B01AF02"
gen edoksaban if atc=="B01AF03"
```

Ønsker å ha alt av data på pasientnivå, og ikke legemiddelnivå. På denne måten blir det lettere å sammenligne pasientene, i tillegg til at de kun teller som ett treff hvis de bruker DOAK.

Uten denne variabelen ville en pasient kunne telt som to treff hvis for eksempel en DOAK var foreskrevet i to ulike styrker i deres legemiddelliste.

```
egen DOAK_pas = max(DOAK),by(pasid)
egen tag = tag(pasid)
```

```
egen dabigatran_pas = max(dabigatran),by(pasid)
egen rivaroksaban_pas = max(rivaroksaban),by(pasid)
egen apiksaban_pas = max(apiksaban),by(pasid)
egen edoksaban_pas = max(edoksaban),by(pasid)
```

Fant ut hvor gamle pasientene i studiepopulasjonen var

```
tab alder DOAK_pas if tag==1
tab alder dabigatran_pas if tag==1
tab alder rivaroksaban_pas if tag==1
tab alder apiksaban_pas if tag==1
tab alder edoksaban_pas if tag==1
```

Fant ut kjønnsfordelingen i studiepopulasjonen

```
tab kjønn DOAK_pas if tag==1
tab kjønn dabigatran_pas if tag==1
tab kjønn rivaroksaban_pas if tag==1
tab kjønn apiksaban_pas if tag==1
tab kjønn edoksaban_pas if tag==1
```

Fant ut fordelingen på kundetype i studiepopulasjonen, altså om pasienten hadde hjemmesykepleie, bodde på institusjon eller var private kunder.

```
tab kundetype DOAK_pas if tag==1
tab kundetype dabigatran_pas if tag==1
tab kundetype rivaroksaban_pas if tag==1
tab kundetype apiksaban_pas if tag==1
tab kundetype edoksaban_pas if tag==1
```

Fant antall som bruker kombinasjon av ulike legemidler som kan gi økt risiko for fall, sammen med de som var brukere av DOAK. Denne listen over legemidler er gitt i vedlegg 2. Eksempelet under er vist hvordan dette ble gjort for metoprolol (Selo-Zok), fremgangsmåten er den samme for andre legemidler, med utgangspunkt i ATC-kode.

```
gen metoprolol=1 if atc=="C07BA02"
```

```
egen metoprolol_pas = max(metoprolol),by(pasid)
```

```
tab DOAK_pas metoprolol_pas if tag==1
```

Fant antall som bruker legemiddel som er kjent å ha interaksjon med DOAK etter liste i legemidlenes SPC. Viser eksempel for dronedaron (Multaq). Gjorde kommandoene under kun hvis jeg får treff på den første. Den siste er for å dobbeltsjekke at det ikke er dobbeltforskrivning.

```
tab pasid if atc==«C01BD07»
```

```
tab DOAK_pas if atc==»C01BD07»
```

```
tab pasid DOAK_pas if atc==»C01BD07»
```

Genererte variabel for antikolinerg score, basert på de legemidlene med norsk markedsføringstillatelse som var tilstede i CALS-skala.

```
gen antichol=.
```

```
replace antichol=1 if (atc==«R06AD01» | atc==«N05BA12» | atc==«N05AL05» |  
atc==«N05AX12» | atc==«C07AB03» | atc==«L04AX01» | atc==«A06AB02» |  
atc==«N06AX12» | atc==«C09AA01» | atc==«M01H01» | atc==«R06AE07» |  
atc==«N06AB04» | atc==«J01FF01» | atc==«N03AE01» | atc==«R05DA04» |  
atc==«N02AJ06» | atc==«M04AC01» | atc==«H02AB10» | atc==«R06AX27» |  
atc==«H02AB02» | atc==«N05BA01» | atc==«C01AA05» | atc==«C08DB01» |  
atc==«B01AC07» | atc==«N04BX02» | atc==«N06AB10» | atc==«A02BA03» |  
atc==«R06AX26» | atc==«N05CD03» | atc==«N05AF01» | atc==«N05CD01» |  
atc==«N06AB08» | atc==«C03CA01» | atc==«R03BB06» | atc==«R05CA03» |  
atc==«R05FA02» | atc==«N05AD01» | atc==«C02DB02» | atc==«H02AB09» |  
atc==«R03BB01» | atc==«C01DA14» | atc==«R06AE09» | atc==«N04BA02» |  
atc==«N05AN01» | atc==«A07DA03» | atc==«R06AX13» | atc==«N05BA06» |  
atc==«A10BA02» | atc==«L04AX03» | atc==«H02AB04» | atc==«A03FA01» |  
atc==«C07AB02» | atc==«N05CD08» | atc==«N06AX11» | atc==«N02AA01» |  
atc==«C08CA05» | atc==«N05BA04» | atc==«N02AA05» | atc==«N05AX13» |  
atc==«N03AA02» | atc==«N04BC05» | atc==«H02AB06» | atc==«N05AX08» |  
atc==«N04BC09» | atc==«N04BD01» | atc==«N06AB06» | atc==«N02CC01» |  
atc==«R03DA04» | atc==«R03BB04» | atc==«H02AB08» | atc==«N03AG01» |  
atc==«N06AX16» | atc==«B01AA03» | atc==«N05AE04» | atc==«N02CC03»)
```



```

replace antichol=2 if (atc==«N04BB01» | atc==«M03BX01» | atc==«N03AF01» |
atc==«N07BC02» | atc==«N05AH03» | atc==«N03AF02» | atc==«N06AB05» |
atc==«N05AB03» | atc==«N05AB04» | atc==«N05AH04» | atc==«A02BA02» |
atc==«N02AX02» | atc==«N05AF05»)

```

```

replace antichol=3 if (atc==«N06AA09» | atc==«N04AA02» | atc==«N05AF03» |
atc==«N06AA04» | atc==«N05AH02» | atc==«G04BD10» | atc==«N06AA12» |
atc==«R06AA09» | atc==«G04BD11» | atc==«N05BB01» | atc==«A03BA03» |
atc==«N05AA02» | atc==«R06AE05» | atc==«N06AA10» | atc==«G04BD04» |
atc==«R06AD02» | atc==«A04AD01» | atc==«G04BD08» | atc==«G04BD07» |
atc==«N06AA06»)

```

```
gen pas_atc = pasid + atc
```

```
duplicates drop pas_atc, force
```

```
egen antichol_pas = total(antichol),by(pasid)
```

```
tab DOAK_pas antichol_pas if tag==1
```

Genererte variabel for å finne ut hvor mange i studiepopulasjonen som brukte minst ett legemiddel som øker risikoen for fall. Først med en variabel kalt fall, deretter for å se hvor mange pasienter innenfor hver av ATC-gruppe.

```
gen fall=.
```

```

replace fall=1 if (substr(atc,1,4)==«N02A» | substr(atc,1,5)==«N05AA» |
substr(atc,1,5) ==«N05AB» | substr(atc,1,5)==«N05AD» | substr(atc,1,5)==«N05AE»
| substr(atc,1,5)==«N05AF» | substr(atc,1,5)==«N05AH» | substr(atc,1,5)==«N05AL»
| substr(atc,1,5)==«N05AX» | substr(atc,1,4)==«N05B» | substr(atc,1,4)==«N05C» |
substr(atc,1,4)==«N06A» | substr(atc,1,4)==«C01D» | substr(atc,1,3)==«C02» |
substr(atc,1,3)==«C03» | substr(atc,1,3)==«C07» | substr(atc,1,3)==«C08» |
substr(atc,1,3)==«C09» | substr(atc,1,5)==«G04CA» | substr(atc,1,4)==«N04B»)

```

```
egen fall_pas = max(fall),by(pasid)
```

Fant hvor mange pasienter innenfor hver av disse ATC-gruppene som brukte DOAK sammen med minst ett legemiddel fra hver gruppe.

```
gen N02A=.
```

```

replace N02A=1 if (atc==«N02AA01» | atc==«N02AA05» | atc==«N02AA55» |
atc==«N02AB01» | atc==«N02AB02» | atc==«N02AB03» | atc==«N02AE01»)

```

```
atc==«N02AG02» | atc==«N02AJ06» | atc==«N02AJ13» | atc==«N02AX02» |  
atc==«N02AX06»)
```

```
egen N02A_pas = max(N02A),by(pasid)
```

```
tab DOAK_pas N02A_pas if tag==1
```

```
gen N05A=.
```

```
replace N05A=1 if (atc== "N05AA02" | atc== "N05AB03" | atc== "N05AB04" |  
atc== "N05AD01" | atc== "N05AE03" | atc== "N05AE04" | atc== "N05AF01" |  
atc== "N05AF03" | atc== "N05AF05" | atc== "N05AH02" | atc== "N05AH03" |  
atc== "N05AH04" | atc== "N05AL05" | atc== "N05AX08" | atc== "N05AX12" |  
atc== "N05AX13")
```

```
egen N05A_pas = max(N05A),by(pasid)
```

```
tab DOAK_pas N05A_pas if tag==1
```

```
gen N05B=.
```

```
replace N05B=1 if (atc== "N05BA01" | atc== "N05BA04" | atc== "N05BA06" |  
atc== "N05BA12" | atc== "N05BB01" | atc== "N05BE01")
```

```
egen N05B_pas = max(N05B),by(pasid)
```

```
tab DOAK_pas N05B_pas if tag==1
```

```
gen N05C=.
```

```
replace N05C=1 if (atc== "N05CD02" | atc== "N05CD08" | atc== "N05CF01" |  
atc== "N05CF02" | atc== "N05CH01" | atc== "N05CM02" | atc== "N05CM05" |  
atc== "N05CM09")
```

```
egen N05C_pas = max(N05C),by(pasid)
```

```
tab DOAK_pas N05C_pas if tag==1
```

```
gen N06A=.
```

```
replace N06A=1 if (atc== "N06AA04" | atc== "N06AA06" | atc== "N06AA09" |  
atc== "N06AA10" | atc== "N06AA12" | atc== "N06AB03" | atc== "N06AB04" |  
atc== "N06AB05" | atc== "N06AB06" | atc== "N06AB08" | atc== "N06AB10" |
```

```
atc== "N06AG02" | atc== "N06AX03" | atc== "N06AX11" | atc== "N06AX12" |  
atc== "N06AX16" | atc== "N06AX21" | atc== "N06AX26")
```

```
egen N06A_pas = max(N06A),by(pasid)
```

```
tab DOAK_pas N06A_pas if tag==1
```

```
gen C01D=.
```

```
replace C01D=1 if (atc== "C01DA02" | atc== "C01DA14")
```

```
egen C01D_pas = max(C01D),by(pasid)
```

```
tab DOAK_pas C01D_pas if tag==1
```

```
gen C02=.
```

```
replace C02=1 if (atc== "C02AC05" | atc== "C02CA04" | atc== "C02DB02" | atc==  
"C02KX02" | atc== "C02KX04" | atc== "C02KX05")
```

```
egen C02_pas = max(C02),by(pasid)
```

```
tab DOAK_pas C02_pas if tag==1
```

```
gen C03=.
```

```
replace C03=1 if (atc== "C03AA03" | atc== "C03AB01" | atc== "C03BA08" | atc==  
"C03CA01" | atc== "C03CA02" | atc== "C03DA01" | atc== "C03DA04" | atc==  
"C03EA01" | atc== "C03XA01")
```

```
egen C03_pas = max(C03),by(pasid)
```

```
tab DOAK_pas C03_pas if tag==1
```

```
gen C07=.
```

```
replace C07=1 if (atc== "C07AA05" | atc== "C07AA07" | atc== "C07AB02" | atc==  
"C07AB03" | atc== "C07AB07" | atc== "C07AG01" | atc== "C07AG02" | atc==  
"C07BB07")
```

```
egen C07_pas = max(C07),by(pasid)
```

```
tab DOAK_pas C07_pas if tag==1
```

gen C08=.

replace C08=1 if (atc== "C08CA01" | atc== "C08CA02" | atc== "C08CA05" | atc==
"C08CA13" | atc== "C08DA01" | atc== "C08DB01")

egen C08_pas = max(C08),by(pasid)

tab DOAK_pas C08_pas if tag==1

gen C09=.

replace C09=1 if (atc== "C09AA01" | atc== "C09AA02" | atc== "C09AA03" | atc==
"C09AA05" | atc== "C09BA02" | atc== "C09BA03" | atc== "C09BB02" | atc==
"C09CA01" | atc== "C09CA02" | atc== "C09CA03" | atc== "C09CA04" | atc==
"C09CA06" | atc== "C09CA07" | atc== "C09CA08" | atc== "C09DA01" | atc==
"C09DA02" | atc== "C09DA03" | atc== "C09DA04" | atc== "C09DA06" | atc==
"C09DA07" | atc== "C09DA08" | atc== "C09DB01" | atc== "C09DX01" | atc==
"C09DX04")

egen C09_pas = max(C09),by(pasid)

tab DOAK_pas C09_pas if tag==1

gen G04CA=.

replace G04CA=1 if (atc== "G04CA02" | atc== "G04CA03" | atc== "G04CA52" |
atc== "G04CA53")

egen G04CA_pas = max(G04CA),by(pasid)

tab DOAK_pas G04CA_pas if tag==1

gen N04B=.

replace N04B=1 if (atc== "N04BA02" | atc== "N04BA03" | atc== "N04BB01" |
atc== "N04BC04" | atc== "N04BC05" | atc== "N04BC09" | atc== "N04BD01" |
atc== "N04BD02" | atc== "N04BX02")

egen N04B_pas = max(N04B),by(pasid)

tab DOAK_pas N04B_pas if tag==1

Vedlegg 2: En norsk oversettelse av CRIDECO Anticholinergic Load Scale (CALs) brukt for å beregne antikolinerg score til studiepopulasjonen. Kun preparater med norsk markedsføringstillatelse er inkludert i denne skalaen. ATC-kode i parentes.

Score 1	Score 2	Score 3
Alimemazin (R06AD01)	Amantadin (N04BB01)	Amitriptylin (N06AA09)
Alprazolam (N05BA12)	Baklofen (M03BX01)	Atropin (A03BA01)
Amisulprid (N05AL05)	Karbamazepin (N03AF01)	Biperiden (N04AA02)
Ampicillin (J01CA01)	Metadon (N07BC02)	Klorprotiksen (N05AF03)
Aripiprazol (N05AX12)	Olanzapin (N05AH03)	Klomipramin (N06AA04)
Atenolol (C07AB03)	Okskarbazepin (N03AF02)	Klozapin (N05AH02)
Azatioprin (L04AX01)	Paroksetin (N06AB05)	Darifenacin (G04BD10)
Bisakodyl (A06AB02)	Perfenazin (N05AB03)	Doksepin (N06AA12)
Bromokriptin (G02CB01)	Proklorperazin (N05AB04)	Doksylamin (R06AA09)
Bupropion (N06AX12)	Kvetiapin (N05AH04)	Fesoterodin (G04BD11)
Kaptopril (C09AA01)	Ranitidin (A02BA02)	Hydroksyzin (N05BB01)
Celecoxib (M01AH01)	Tramadol (N02AX02)	Hyoscyamin (A03BA03)
Cefalotin (J01DB03)	Zuklopentiksol (N05AF05)	Levomepromazin (N05AA02)
Cetirizin (R06AE07)		Meklozin (R06AE05)
Citalopram (N06AB04)		Nortriptylin (N06AA10)
Klindamycin (J01FF01)		Oksybutynin (G04BD04)
Klonazepam (N03AE01)		Prometazin (R06AD02)
Kodein (R05DA04) (N02AJ06)*		Skopolamin (A04AD01)
Kolkisin (M04AC01)		Solifenacin (G04BD08)
Kortison (H02AB10)		Tolterodin (G04BD07)
Desloratadin (R06AX27)		Trimipramin (N06AA06)
Deksametason (H02AB02)		
Diazepam (N05BA01)		
Digoksin (C01AA05)		
Diltiazem (C08DB01)		
Dipyridamol (B01AC07)		
Entakapon (N04BX02)		

Escitalopram (N06AB10)		
Famotidin (A02BA03)		
Fentanyl (N01AH01)		
Feksofenadin (R06AX26)		
Flunitrazepam (N05CD03)		
Flupentiksol (N05AF01)		
Fluoksetin (N05CD01)		
Fluvoksamin (N06AB08)		
Furosemid (C03CA01)		
Gentamicin (J01GB03)		
Glykopyrtronium (R03BB06)		
Guaiifenesin (R05CA03) (R05FA02)**		
Haloperidol (N05AD01)		
Hydralazin (C02DB02)		
Hydrokortison (H02AB09)		
Ipratropium (R03BB01)		
Isosorbidmononitrat (C01DA14)		
Ketorolak (M01AB15)		
Ketotifen (R06AX17)		
Levocetirizin (R06AE09)		
Levodopa+karbidopa (N04BA02)		
Litium (N05AN01)		
Loperamid (A07DA03)		
Loratadin (R06AX13)		
Lorazepam (N05BA06)		
Metformin (A10BA02)		
Metotreksat (L04AX03)		
Metylprednisolon (H02AB04)		
Metoklopramid (A03FA01)		
Metoprolol (C07AB02)		
Midazolam (N05CD08)		
Mirtazapin (N06AX11)		

Morfin (N02AA01)		
Naratriptan (N02CC02)		
Nifedipin (C08CA05)		
Oksazepam (N05BA04)		
Oksykodon (N02AA05)		
Paliperidon (N05AX13)		
Fenobarbital (N03AA02)		
Piperacillin (J01CA12)		
Pramipeksol (N04BC05)		
Prednisolon (H02AB06)		
Risperidon (N05AX08)		
Rotigotin (N04BC09)		
Selegilin (N04BD01)		
Sertralin (N06AB06)		
Sumatriptan (N02CC01)		
Teofyllin (R03DA04)		
Tiotropium (R03BB04)		
Triamcinolon (H02AB08)		
Valproinsyre (N03AG01)		
Vankomycin (J01XA01)		
Venlafaksin (N06AX16)		
Warfarin (B01AA03)		
Ziprasidon (N05AE04)		
Zolmitriptan (N02CC03)		

*kombinasjonspreparat med paracetamol

**kombinasjonspreparat med etylmorfin

Vedlegg 3: Detaljert informasjon med hvor mange pasienter det var for hver aldersgruppe totalt av pasientene som brukte DOAK. Figur 7 er basert på denne tabellen.

Aldersgrupper	Antall brukere
20-29 år	6
30-39 år	27
40-44 år	15
45-49 år	35
50-54 år	70
55-59 år	119
60-64 år	183
65-69 år	399
70-74 år	928
75-79 år	1 572
80-84 år	2 612
85-89 år	3 816
90-94 år	2 908
95-99 år	915
100-107 år	65

Vedlegg 4: Detaljert informasjon med hvor mange pasienter det var for hver aldersgruppe totalt av pasientene som brukte dabigatran, rivaroksaban, apiksaban og edoksaban. Figur 8 er basert på denne tabellen.

Aldersgrupper	Dabigatran	Rivaroksaban	Apiksaban	Edoksaban
20-29 år		4	2	
30-39 år	2	18	7	
40-44 år	1	9	5	
45-49 år	2	17	16	
50-54 år	5	27	38	
55-59 år	14	53	52	
60-64 år	10	66	106	1
65-69 år	33	118	246	2
70-74 år	93	262	569	4
75-79 år	135	401	1 030	6
80-84 år	229	628	1 749	6
85-89 år	279	828	2 689	20
90-94 år	223	611	2 065	9
95-99 år	42	182	688	3
100-107 år	7	11	47	

Vedlegg 5: Fullstendig oversikt over hvilke legemidler med interaksjonspotensial som brukes av pasienter med DOAK, sortert etter alvorlighetsgrad av interaksjon. Dette vedlegget har gitt utgangspunkt i tabell 5.

Bør unngås:	Forholdsregler bør tas:
Warfarin (B01AA03) – 10 pasienter	Escitalopram (N06AB10) – 980 pasienter
Enoksaparin (B01AB05) – 8 pasienter	Acetylsalisylsyre (lavdose) (B01AC06) – 964 pasienter
Heparin (B01AB01) – 5 pasienter	Amiodaron (C01BD01) – 350 pasienter
Dalteparin (B01AB04) – 4 pasienter	Verapamil (C08DA01) – 297 pasienter
Karbamazepin (N03AF01) – 3 pasienter	Sertralin (N06AB06) – 258 pasienter
Fenytoin (N03AB02) – 2 pasienter	Venlafaksin (N06AX16) – 237 pasienter
Fenobarbital (N03AA02) – 2 pasienter	Klopidogrel (B01AC04) – 219 pasienter
	Citalopram (N06AB04) – 189 pasienter
	Diltiazem (C08DB01) – 82 pasienter
	Ibuprofen (M01AE01) – 79 pasienter
	Seroxat (N06AB05) – 77 pasienter
	Karbamazepin (N03AF01) – 73 pasienter
	Dronedaron (C01BD07) – 54 pasienter
	Diklofenak (M01AB05) – 53 pasienter
	Naproxen + esomeprazol (M01AE52) – 38 pasienter
	Vortioksetin (N06AX26) – 33 pasienter
	Naproxen (M01AE02) – 26 pasienter
	Duloksetin (N06AX21) – 25 pasienter
	Fenobarbital (N03AA02) – 21 pasienter
	Fluoksetin (N06AB03) – 18 pasienter
	Fenytoin (N03AB02) – 15 pasienter
	Klomipramin (N06AA04) – 13 pasienter
	Ciklosporin (L04AD01) – 9 pasienter
	Acetylsalisylsyre + dipyridamol (B01AC30) – 8 pasienter
	Enzalutamid (L02BB04) – 7 pasienter

	Dipyridamol (B01AC07) – 7 pasienter
	Piroksikam (M01AC01) – 3 pasienter
	Meloksikam (M01AC06) – 3 pasienter
	Tikagrelor (B01AC24) – 2 pasienter
	Kobicistat* (J05AR18) – 2 pasienter
	Ketoprofen (M01AE03) – 2 pasienter
	Rifampicin (J04AB02) – 2 pasienter
	Fluvoksamin (N06AB08) – 2 pasienter
	Acetylsalisylsyre (høydose) (N02BA01) – 1 pasient
	Primidon (N03AA03) – 1 pasient
SUM: 34 interaksjoner	SUM: 4150 interaksjoner

*kobicistat ble i begge tilfellene brukt som kombinasjonspreparatet Genvoya, inneholdende kobicistat, elvitegravir, emtricitabin og tenofoviralafenamid (J05AR18)