

Kartlegging og håndtering av  
kombinasjonsbehandling mellom  
kolinesterasehemmer og antikolinerge  
legemidler – en studie ved Bærum sykehus

Anne Sverdrup Efstad



Erfaringsbasert masteroppgave i klinisk farmasi

Farmasøytisk institutt

Det matematisk-naturvitenskapelige fakultet

UNIVERSITETET I OSLO

15. januar 2012

Kartlegging og håndtering av  
kombinasjonsbehandling mellom  
kolinesterasehemmer og antikolinerge  
legemidler – en studie ved Bærum sykehus

Anne Sverdrup Efjestad



Veiledere:

Professor Espen Molden  
Dr. med. Anne Rita Øksengård

Utført ved  
Seksjon for Geriatri, Slag og rehabilitering,  
Avdeling for nevrologi, geriatri og rehabilitering,  
Bærum sykehus

## **Forord**

Legemiddelbehandling for eldre pasienter er kompleks, og mange faktorer er avgjørende for et optimalt resultat. Det har vært inspirerende å arbeide med legemiddelrelaterte problemer knyttet til behandling med kolinesterasehemmere av demente pasienter. Hensikten har vært å bidra til å optimalisere behandlingen generelt og relatert til kolinesterasehemmeren spesielt. Hovedfokus for oppgaven har vært vurdering og registrering av antikolinerg medikasjon gitt samtidig med kolinesterasehemmer og en vurdering og registrering av om antikolinerg medikasjon kan seponeres eller endres.

Veiledere for masteroppgaven har vært professor Espen Molden, Farmasøytisk institutt, UiO og dr. med. Anne Rita Øksengård, Karolinska instituttet, tidligere overlege ved seksjon for Geriatri, Slag og Rehabilitering (GSR), Bærum sykehus, Vestre Viken HF (VVHF).

Den praktiske del av oppgaven er utført ved GSR, Bærum Sykehus, VVHF. Jeg takker for gode innspill fra mine veiledere knyttet til planlegging, gjennomføring og utarbeidelse av masteroppgaven, og for tilrettelegging fra personalet ved GSR og fra Sykehuset Asker og Bærum i forbindelse med gjennomføring av oppgaven. En spesiell takk til prof. Espen Molden for faglig inspirasjon gjennom studietiden, og for å ha bidratt med idéen til oppgaven. En takk rettes også til Sykehusapotekene HF for støtten til masterstudiet.

Bærum, 15. januar 2012

Anne Sverdrup Efstad

# Innholdsfortegnelse

<b>Forord</b> .....	<b>1</b>
<b>Innholdsfortegnelse</b> .....	<b>2</b>
<b>Forkortelser</b> .....	<b>3</b>
<b>Sammendrag</b> .....	<b>4</b>
<b>1. Introduksjon</b> .....	<b>5</b>
1.1 Bakgrunn .....	5
1.2 Kolinesterasehemmere.....	6
1.2.1 Virkningsmekanisme og klinisk effekt .....	6
1.2.2 Farmakokinetikk .....	8
1.2.3 Bivirkninger .....	8
1.2.4 Farmakodynamiske interaksjoner .....	10
1.3 Legemidler med antikolinerge effekter .....	10
1.4 Kombinasjon av kolinesterasehemmere og antikolinerge legemidler .....	11
1.5 Hensikten med studien.....	12
<b>2. Metode</b> .....	<b>13</b>
2.1 Pasientinkludering.....	13
2.2 Legemiddelgjennomgang .....	13
2.2.1 Skåring av antikolinerge legemidler .....	14
2.2.2 Identifisering av andre legemiddelrelaterte problemer .....	15
2.3 Registrering av eventuelle endringstiltak .....	16
2.4 Databearbeidelse .....	16
<b>3. Resultater</b> .....	<b>17</b>
3.1 Pasient-karakteristika .....	17
3.2 Antikolinerg belastning.....	18
3.3 Andre LRP påvist ved legemiddelgjennomgang .....	19
3.4 Utfall av påviste LRP .....	21
<b>4. Diskusjon</b> .....	<b>22</b>
<b>5. Konklusjon</b> .....	<b>27</b>
<b>Litteraturliste</b> .....	<b>28</b>

## Forkortelser

ACh	Acetylcholine
ADS	Anticholinergic Drug Scale
ATC	Anatomical Therapeutic Chemical
AUC	Area Under the Curve
AV	Atrioventrikulær
CNS	Central Nervous System
CYP-450	Cytokrom P-450
DIPS	Distribuert Informasjons og Pasientdatasystem i Sykehus
DRUID	Drug Information Database
EKG	Elektrokardiogram
H <sub>2</sub> -reseptorantagonist	Histaminerg H <sub>2</sub> -reseptorantagonist
ICD	International Classification of Diseases and Related Health Problems
LRP	Legemiddelrelatert problem
MMS	Mini Mental Status
NNT	Number Needed to Treat
P-gp	P-glykoprotein
REK	Regional Etisk Komité
SPC	Summary of Product Characteristics
SSRI	Selective Serotonine Re-uptake Inhibitor
STOPP	Screening Tool of Older Person's Prescriptions
V <sub>d</sub>	Volume of Distribution
WHO	World Health Organization

## Sammendrag

**Bakgrunn:** Effekten av kolinesterasehemmere kan bli redusert eller opphøre i kombinasjon med legemidler med antikolinerge egenskaper.

**Hensikt:** Hensikten med studien var i) å kartlegge omfanget av kombinasjonsbehandlingen mellom kolinesterasehemmere og antikolinerge legemidler ved Bærum sykehus, og ii) å undersøke i hvilken grad intervensjon av farmasøyt kunne bidra til å unngå disse ugunstige interaksjonene hos en sårbar pasientgruppe.

**Metode:** Studien ble gjennomført ved seksjon for Geriatri, Slag og Rehabilitering, GSR, ved Bærum sykehus i perioden juni-desember 2011. En oversikt over legemidler med antikolinerge egenskaper og legemidlenes antikolinerge skår ble utarbeidet som et studieverktøy på grunnlag av tre publiserte artikler og produktmonografier (SPC) for enkelte preparater registrert i Norge. Samlet antikolinerg skår ble systematisk registrert for pasienter som skulle starte opp med eller allerede var under behandling med en kolinesterasehemmer. Endring i medisinerings ble foreslått ved skår på to eller mer. Etter farmasøytisk intervensjon ble endring i medisinerings og ny samlet antikolinerg skår registrert. Andre legemiddelrelaterte problemer, LRP, ble også registrert og dokumentert.

**Resultater:** Totalt 50 pasienter ble inkludert i studien hvorav 14 (28 %) hadde antikolinerg skår på 2 eller mer. For disse ble endring i medisinerings gjort som følge av farmasøytisk intervensjon, og antikolinerg skår ble redusert til i gjennomsnitt 0,8 pr. pasient. I alt 39 av pasientene (78 %) hadde andre LRP. I gjennomsnitt ble det identifisert 1,6 LRP pr. pasient hos disse pasientene. I tillegg kom LRP som følge av kombinasjonen av kolinesterasehemmer og antikolinergt legemiddel.

**Konklusjon:** Det ble observert en høy forekomst av kombinasjonsbehandling av kolinesterasehemmer og antikolinerge legemidler ved Bærum sykehus. Hos alle pasientene med samlet antikolinerg skår på 2 eller mer resulterte farmasøytisk intervensjon i endringstiltak i den hensikt å redusere den antikolinerge belastningen. Dette illustrerer at klinisk farmasøyt kan spille en viktig rolle i tverrfaglige team for å optimalisere legemiddelbehandlingen.

# 1. Introduksjon

## 1.1 Bakgrunn

Acetylkolin, ACh, er distribuert i sentralnervesystemet, CNS, i det autonome nervesystem og i motoriske endeplater i skjelettmuskulatur (1). Kolinerg stimulering anses som sentralt for læring, oppmerksomhet og hukommelse (2). Demens defineres i Norge i henhold til International Classification of Diseases and Related Health Problems versjon 10, ICD-10, og innebærer en varig svikt innen flere kognitive funksjoner, herunder hukommelse, som er av en slik grad at tilstanden har negativ innvirkning på dagliglivet (2, 3). Ved Alzheimers sykdom som er den vanligste årsaken til demens og som også omtales som Alzheimers demens, avleires betaamyloidprotein i hjernen, et protein med 42 aminosyrer. Nucleus basalis Meynert er et senter som produserer ACh og blir tidlig rammet ved Alzheimers demens (2). Ødeleggelse i dette kjerneområdet fører til tap av kolinerge nevroner og blant annet ACh (4). M1 muskarinerge reseptorer får redusert kobling til G-proteiner, og antallet presynaptiske M2 muskarinerge reseptorer blir redusert (5). Det frigjøres mindre ACh i den synaptiske spalte, og mindre ACh får virke på reseptorene (2). Redusert kognisjon og endring av atferd kan være en direkte følge av acetylkolintapet (4).

Insidensen av alle demensformer øker med alderen, og komorbiditet og polyfarmasi øker risikoen for sentrale antikolinerge bivirkninger (6). Bruk av legemidler med antikolinerge egenskaper er assosiert med en økt risiko for kognitiv dysfunksjon og økt risiko for utvikling av demenssymptomer hos eldre personer. Det er gjort studier som viser omfattende bruk av antikolinerge legemidler hos eldre, og videre at bruken kan medføre svekket kognisjon og forverring av demenssymptomer (7-11). Mye tyder på at risikoen for negative effekter på kognitiv funksjon øker ved bruk av flere antikolinerge legemidler samtidig, men avtar ved seponering av de antikolinerge midlene (5, 7).

Kolinesteraser fjerner hurtig ACh fra synapsespalten (1). Legemidler som hemmer kolinesterase har derfor blitt utviklet som en behandling mot Alzheimers demens. Effekten av kolinesterasehemmere kan imidlertid bli redusert eller opphøre i kombinasjon med legemidler som har antikolinerge egenskaper (12-16). Nedsatt effekt av kolinesterasehemmeren kan igjen bidra til en progresjon av symptomene ved Alzheimers demens. I hvilken grad denne typen uheldige legemiddelkombinasjoner forekommer blant pasienter på Bærum sykehus, og om

anvendelse av farmasøytisk kompetanse kan bidra til å forebygge problemer knyttet til denne typen komedisinering, er ukjent.

## *1.2 Kolinesterasehemmere*

### *1.2.1 Virkningsmekanisme og klinisk effekt*

Det finnes etter hvert flere ulike kolinesterasehemmere på markedet. Donepezil (N06DA02) var det første legemidlet som ble godkjent for bruk ved Alzheimers demens, mens rivastigmin (N06DA03) og galantamin (N06DA04) har blitt registrert senere (12, 17).

Acetylkolinoverføringen i hjernens nerveceller kan økes ved å hemme nedbrytningen av ACh, eller ved å stimulere acetylkolinreceptorene. De nevnte kolinesterasehemmere har noe ulike farmakokinetiske egenskaper, men alle virker ved å hemme nedbrytningen av ACh ved å blokkere enzymet acetylkolinesterase og bedre signaloverføringen i CNS (18-20). Donepezil fører til reversibel hemming av acetylkolinesterase. Rivastigmin hemmer både acetylkolinesterase og butyrylkolinesterase. Galantamin fører til reversibel hemming av acetylkolinesterase og har en allosterisk binding til presynaptiske nikotinreseptorer (6, 21). Virkningen er relativt CNS-spesifikk, men spesifisiteten er doseavhengig (1).

Siden introduksjonen i 1997 er kolinesterasehemmere brukt som symptomatisk førstehåndsbehandling av Alzheimers demens, og indikasjonen for alle de tre kolinesterasehemmerene er symptomatisk behandling av Alzheimers demens av mild til moderat grad (3, 18-20). Preparatene har kun vist effekt ved tidlig Alzheimers demens og er ikke vist å ha effekt ved milde kognitive forstyrrelser (22). En Cochrane-oversikt konkluderte med at alle tre kolinesterasehemmere har symptomatisk effekt ved mild til moderat Alzheimers demens, og at det ikke var noen forskjell mellom de ulike kolinesterasehemmerene med hensyn til effekt (23). Målt ved Alzheimer's Disease Assessment Scale-Cognitive Section (ADAS-cog), som skårer fra 0 (best) til 70 (verst), er effekten i gjennomsnitt vist å være -2,7 poeng (23). Klinisk effekt av kolinesterasehemmere er dermed begrenset, men et viktig poeng er at det er observert store individuelle forskjeller i respons ved Alzheimers demens (2).



En rekke randomiserte studier, for det meste av kort varighet, har indikert at kolinesterasehemmere også har en viss gunstig effekt ved vaskulær demens og ved demens forårsaket av lewylegemer (23). Det er også vist at kolinesterasehemmere kan ha effekt ved demens ved Parkinsons sykdom (4). Rivastigmin i legemiddelformene harde kapsler og mikstur har også indikasjonen ”symptomatisk behandling av demens av mild til moderat alvorlig grad hos pasienter med idiopatisk Parkinsons sykdom”. Det pågår studier som inkluderer pasienter med Alzheimers demens av alvorlig grad, men man kan ikke gi noen generelle råd for behandling av denne pasientgruppen med kolinesterasehemmer (2).

Mini Mental Status-testen (MMS-testen) brukes ofte for å vurdere effekten av kolinesterasehemmere og er et screeningverktøy der man kan få en indikasjon på om det foreligger kognitiv svikt. Testen består av et 30-poeng spørreskjema, og en eldre person skal vanligvis ha en skår mellom 27 og 30. Ved lavere skår foreligger det mental svikt, men ikke nødvendigvis demens (2). Skår på 24 eller lavere indikerer en såpass uttalt svekkelse i kognitiv funksjon som tilsier at pasienten har problemer med å klare seg i dagliglivet, 10-19 indikerer moderat demens og under 10 alvorlig demens. Den årlige reduksjonen i MMS-skår ved Alzheimers demens er omkring 2,8 poeng (variasjon 1,8-4,3) (24). Effekten av medikamentell behandling er gjennomsnittlig 1,5 poeng bedre skår enn i kontrollgruppen målt med MMS-testen (24). Det er anbefalt at den kliniske nytten av behandlingen revurderes jevnlig (25). Bare hos pasienter der MMS-skår er økt eller stabilisert etter 2-4 måneder, og der det blir bedre resultater på andre kliniske tester, bør behandlingen fortsette (24). Klinisk skjønn vil bestemme hvor lenge en pasient skal behandles. Noen pasienter responderer bedre og over lengre tid enn andre. Man vet ikke hvilke pasienter som har best effekt, eller hvor lenge behandlingen bør vare (24). Effekten varer i bare 5-6 måneder hos noen pasienter, hos andre noen år (2).

Selv om kognitive, psykiatriske og adferdsmessige symptomer og funksjonsevne i dagliglivet bedres med bruk av kolinesterasehemmere, anses effektene som beskjedne eller moderate. NNT (eng. 'number needed to treat') defineres som antallet pasienter som må behandles for at én skal ha nytte av behandlingen. Dersom bedring av symptomene legges til grunn som effektmål, er NNT vist å være i størrelsesområde 5-7 ved behandling med kolinesterasehemmere. Når stabilisering eller redusert forverring er effektmål, blir NNT 2-3 (4). Spørsmål er reist om disse beskjedne, men likevel statistisk signifikante effektene, virkelig har klinisk betydning (24, 26). Randomiserte, kliniske studier som er utført på

kolinesterasehemmere er i hovedsak placebo-kontrollerte studier, og for å sikre intern validitet er pasienter med multiple komorbide tilstander ekskludert (27). Dette innebærer at vi har lite informasjon om effekter og bivirkninger i vanlige pasientpopulasjoner.

### *1.2.2 Farmakokinetikk*

Rivastigmin blir metabolisert av esteraser, og har dermed et lite farmakokinetisk interaksjonspotensiale. De to andre metaboliseres av CYP-450 (cytokrom P-450) (18-20, 28). Donepezil metaboliseres via CYP2D6, CYP3A4 og glukuronidering. Interaksjonsstudier som er utført in vitro viser at CYP3A4-hemmeren ketokonazol og CYP2D6-hemmeren kinidin hemmer donepezilmetabolismen. I en studie på friske frivillige med ketokonazol ble gjennomsnittlig donepezilkonsentrasjon økt med 30 %. Siden betydningen av en hemmende eller induserende effekt ikke fullt ut er kjent, bør kombinasjoner med potente CYP3A4- og CYP2D6-hemmere brukes med forsiktighet (18). Galantamin metaboliseres primært via CYP2D6 og CYP3A4. Det er vist at CYP 2D6-hemmeren paroksetin øker arealet under plasmakonsentrasjons-tidskurven, AUC, av galantamin med 40 % (20, 28). Ved initiering av behandling med potente hemmere av CYP2D6 eller CYP3A4 kan en reduksjon av galantamindosen vurderes for å unngå økt forekomst av kolinerge bivirkninger, fortrinnsvis kvalme og oppkast (20).

Donepezil har i motsetning til rivastigmin og galantamin en lang halveringstid, ca. 70 timer, og det er derfor ikke nødvendig å innta legemidlet mer enn en gang pr. døgn. Biotilgjengeligheten er tilnærmet fullstendig og distribusjonsvolumet  $V_d$  12-16 L/kg. Rivastigmin har en halveringstid på ca. 1,4 timer, biotilgjengeligheten er 36 %  $\pm$  13 % og  $V_d$  1,8-2,7 L/kg. Galantamin har en halveringstid på 8-10 timer, biotilgjengeligheten er ca. 90 % og  $V_d$  i gjennomsnitt 175 L (2, 18-20, 29).

### *1.2.3 Bivirkninger*

En norsk undersøkelse har vist at bivirkninger av kolinesterasehemmere ble registrert hos 23 % av pasientene. De fleste som utviklet bivirkninger fortsatte behandlingen, men dosen ble redusert hos 4 % og behandlingen avsluttet hos 8 %. Hos 10 % av pasientene var bivirkningene alvorlige (30).

Kolinesterasehemmere har i hovedsak kolinerge bivirkninger. Ingen av de tre kolinesterasehemmerene fører til selektiv økning av ACh i hjernen, men til økning av ACh i alle kroppens celler som bruker ACh som transmittersubstans. Dette kan gi økt spyttsekresjon, diaré, kvalme, brekninger og inkontinens, samt svimmelhet, insomni, krampeanfoll, hypotensjon og psykiatriske symptomer som delir (1, 2, 11). Det må utvises generell forsiktighet med kolinesterasehemmere i forhold til å redusere risikoen for bivirkninger, spesielt via legemiddelinteraksjoner (11).

Bivirkningene av kolinesterasehemmere er vanligvis doseavhengige og kan forsøksvis unngås ved lav initialdose og langsom doseøkning, men de kan være alvorlige med intens oppkast (2, 11). Det er en risiko for dehydrering ved at kolinerge effekter kan gi økt svette. Hjertebivirkninger kan opptre som bradykardi, synkope, hjerteinfarkt, hjertestans, AV-blokk (atrioventrikulær-blokk) og uspesifikke arytmier (11). Insidensen av gastrointestinale bivirkninger er lavere hos donepezil-behandlede pasienter sammenlignet med rivastigmin og galantamin (27).

De tre kolinesterasehemmerene har litt forskjellig kinetikk og bivirkninger uten at klinisk relevante effektforskjeller foreløpig er påvist. Dette innebærer at de eneste indikasjoner for preparatskifte er de legemiddelrelaterte problemene bivirkninger og interaksjoner (31). Et legemiddelrelatert problem, LRP, defineres som en hendelse eller et forhold i forbindelse med legemiddelbehandlingen som reelt eller potensielt interagerer med ønsket helseeffekt (32). For å forebygge bivirkninger i forbindelse med preparatskifte anbefales en pause på 5 halveringstider før den nye behandlingen påbegynnes (17).

Det er vist at pasienter kan få kramper etter rask seponering av antikolinergt legemiddel ved samtidig bruk av en kolinesterasehemmer. Hvis et legemiddel med antikolinerg aktivitet byttes til ett uten, må det gjøres forsiktig og langsomt for å unngå antikolinerge seponeringssymptomer (15).

### *1.2.4 Farmakodynamiske interaksjoner*

Kolinesterasehemmere har en direkte negativ kronotrop effekt, og en indirekte kronotrop effekt pga kvalme og oppkast som medfører vagusstimulering (1). Produktmonografi (SPC) for donepezil angir at svimmelhet er en hyppig bivirkning; synkope en mindre hyppig og hjertearytmier (inkludert bradykardi og AV-blokk) en sjelden bivirkning (18).

Kolinesterasehemmere kan interagere farmakodynamisk med kolinerge og antikolinerge legemidler. På grunn av den kolinerge effekten økes risikoen for synkope og kardial arytmi i kombinasjon med legemidler som nedsetter hjertefrekvensen, samt i kombinasjon med legemidler som påvirker hjertets ledningssystem f.eks kalsiumblokkeren diltiazem (17).

Interaksjoner er et potensielt bidrag til at det er stor individuell variasjon i klinisk respons av kolinesterasehemmere. En aktuell farmakodynamisk interaksjon i så måte, er oppheving av effekt ved samtidig bruk av antikolinerge substanser. Antikolinergika motvirker direkte den terapeutiske effekten av kolinesterasehemmeren. Dette kan illustreres ved at atropin brukes som antidot ved overdosering med donepezil (14).

### *1.3 Legemidler med antikolinerge effekter*

Mange vanlig brukte legemidler har primære- eller sekundære antikolinerge effekter som kan gi fra milde til potensielt letale bivirkninger. Antikolinerge bivirkninger forekommer ofte med legemidler som forskrives med andre tilsiktede virkninger, slik som antihistaminer, antidepressiva og antipsykotika. Antikolinergika brukes også i den primære behandlingen, for eksempel oksybutynin ved urininkontinens. Typiske antikolinerge bivirkninger er hukommelsestap, desorientering, svimmelhet og fall, agitasjon, paranoia og delir-, samt obstipasjon, tørre øyne, munntørhet, svelgeproblemer, takykardi og urinretensjon (33).

Kolinerg aktivitet i hjernen reduseres med alder og gjør eldre personer spesielt følsomme overfor antikolinerge effekter av legemidler. Eldre mennesker vil lettere enn yngre få utløst kognitive bivirkninger ved tilførsel av legemidler med antikolinerg effekt i hjernen, for eksempel vil oppmerksomheten reduseres og hukommelsen bli dårligere (2, 34, 35).

Ancelin og medarbeidere påviste en mild kognitiv forstyrrelse hos 80 % av pasienter som brukte antikolinerge legemidler (9). Dette indikerer at bruk av antikolinerge legemidler er en sterk prediktor for mild kognitiv forstyrrelse. Samme undersøkelse henviser til at opp til 30 % av eldre i sykehjem i gjennomsnitt behandles med mer enn to antikolinerge legemidler (9). Slike legemidler vil kunne ha en mer toksisk effekt på eldre enn yngre, pga økt permeabilitet av blod-hjerne barrieren, samt langsommere metabolisme og -eliminering med økende alder (6, 8). Bruk av antikolinerge legemidler er assosiert med lav MMS-skår (36, 37) og økt dødelighet hos eldre (37).

Skår for antikolinerg belastning er brukt som kvalitetsindikator i flere studier, og det er tidligere vist et mulig potensial for redusert bruk av legemidler med antikolinerg aktivitet i sykehjem i Norge (38). Det er publisert flere oversikter over legemidler med antikolinerge egenskaper (14, 33, 36, 39), men disse er ikke fullstendige og heller ikke tilpasset preparatene registrert i Norge. Den norske versjonen av STOPP (screeningverktøy for potensielt uhensiktsmessige legemidler til eldre) gir opplysninger om en del legemidler med antikolinerge egenskaper, men er ikke en fullstendig oversikt (40).

#### *1.4 Kombinering av kolinesterasehemmere og antikolinerge legemidler*

Pasienter med Alzheimers demens vil være spesielt sensitive overfor bivirkninger av antikolinerge legemidler i CNS, og antikolinergika bør derfor i utgangspunktet unngås hos disse pasientene. Flere farmakoepidemiologiske studier har imidlertid vist at det er relativt vanlig å kombinere kolinesterasehemmer med ett eller flere antikolinerge legemidler (13-16).

Mange legemidler fra ulike terapiområder har minimal- eller ingen antikolinerg aktivitet og kan erstatte midler med uønskede antikolinerge effekter. De antikolinerge egenskapene og potensielle bivirkningene kan være ukjent for forskrivende lege, samtidig som alternative preparater uten antikolinerge egenskaper kan være tilgjengelig.

Ved bruk av kolinesterasehemmere bør legen ta i betraktning at de vil kunne gi en del bivirkninger på grunn av kolinerg overstimulering. Det er sannsynlig at antikolinerge legemidler av og til forskrives mot bivirkninger forårsaket av kolinesterasehemmeren i seg selv, for eks. H<sub>2</sub>-reseptorantagonister (histaminerge H<sub>2</sub>-reseptorantagonister) mot gastrointestinale bivirkninger, eller urologiske spasmolytika på grunn av inkontinens (15).

Denne 'farmakologiske antagonismen' medfører imidlertid at ingen av legemidlene vil gi optimal effekt ved kombinert bruk (13).

### *1.5 Hensikten med studien*

Den overordnede hensikten med denne studien var å kartlegge omfanget av kombinasjonsbehandling mellom kolinesterasehemmere og antikolinerge legemidler, samt å undersøke i hvilken grad farmasøytisk intervensjon kunne bidra til å unngå disse ugunstige interaksjonene hos polikliniske og inneliggende pasienter ved Bærum sykehus. Sekundært var det også ønskelig å kartlegge og håndtere andre typer LRP i denne pasientgruppen.

## 2. Metode

### 2.1 Pasientinklusion

Både polikliniske pasienter (geriatrik dagpost, geriatrik poliklinikk og hukommelsespoliklinikk) og inneliggende pasienter ble inkludert i prosjektet. Disse pasientene skulle starte opp med eller var allerede under behandling med en kolinesterasehemmer.

Pasienter som fikk kolinesterasehemmeren seponert ved den aktuelle polikliniske konsultasjonen eller under sykehusoppholdet ble også inkludert. Det ble vurdert om eventuell samtidig antikolinerg medikasjon hos disse pasientene kunne ha bidratt til manglende effekt som årsak til seponering. De aktuelle pasientene ble kommentert særskilt i resultatene.

Prosjektet ble fremlagt for Regional Etisk Komité (REK) som vurderte det som et kvalitetssikringsprosjekt (ikke søknadspliktig til REK). Videre ble gjennomføring av prosjektet godkjent av Personvernombudet, Forskningsutvalget og Medisinsk klinikk ved Bærum sykehus. Godkjenningene er samlet i Appendiks VII. Alle persondata ble aidentifisert, og den tilhørende kodelisten ble oppbevart nedlåst og adskilt fra andre data.

### 2.2 Legemiddelgjennomgang

For de inneliggende pasientene ble informasjon om legemiddelbruk hentet fra pasientjournal. For de polikliniske pasientene ble opplysninger om legemiddelbruk hentet fra scannet henvisning i elektronisk pasientjournal, DIPS, fra henvisende lege. I de tilfeller henvisningen ikke inneholdt informasjon om pasientens legemiddelbruk, ble opplysningene innhentet fra pasienten selv, pårørende, fastlegen og/eller hjemmesykepleien.

Legemiddelgjennomgangen omfattet:

- Nummerering av pasientene, registrering av alder, kjønn og behandlende enhet. Identifisering av legemidler med antikolinerg aktivitet, antall pr. pasient, type og dosering, se Appendiks III. Registrering av antikolinerg medikasjon og -skår ble gjort i henhold til registreringsverktøyet beskrevet i pkt. 2.2.1 og er samlet i Appendiks I.
- Forslag til endringer og registrering av faktiske endringer. En oversikt over testede legemidler uten antikolinerg aktivitet ble utarbeidet og benyttet som utgangspunkt for

anbefaling om skifte av preparat, se Appendiks II. Oversikten ble inndelt etter anatomisk terapeutisk kjemisk klassifikasjonssystemet, ATC-klassifikasjonssystemet.

- Identifisering av øvrige LRP, antall pr. pasient, klassifisering som beskrevet i pkt. 2.2.2, forslag til endring og utfall. LRP knyttet til kolinesterasehemmerene ble spesielt omtalt, se tabell 3 og Appendiks IV.
- Et eget skjema ble benyttet i forbindelse med innhenting av opplysningene og registrering av LRP, se Appendiks V.

### 2.2.1 Skåring av antikolinerge legemidler

For å måle antikolinerg belastning ble det benyttet en fire-graders klassifisering i tråd med det som har vært vanlig i internasjonale studier (eng. 'anticholinergic drug scale', ADS). ADS-klassifiseringen (Appendiks I og II) skårer legemidler fra 0 til 3, der 0 betyr ingen antikolinerg aktivitet, 1 betyr potensielt antikolinerg, 2 betyr klinisk signifikant antikolinerg og 3 betyr sterk antikolinerg aktivitet (15). Total ADS-skår ble summert for hver pasient, som et mål på den totale antikolinerge belastning den enkelte pasient ble utsatt for.

To av de mest fullstendige oversiktene omkring antikolinerg aktivitet av legemidler har blitt publisert av Carnahan et al. (33) og Chew et al. (39). ADS-skåringen i dette prosjektet ble basert på disse. Chew et al. ble vektlagt foran Carnahan et al. i de tilfeller de to oversiktene klassifiserte ulikt, ettersom førstnevnte tar utgangspunkt i *in vitro*-testing med terapeutiske serumkonsentrasjoner.

Oversiktene baserer seg i stor grad på *in vitro*-testing av antikolinerg aktivitet, der evne til å fortrenge muskarinerg ligand (tritiert quinuclidinyl benzilat,  $^3H$ -QNB) til muskarinerge receptorer fra rottehjerne sammenlignes med atropin som referanse (41). Basert på evnen til å fortrenge  $^3H$ -QNB gis legemidlene en antikolinerg skår (fra 0 til 3).

Digitoksin har antatt samme antikolinerge effekt som digoksin. Digoksin er det best dokumenterte digitalispreparatet. Det er vist at digoksin har antikolinerg aktivitet, spesielt ved serumkonsentrasjoner i øvre del av referanseområdet (ADS-skår lik 1). Pga. strukturlikheten med digoksin, ble digitoksin også klassifisert med antikolinerg skår på 1 i dette prosjektet.



En artikkel om antikolinerg aktivitet av urologiske spasmolytika publisert av Jakobsen og medarbeidere i 2011 ble lagt til grunn for klassifisering av antikolinerg effekt av midlene i denne gruppen (41). Basert på denne artikkelen ble urologiske spasmolytika klassifisert med følgende ADS-skår i dette prosjektet: tolterodin og fesoterodin skår 3, solifenacin og oksybutynin skår 2, og darifenacin skår 1.

Noen få legemidler ble lagt til i listen som dannet utgangspunkt for klassifisering av antikolinerg effekt i Appendiks I. Disse ble vurdert som antikolinerge basert på opplysninger i SPC og strukturlikheter med andre antikolinerge substanser. Dette gjaldt alimemazin, klorprotiksen og levomepromazin, som ble registrert med antikolinerg skår 3, og zuklopentiksol, ipratropiumbromid og tiotropiumbromid, som ble registrert med antikolinerg skår 1.

Mulig interaksjon med kolinesterasehemmeren ble systematisk tatt opp med legen og forslag til tiltak vurdert for alle pasienter med ADS-total-skår på 2 eller større. Seponering av pågående legemiddelbehandling med antikolinerg aktivitet ble gjort hvis legemidlet ble ansett å være unødvendig, eller der risikoen for bivirkninger ble ansett å være større enn gevinsten ved å bruke legemidlet. I aktuelle tilfeller byttet legen, i samråd med klinisk farmasøyt, fra legemiddel med antikolinerg skår til et annet med lignende farmakologisk effekt, men med lavere eller ingen antikolinerg skår. Klinisk farmasøyt kom med råd om endringer i medisinerings, men det var legen tok endelig beslutning.

### *2.2.2 Identifisering av andre legemiddelrelaterte problemer*

Det ble foretatt en legemiddelgjennomgang med tanke på å avdekke mulige LRP knyttet til pasientenes totale legemiddelbruk. Eventuelle andre identifiserte LRP ble diskutert med legen basert på farmasøytens vurderinger for den enkelte pasient. LRP knyttet til kolinesterasehemmerene ble omtalt spesielt i oppgaven. Klassifiseringen av LRP ble utført i henhold til et norsk klassifiseringssystem (32).

### *2.3 Registrering av eventuelle endringstiltak*

Endringstiltak vedrørende antikolinerge legemidler ble registrert. Hvilke legemidler det ble byttet til, antikolinerg skår før og etter endring ble registrert. Andre LRP ble registrert, og det ble registrert om endringsforslaget ble tatt til følge, ikke tatt til følge, eller tatt til etterretning.

### *2.4 Databearbeidelse*

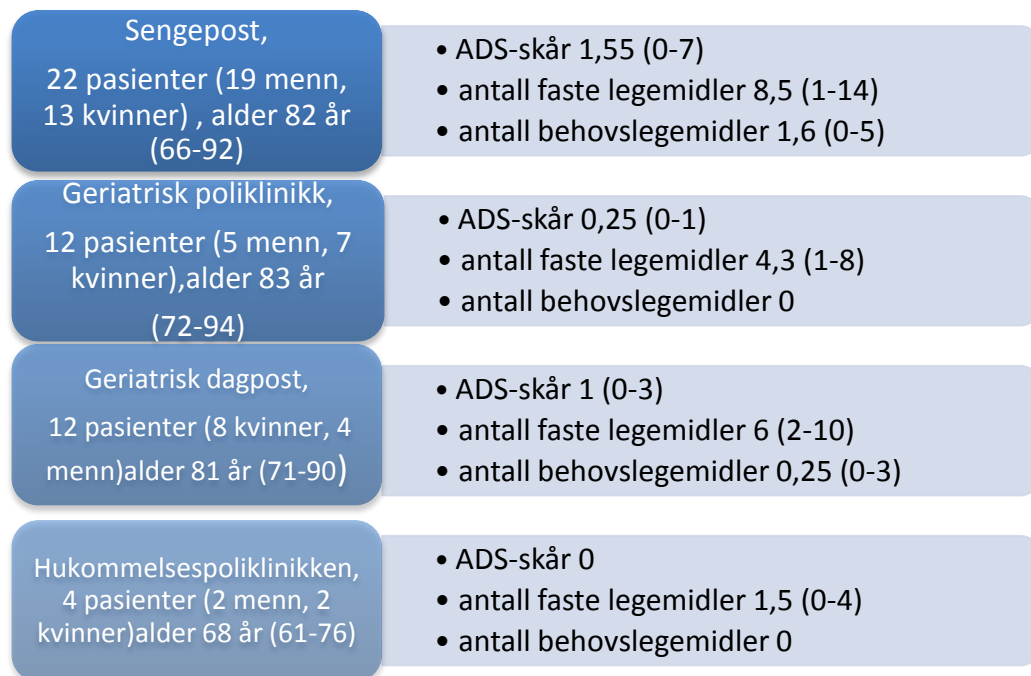
Informasjonen ble innhentet fra en definert populasjon over en definert tidsperiode. Det ble gjort deskriptive (beskrivende) analyser.

En oversikt (figur 1) ble utarbeidet for å synliggjøre informasjon om pasientene og legemiddelbruken i hver gruppe (poliklinisk eller inneliggende). For hver pasientgruppe ble antall pasienter, gjennomsnittsalder, kjønnsfordeling, gjennomsnittlig antall legemidler (faste- og behovslegemidler) og gjennomsnittlig antikolinerg skår registrert. Resultatene ble deskriptivt analysert for alle pasientene samlet og gruppevis (poliklinisk eller inneliggende) for å synliggjøre eventuelle ulikheter mellom gruppene.

### 3. Resultater

#### 3.1 Pasient-karakteristika

Det ble inkludert til sammen 50 pasienter i løpet av prosjektperioden. I figur 1 gis en beskrivelse av pasientene som ble inkludert fra de ulike enhetene. Flest pasienter ble rekruttert fra sengeposten (22 pasienter, 44 %). Hos disse pasientene ble det observert en høyere ADS-skår sammenlignet med pasienter rekruttert fra de polikliniske enhetene. Færrest pasienter ble inkludert fra Hukommelsespoliklinikken (fire totalt). Disse skilte seg ut med en noe lavere gjennomsnittsalder enn de andre enhetene. For øvrig benyttet ingen av de inkluderte pasientene fra Hukommelsespoliklinikken antikolinerge legemidler.



**Figur 1. Fordeling av pasienter, informasjon om legemiddelbruk og gjennomsnittlig ADS-skår (intervall) ved de ulike enhetene som inngikk i prosjektet.**

Tre pasienter fikk seponert kolinesterasehemmeren i forbindelse med konsultasjonen. Dette gjaldt følgende pasienter:

- Pasient nr. 8 sluttet med Aricept<sup>®</sup> tabletter på grunn av manglende effekt.
- Pasient nr. 13 sluttet med Exelon<sup>®</sup> harde kapsler da fastlegen feilaktig hadde startet med preparatet.

- Pasient nr. 14 sluttet med Exelon<sup>®</sup> depotplaster da primærlegen feilaktig hadde startet med preparatet.

Ingen av disse tre pasientene brukte antikolinerge legemidler.

### 3.2 Antikolinerg belastning

I Appendiks III finnes en totaloversikt over alle pasientene som ble inkludert. Det er notert informasjon om type kolinesterasehemmer, evt. kombinert bruk av antikolinerge legemidler, totalskår og utfall etter farmasøytisk intervensjon. Tabell 1 er en forenklet oversikt med fordeling av ADS-skår blant pasientene før og etter farmasøytisk intervensjon. Opplysningene om de respektive ASD-skår er gitt for alle pasientene ved hver enhet (polikliniske og inneliggende), og tilsvarende for pasientgruppen med ADS-skår på 2 eller mer. I alle tilfeller der farmasøyt foreslo endringer som følge av kombinasjonsbehandling med antikolinerge legemidler, ble det gjort tiltak – enten i form av dosejustering (5 %), seponering (72 %) eller bytte av legemiddel til et alternativ uten eller med lavere ADS-skår (23 %). Mens alle tiltakene medførte reduksjon i antikolinerg belastning, var det bare de to sistnevnte som resulterte i redusert ADS-skår. Totalt sett ble ADS-skår redusert med i gjennomsnitt 2 poeng/enheter (71 %) i pasientgruppen med ADS-skår på 2 eller mer. De største reduksjonene ble observert ved Geriatrisk dagpost og ved sengeposten med en nedgang på henholdsvis 78 % og 70 % (Tabell 1).

**Tabell 1 ADS-skår før og etter farmasøytisk intervensjon**

Pasientfordeling mellom enheter, alle pasienter og pasienter med ADS-skår $\geq 2$	Antall pasienter	ADS-skår (snitt) før intervensjon	ADS –skår (snitt) etter intervensjon
Sengepost, alle	22	1,55	0,54
<b>Sengepost, ADS-skår <math>\geq 2</math></b>	<b>10</b>	<b>3,0</b>	<b>0,9</b>
Geriatrisk dagpost, alle	12	1,0	0,33
<b>Geriatrisk dagpost, ADS-skår <math>\geq 2</math></b>	<b>4</b>	<b>2,25</b>	<b>0,5</b>
Geriatrisk poliklinikk, alle	12	0,25	0,25
<b>Geriatrisk poliklinikk, ADS-skår <math>\geq 2</math></b>	<b>0</b>	<b>-</b>	<b>-</b>
Hukommelsespoliklinikk, alle	4	0	0
Samlet alle enheter, alle	50	0,98	0,38
<b>Samlet alle enheter, ADS-skår <math>\geq 2</math></b>	<b>14</b>	<b>2,8</b>	<b>0,8</b>

Det ble utarbeidet en samlet oversikt over frekvens av legemidler med antikolinerg aktivitet som ble påvist i kombinasjon med kolinesterasehemmere (tabell 2). Escitalopram og prednisolon, begge med ADS-skår lik 1, ble hyppigst observert med hhv. syv og seks tilfeller. Legemidler med ADS-skår på 3 ble detektert fire ganger, hvorav to var med tolterodin. Kombinert bruk av urologiske spasmolytika med kolinesterasehemmere ble for øvrig observert hos fem av totalt 50 pasienter (10 %). Elleve pasienter (22 %) fikk til sammen 12 antidepressive legemidler med antikolinerg skår 1, syv av disse fikk escitalopram, fire fikk citalopram, og en pasient fikk mirtazapin.

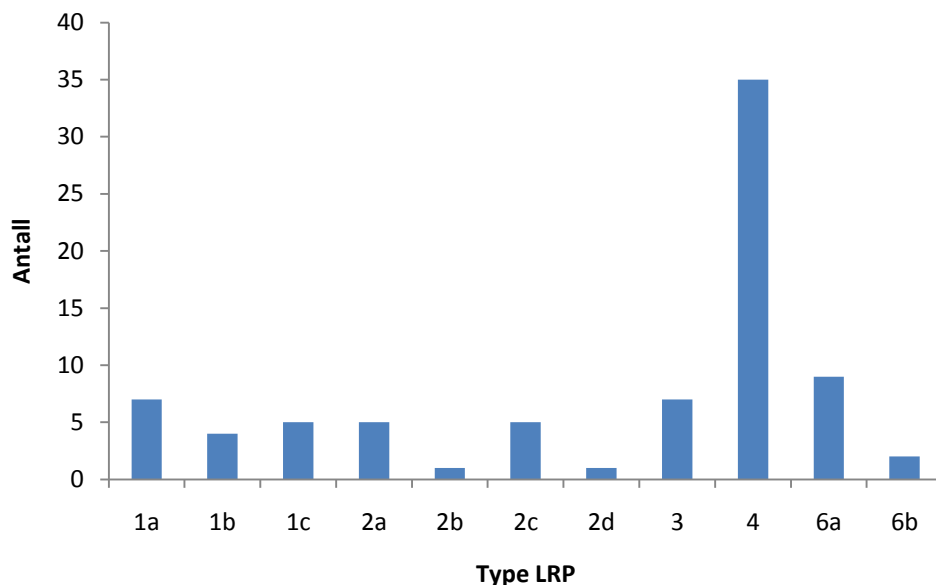
**Tabell 2 Frekvens av antikolinerge legemidler detektert i prosjektet i forhold til ADS-skår**

Legemiddel	Preparater	ATC	Frekvens
<b>ADS-skår = 3</b>			
Hydroxycin	Atarax <sup>®</sup>	N05BB01	1
Tolterodin	Detrusitol <sup>®</sup>	G04BD07	2
Trimipramin	Surmontil <sup>®</sup>	N06AA09	1
<b>ADS-skår = 2</b>			
Solifenacin	Vesicare <sup>®</sup>	G04BD08	2
<b>ADS-skår = 1</b>			
Amoksicillin	Amoxicillin <sup>®</sup>	J01CA04	1
Ampicillin	Pentrexyl <sup>®</sup>	J01CA01	1
Citalopram	Citalopram <sup>®</sup>	N06AB04	4
Darifenacin	Emselex <sup>®</sup>	G04BD10	1
Diazepam	Stesolid <sup>®</sup>	N05BA01	1
Digitoksin	Digitoxin <sup>®</sup>	C01AA05	1
Escitalopram	Cipralex <sup>®</sup>	N06AB10	7
Fentanyl	Fentanyl <sup>®</sup>	N01AH01	2
Furosemid	Diural <sup>®</sup> , Furix <sup>®</sup> , Lasix <sup>®</sup> (ret)	C013CA01	3
Ipratropiumbromid	Atrovent <sup>®</sup>	R03BB01	3
Isosorbidmononitrat	Ismo <sup>®</sup> (ret)	C01DA14	1
Mirtazapin	Remeron <sup>®</sup>	N06AX11	1
Oksykodon	OxyContin <sup>®</sup>	N02AA05	1
Prednisolon	Prednisolon <sup>®</sup>	H02AB06	6

### 3.3 Andre LRP påvist ved legemiddelgjennomgang

En oversikt over andre typer LRP enn kombinasjonsbehandling mellom kolinesterasehemmere og antikolinerge legemidler, som ble påvist ved legemiddelgjennomgangene, er fremstilt grafisk i figur 2. Det ble totalt identifisert andre typer LRP hos 39 pasienter (78 %). Det mest vanlige LRP som ble påpekt av farmasøyt, og som ikke var knyttet til antikolinerge legemidler, var interaksjoner med utilsiktede effekter (LRP-

kategori 4). I alt 23 av 35 (66 %) av disse interaksjonene var knyttet til kolinesterasehemmeren, og er beskrevet i Appendiks IV, mens de resterende 12 interaksjonene (34 %) var knyttet til den øvrige medisinerings. Hele 15 interaksjoner (43 %) var knyttet til kombinasjonen av kolinesterasehemmer og betablokker med økt risiko for bradykardi. Åtte pasienter (16 %) hadde en økt risiko for blærefunksjonsforstyrrelse på grunn av bruken av kolinesterasehemmeren.



**Figur 2 Oversikt over antall identifiserte LRP i ulike kategorier som ble påvist i tillegg til interaksjoner mellom kolinesterasehemmere og antikolinerge legemidler**

Hovedkategori	LRP – definisjon	LRP - detaljert
1. Legemiddelvalg	Manglende samsvar mellom legemiddelbruk og klinisk behov	a) Behov for tillegg b) Unødvendig legemiddel c) Uhensiktsmessig legemiddelvalg
2. Dosering	Ikke optimal dosering, doseringstidspunkt eller formulering	a) For høy dose b) For lav dose c) Ikke-optimalt doseringstidspunkt d) Ikke-optimal formulering
3. Bivirkninger	Skadelig/uønsket legemiddeleffekt	
4. Interaksjoner	Interaksjoner med utilsiktede klinisk effekter	
5. Avvikende legemiddelbruk	Bruk avviker fra ordinasjon mht legemiddel, dose, tidspunkt	a) Helsepersonell b) Pasient
6. Annet		a) Behovfor/manglende monitorering b) Førings/uklar dokumentasjon av kurve c) Annet

I Appendiks IV finnes en totaloversikt over hvilke pasienter som hadde LRP knyttet til kolinesterasehemmere, i tillegg til interaksjoner mellom kolinesterasehemmere og

antikolinerge legemidler, og med en beskrivelse av de ulike LRP. En oversikt over omfanget av identifiserte LRP knyttet til kolinesterasehemmer og andre legemidler, i tillegg til interaksjonen med de antikolinerge legemidlene, omtales i tabell 3.

**Tabell 3 LRP knyttet til kolinesterasehemmerne og andre legemidler i tillegg til interaksjoner med antikolinerge legemidler**

Kombinasjon med kolinesterasehemmer	Mulig LRP	Antall pasienter
Betablokker (Selo-Zok <sup>®</sup> , Metoprolol depot <sup>®</sup> , Bisoprolol <sup>®</sup> , Atenolol <sup>®</sup> )	Økt risiko for bradykardi	15
Isoptin <sup>®</sup>	Økt risiko for bradykardi og arytmier	1
Digitoksin <sup>®</sup>	Mulig additiv negativ kronotrop effekt	1
Cordarone <sup>®</sup>	Økt risiko for bradykardi og forlenget QT-intervall	1
Antipsykotika (Haldol <sup>®</sup> , Trilafon <sup>®</sup> )	Økt risiko for ekstrapyramidale bivirkninger	2
Alfablokkere (Omnice <sup>®</sup> , Cepalux <sup>®</sup> )	Forsterket effekt av alfablokker	2
Citalopram <sup>®</sup>	Økt risiko for forlenget QT-intervall	1

### 3.4 Utfall av påviste LRP

Av de 14 pasientene (28 %) som hadde en samlet skår på 2 eller mer, var det 6 av pasientene (12 %) som brukte et antikolinergt legemiddel med signifikant eller sterk antikolinerg effekt (skår 2 eller 3). Hos alle de 14 pasientene ble det gjort endringer i medisineringen etter farmasøytisk intervensjon, som resulterte i at antikolinerg sumskår ble redusert til 0 (21 %) eller 1 (79 %). Av de totalt 50 pasientene var det hele 19 pasienter (38 %) som endte opp med en antikolinerg skår på 1 ved utskrivning eller etter konsultasjonen.

Det ble til sammen tatt opp 81 LRP i tillegg til interaksjonene mellom kolinesterasehemmer og antikolinergt legemiddel. Av disse ble 43 tatt til følge (53 %) og 32 (40 %) ble tatt til etterretning. Eksempel på det siste var informasjon til fastlegen med oppfordring om oppfølging, blant annet når det gjaldt mulig risiko for bradykardi ved kombinasjon mellom kolinesterasehemmer og betablokker. I de siste 6 tilfellene (7 %) vurderte legen det aktuelle LRP som ikke-relevant. Til sammen 11 interaksjoner (31 %) ble tatt til følge i form av doseendring, seponering, endret doseringstidspunkt eller bytte til annet legemiddel.

## 4. Diskusjon

Resultatene fra denne studien viste at ca. 30 % av de inkluderte pasientene ved Bærum sykehus benyttet kombinasjon av kolinesterasehemmer og antikolinerge legemidler, der sistnevnte hadde totalskår 2 eller mer. Dette er i samsvar med funn til Carnahan og medarbeidere (15), og Boudreau og medarbeidere (13), som har vist tilsvarende for henholdsvis 35 % i primærhelsetjenesten og 37 % i spesialisthelsetjenesten. De angitte frekvensene er imidlertid ikke direkte sammenlignbare, da legemidlene til dels har ulike ADS-skår i ulike studier. Selv om det er en pågående diskusjon omkring antikolinerg skår av ulike legemidler (39), viser både denne og tidligere studier at en stor andel av kolinesterasehemmerbehandlede pasienter komedisineres med legemidler som potensielt kan begrense eller oppheve den kliniske effekten.

Hos alle pasienter med en ADS-totalskår på 2 eller mer ble skår redusert til 1 eller 0 etter farmasøytisk intervensjon. Den største reduksjonen i ADS-skår ble observert ved Geriatrik dagpost og ved Sengeposten med en nedgang på henholdsvis 78 % og 70 %. Utfallet var imidlertid noe usikkert for en pasient, pasient nr. 39, da legen skulle vurdere medisineren i etterkant av innspillene fra farmasøyt, og der utfallet ikke ble bekreftet. Uansett viser dette resultatet at inkludering av klinisk farmasøyt i oppfølging av denne pasientgruppen kan bidra sterkt til å begrense interaksjonsproblematikk knyttet til kombinert bruk av kolinesterasehemmere og antikolinerge legemidler. Ideelt sett bør problemstillingen fanges opp når kombinasjonsbehandlingen er i ferd med å starte opp, slik at kliniske konsekvenser av interaksjonene kan forebygges. I dette prosjektet ble det startet opp med legemidler med antikolinerge egenskaper hos tre pasienter under sykehusoppholdet, alle med antikolinerg skår på 1, og for to av pasientene var det snakk om kortvarig behandling.

Antikolinerg belastning skulle diskuteres med lege hvis ADS-totalskår var 2 eller mer. I praksis ble antikolinerg skår diskutert med legen i alle tilfellene, da det skulle gjennomføres en legemiddelgjennomgang for alle pasientene. I noen tilfeller ble legemidlet med antikolinerg effekt også endret der sumskår var 1. Det ble funnet alternativer uten antikolinerg effekt eller med antikolinerg skår 1 innenfor hver legemiddelgruppe i dette prosjektet, med unntak av legemidler som prednisolon og ipratropiumbromid som i flere tilfeller ble gitt i en begrenset periode.



Selv om et legemiddel med antikolinerg skår på 1 ikke behøver å gi sentrale antikolinerge effekter, kan flere legemidler gitt samtidig gi en additiv effekt (36). Legen bør være spesielt oppmerksom ved nye forskrivninger til disse pasientene slik at antikolinerg skår ikke øker ytterligere. Ved forskrivning av et nytt legemiddel til brukere av kolinesterasehemmere bør de antikolinerge egenskapene av det nye legemidlet nøye vurderes.

Pasientene på sengeposten hadde den høyest observerte gjennomsnittlige antikolinerge belastningen (ADS-skår 1,55), etterfulgt av pasienter ved Geriatrisk Dagpost (ADS-skår 1,0). Dette var i tråd med at pasientene på sengeposten brukte flest legemidler, både faste- og behovslegemidler. Dette illustrerer at økende polyfarmasi gir større sannsynlighet for høy antikolinerg skår. Sammenheng mellom polyfarmasi og høy antikolinerg skår er også vist i andre studier (12, 38), og polyfarmasi medfører økt fare for interaksjoner (35). Det er dermed et poeng å begrense legemiddelbruken generelt hos pasienter som behandles med en kolinesterasehemmer. De fire pasientene som ble inkludert fra hukommelsespoliklinikken brukte få legemidler, og ingen med antikolinerg effekt, og de var yngre enn pasientene ved de andre enhetene.

Av de 6 pasientene som fikk legemidler med ADS-skår på 2 eller 3, var det 4 (67 %) som fikk et urologisk spasmolytikum. Studier har vist at bruk av antikolinerge legemidler er vanligere hos pasienter som bruker kolinesterasehemmer enn hos ikke-brukere, og da i særlig grad urologiske spasmolytika (12, 42). En mulig forklaring bak dette er at inkontinens er en kjent bivirkning av kolinesterasehemmere, men det er også et poeng at prevalensen av urininkontinens er økt hos eldre med demens sammenlignet med ikke-demente (14). Uansett årsak er det grunn til å være ekstra oppmerksom på mulige sentrale bivirkninger av urologiske spasmolytika hos eldre med demens.

I denne studien ble det observert at 5 pasienter (10 %) brukte et urologisk spasmolytikum. For å redusere den antikolinerge skår ble darifenacin valgt som det mest egnede urologiske spasmolytikum, med skår 1, for flere av pasientene. Darifenacin har både mindre hemming av sentrale muskarinerge reseptorer og mindre distribusjon til CNS enn andre legemidler i samme substansgruppe. Grunnen til at darifenacin distribueres mindre til CNS enn de andre, skyldes trolig at det er et p-gp-substrat. Et poeng er imidlertid at p-gp-funksjonen over blod-

hjernebarrieren reduseres med alder (6, 35), noe som innebærer at også darifenacin kan gi ugunstige antikolinerge effekter hos eldre. Komorbiditet slik som Alzheimers demens og diabetes mellitus type II vil i tillegg kunne øke permeabiliteten over blod-hjerne barrieren for darifenacin (41), og legemiddelinteraksjoner med hemmere av p-gp vil kunne øke CNS-nivåene. For pasienter med demens vil det derfor generelt sett være tilrådelig å unngå urologiske spasmolytika, inkludert darifenacin.

Kolinesterasehemmere kan også interagere farmakodynamisk med andre legemidler enn de antikolinerge. Et eksempel er en forsterket reduksjon i hjertefrekvens av negativt kronotrope legemidler i kombinasjon med kolinesterasehemmere, som i verste fall kan indusere akutt hjertestans ("torsades de pointes") (11, 43). I denne studien ble det identifisert en pasient som brukte en kardiotrop kalsiumblokker, og så mange som 15 pasienter (30 %) brukte en kombinasjon av kolinesterasehemmer og betablokker, med økt risiko for bradykardi (44). Hjertesyke pasienter er i stor grad ekskludert fra kliniske studier på kolinesterasehemmere. I praksis vil brukere av kolinesterasehemmere ofte være multisyke gamle, der mange har rytmeforstyrrelser og er kandidater for behandling med kardiotope kalsiumblokkere, digitalis og/eller betablokkere, med økt sårbarhet for de negative kronotrope effektene til kolinesterasehemmere. I den norske bivirkningsdatabasen er det rapportert 19 tilfeller av kardiovaskulære bivirkninger (AV-blokk, bradykardi, synkope, Adam-Strokes syndrom) ved bruk av kolinesterasehemmer. Tilsvarende er det i WHO-databasen rapportert om ca. 2000 lignende tilfeller (1). Disse tallene støtter at det er viktig å monitorere kolinesterasebehandlede pasienter med tanke på kardiovaskulære bivirkninger. I denne studien ble dosene av de negativt kronotrope legemidlene nøye vurdert, og fastlegen ble anmodet om å vurdere kombinasjonen av kolinesterasehemmer og betablokker jevnlig, for eksempel med EKG i forbindelse med effektevaluering med tanke på mulig dosereduksjon eller seponering. Ved GSR tas det rutinemessig EKG på alle aktuelle pasienter som utredes og er under kontroll, og det er grunn til å følge anbefalingen om at behandling med kolinesterasehemmere bør initieres og overvåkes av lege med erfaring innen diagnostisering og behandling av Alzheimers demens (18).

Depresjon er vanlig ved demens, og det er vist i studier at prevalensen er mer enn 20 % (45). I denne studien ble 12 pasienter (24 %) behandlet med et antidepressivt legemiddel. Forskrivende lege bør fortrinnsvis velge et legemiddel uten antikolinerg skår, for eksempel

sertralin fra SSRI (selektive serotonin reopptakshemmere)-gruppen. Legemiddelverket har nylig publisert informasjon om at citalopram i høye doser kan forlenge QT-intervallet (tidsintervallet fra og med Q-taggen til og med T-taggen i et EKG), og da kolinesterasehemmere kan øke risikoen for hjertebivirkninger i form av forlenget QT-intervall, bør de ikke brukes sammen med citalopram og heller ikke sammen med escitalopram (43). Problemstillingen ble i prosjektet kun tatt opp for en pasient, da informasjonen fra Legemiddelverket ble publisert etter at de fleste pasientene var inkludert.

For å redusere forekomsten av perifere kolinerge bivirkninger, som for eksempel kvalme, oppkast, diaré og hyppig vannlating, bør opptrapping av behandling med kolinesterasehemmere foregå langsomt, og minst over en periode på 4 uker (4). To pasienter i studien opplevde kvalme og oppkast som kunne relateres til kolinesterasehemmeren. Hos den ene pasienten ble doseringen redusert, mens hos den andre ble det foretatt bytte til annen kolinesterasehemmer. Når det gjelder dosereduksjon som tiltak, er det et poeng at den kliniske effekten også kan bli dårligere. For donepezil er det for eksempel vist at 5 mg daglig har signifikant dårligere effekt enn 10 mg daglig (2). Det er derfor viktig at det gjøres en nøye vurdering av effektnytte vs. grad av plager før evt. dosereduksjon av kolinesterasehemmere.

Når det gjelder studiens begrensninger og svakheter, var det ikke mulig å si med sikkerhet om pasientens registrerte legemidler ved sykehusinnleggelsen, eller den polikliniske konsultasjonen, var de legemidlene pasienten faktisk brukte. Uklarheter rundt pasienters faktiske legemiddelbruk er rapportert i flere studier, blant annet i en ved GSR i 2006 (46). Avvik skyldes oftest mangelfull legemiddelliste ved innleggelse på sykehus (47), noe som i denne studien kan ha medført en mulig underestimert av antikolinerg belastning.

For noen av de polikliniske pasientene var det ikke mulig å foreta en fullstendig legemiddelgjennomgang på grunn av mangelfulle opplysninger. I enkelte tilfeller manglet laboratorieverdier, i andre tilfeller den fullstendige sykehistorien. Dette kan ha bidratt til at det totale antall LRP som ble påpekt var noe lavere enn det reelle tallet.

Listen over antikolinerge legemidler er basert på tilgjengelige studier og godkjente preparatomtaler. Det mangler imidlertid konsensus om en liste med oversikt over alle slike

aktuelle midler. Selv om ADS-skår kan brukes som et verktøy til å identifisere antikolinerg belastning, er det behov for flere studier som avklarer sammenheng mellom ADS-skår og klinisk resultat av behandlingen knyttet til antikolinerge effekter. Metoden tar ikke hensyn til dosen av det antikolinerge legemidlet og av interindividuelle variasjoner i farmakokinetikk, herunder grad av distribusjon til CNS (33, 34). Reseptorbindingsstudiene som benyttes for å måle antikolinerg aktivitet har noen svakheter ved at de mangler fullstendig spesifisitet for muskarin reseptor subtyper og ikke måler CNS-påvirkning direkte (34, 39).

De mange potensielle interaksjonene og bivirkningene som i denne studien er registrert ved bruken av kolinesterasehemmerene setter fokus på behovet for jevnlig monitorering av disse legemidlene, samt avveiningen mellom fordel og risiko for den enkelte pasient, noe som også er påpekt i andre studier (11). Behandling med kolinesterasehemmere hos pasienter med Alzheimers demens kan utsette behovet for sykehjemsinnleggelse over tid (30). Det er av stor betydning at effekten av kolinesterasehemmeren opprettholdes så lenge som mulig, og at bruk av uheldige legemiddelkombinasjoner unngås for å forebygge at pasienter får dårlig effekt og at behandlingen seponeres. Jevnlige, tverrfaglige legemiddelgjennomganger vil trolig redusere risikoen for legemiddelrelaterte problemer og gi en legemiddelbehandling som er bedre tilpasset pasientens aktuelle kliniske situasjon.

## **5. Konklusjon**

Det ble i denne studien observert en høy forekomst av kombinasjonsbehandling av kolinesterasehemmer og antikolinerge legemidler. Om lag 30 % av pasientene fikk endret sin medisinerings under sykehusopphold, eller i forbindelse med poliklinisk konsultasjon. Hensikten var å redusere den antikolinerge belastningen. Endringene var en følge av farmasøytisk intervensjon.

Det ble videre påvist en rekke andre typer av LRP knyttet til bruk av kolinesterasehemmere. Disse omfattet blant annet mulige hjertebivirkninger ved kombinasjonsbehandling av kolinesterasehemmer og betablokker. I en del tilfeller ble fastlegen anmodet om å følge opp og monitorere behandlingen, for eksempel med å vurdere dosene i forbindelse med effektevaluering. Totalt sett viser derfor denne studien at et samarbeid mellom klinisk farmasøyt og behandlende lege kan bidra til å optimalisere legemiddelbehandlingen hos pasienter med Alzheimers demens.

## Litteraturliste

1. Helland A. Kardiale bivirkninger av kolinesterasehemmere. Norsk Geriatrisk Forening, Fjernundervisning i geriatri 20.09.2011. Tilgjengelig fra: <http://www.legeforeningen.no/id/17805.0>
2. Engedal K, Haugen PK. Demens; Fakta og utfordringer. Aldring og helse, 2009;kap. 4.
3. NICE technological appraisal guidance 217. Donepezil, galantamine, rivastigmine and memantine for the treatment of Alzheimer's disease. Tilgjengelig fra: [www.nice.org.uk/guidance/TA217](http://www.nice.org.uk/guidance/TA217) .2011
4. Engedal K, et al. Effekt av legemidler mot demens. Tidsskr Nor Lægeforen. 2004;12(124):1841-2.
5. Cancelli I, et al. Drugs with anticholinergic properties: cognitive and neuropsychiatric side-effects in elderly patients. *Neurol Sci.* 2009; april 30 (2):87-92.
6. Bentue-Ferrer D, et al. Clinically significant drug interactions with cholinesterase inhibitors: a guide for neurologists. *CNS Drugs.* [Review]. 2003;17(13):947-63.
7. Carriere I, et al. Drugs with anticholinergic properties, cognitive decline, and dementia in an elderly general population: the 3-city study. *Arch Intern Med.* 2009 Jul 27;169(14):1317-24.
8. Cancelli I, et al. Drugs with anticholinergic properties: a potential risk factor for psychosis onset in Alzheimer's disease? *Expert Opin Drug Saf.* [Review]. 2009 Sep;8(5):549-57.
9. Ancelin ML, et al. Non-degenerative mild cognitive impairment in elderly people and use of anticholinergic drugs: longitudinal cohort study. *British Medical Journal* 2006;332(7539):455-9.
10. Campbell N, et al. The cognitive impact of anticholinergics: a clinical review. *Clin. Interv. Aging* 2009;4:225-33.
11. Editorial Staff. Alzheimer's disease: beware of interactions with cholinesterase inhibitors. *Rev Prescrire.* 2006;26(269):111-5.
12. Johnell K, Fastbom J. Concurrent Use of Anticholinergic Drugs and Cholinesterase Inhibitors. *Drugs Aging.* 2008;25(10):871-77.
13. Boudreau D, et al. Concomitant Use of Cholinesterase Inhibitors and Anticholinergics: Prevalence and Outcomes. *J Am Geriatr Soc.* 2011;59:2069-76.
14. Roe CM, et al. Use of anticholinergic medications by older adults with dementia. *J Am Geriatr Soc.* 2002;50:836-42.
15. Carnahan RM, et al. The concurrent use of anticholinergics and cholinesterase inhibitors: rare event or common practice? *J Am Geriatr Soc.* 2004 Dec;52(12):2082-7.
16. Modi A, et al. Concomitant use of Anticholinergics with Acetylcholinesterase Inhibitors in Medicaid Recipients with Dementia and Residing in Nursing Homes. *J Am Geriatr Soc.* 2009;57:1238-44.
17. Andersen SE. Specifikke legemidler mod Alzheimers sykdom. Institut for Rationel Farmakoterapi. 2007(Månedsblad). Tilgjengelig fra: <http://www.irf.dk/dk/soeg.htm?q=specifikke+l%E6gemidler+mod+Alzheimers+sygdom>.

18. Legemiddelverket. SPC for Donepezil. Tilgjengelig fra: [http://www.legemiddelverket.no/custom/Preparatsok/prepSearch\\_80333.aspx](http://www.legemiddelverket.no/custom/Preparatsok/prepSearch_80333.aspx). (besøkt 30. november 2011)
19. Legemiddelverket. SPC for Reminyl. Tilgjengelig fra: [http://www.legemiddelverket.no/custom/Preparatsok/prepSearch\\_80333.aspx](http://www.legemiddelverket.no/custom/Preparatsok/prepSearch_80333.aspx). (besøkt 15. desember 2011)
20. Legemiddelverket. SPC for Galantamin. Tilgjengelig fra: [http://www.legemiddelverket.no/custom/Preparatsok/prepSearch\\_80333.aspx](http://www.legemiddelverket.no/custom/Preparatsok/prepSearch_80333.aspx). (besøkt 15. desember 2011)
21. Engedal K. Utredning av demens og bruk av legemidler mot demens i sykehjem. Tidsskr Nor Lægeforen. 2005;9(125):1188-90.
22. Singh B, O'Brien JT. When should drug treatment be started for people with dementia? Maturitas. 2009;62:230-4.
23. Birks J. Cholinesterase inhibitors for Alzheimer's disease. Cochrane Database Syst Rev. [Meta-Analysis Review]. 2006(1):CD005593.
24. Landmark K, Reikvam Å. Kolinesterasehemmere mot demens-nyttig i klinisk praksis? Tidsskr Nor Lægeforen. 2008;3(128):294-7.
25. Engedal K. Diagnostikk og behandling av demens. Tidsskr Nor Lægeforen. 2002;5(122):520-4.
26. Kaduszkiewicz H, et al. Cholinesterase inhibitors for patients with Alzheimer's disease: a systematic review of randomized clinical trials. British Medical Journal. 2005;331:321-28.
27. Lockhart I, et al. Safety and Tolerability of Donepezil, Rivastigmine and Galantamine for Patients with Alzheimer's Disease. Dement Geriatr Cogn Disord. 2009;28:389-403.
28. Levy RH, Collins C. Risk and predictability of drug interactions in the elderly. Int Rev Neurobiol. [Review]. 2007;81:235-51.
29. UpToDate. Donepezil: Drug information. Tilgjengelig fra: [http://www.uptodate.com/contents/donepezil-drug-information?source=search\\_result&search=donepezil&selectedTitle=1%7E34](http://www.uptodate.com/contents/donepezil-drug-information?source=search_result&search=donepezil&selectedTitle=1%7E34). (besøkt 20. desember 2011)
30. Årslund D, et al. Bruk av kolinesterasehemmere. Tidsskr Nor Lægeforen. 2003;11(123):1500-3.
31. NICE clinical guideline 42. Dementia: supporting people with dementia and their carers in health and social care (Amended March 2011). Tilgjengelig fra: <http://publications.nice.org.uk/dementia-cg42>. 2006.
32. Ruths S, et al. Klassifisering av legemiddelrelaterte problemer. Tidsskr Nor Lægeforen. 2007;127:3073-6.
33. Carnahan RM, et al. The Anticholinergic Drug Scale as a measure of drug-related anticholinergic burden: associations with serum anticholinergic activity. J Clin Pharmacol. 2006 Dec;46(12):1481-6.
34. Gerretsen P, Pollock BG. Drugs with anticholinergic properties: a current perspective on use and safety. Expert Opin Drug Saf. 2011 Sep;10(5):751-65.
35. Wyller TB, Laake K. Dosering av legemidler til gamle. Tidsskr Nor Lægeforen. 2001;19(121):2298-9.
36. Mulsant BH, et al. Serum anticholinergic activity in a community-based sample of older adults: relationship with cognitive performance. Arch Gen Psychiatry. 2003 Feb;60(2):198-203.

37. Fox C, et al. Anticholinergic Medication Use and Cognitive Impairment in the Older Population: The Medical Research Council Cognitive Function and Ageing Study. *J Am Geriatr Soc.* 2011;59:1477-83.
38. Kersten H, et al. Farmakoterapi i sykehjem. *Tidsskr Nor Lægeforen.* 2009;17(129):1732-5.
39. Chew ML, et al. Anticholinergic activity of 107 medications commonly used by older adults. *J Am Geriatr Soc.* 2008;56:1333-41.
40. Bakken M, et al. STOPP. Screeningverktøy for potensielt uhensiktsmessige legemidler til eldre. Norsk Geriatrisk Forening. Tilgjengelig fra: <http://www.legeforeningen.no/id/1631640>. 2010 (besøkt 01.11.2011)
41. Jakobsen SM, et al. Evaluation of brain anticholinergic activities of urinary spasmolytic drugs using a high-throughput radio receptor bioassay. *J Am Geriatr Soc.* 2011;59:501-5.
42. Gill S, et al. A Prescribing Cascade Involving Cholinesterase Inhibitors and Anticholinergic Drugs. *Arch Intern Med.* 2005;165(april 11 ):808-13.
43. RELIS. Samtidig bruk av citalopram og kolinesterasehemmere: Økt risiko for hjertearytmier? Tilgjengelig fra: <http://www.relis.no/database>, spm nr 1095, RELIS Sør-Øst. 2011.
44. [www.interaksjoner.no](http://www.interaksjoner.no) (besøkt 22. oktober 2011)
45. Banerjee S, et al. Sertraline or mirtazapine for depression in dementia (HTA-SADD): a randomised, multicentre, double-blind, placebo-controlled trial. *The Lancet.* 2011;378(July 30):403-11.
46. Efstad AS, Moksnes KE. Kvalitetssikring av legemiddelbruken hos eldre pasienter ved en geriatrisk sengepost. *Norsk Farmaceutisk Tidsskrift.* 2010;6:26-9.
47. Rognan SE. Forekomst og alvorlighet av legemiddelinteraksjoner på en akuttgeriatrisk sengepost. Masteroppgave i farmasi Oslo: Farmasøytisk institutt, Universitetet i Oslo, 2011.



## **Oversikt over Appendiks**

<b>Appendiks I</b>	Oversikt over legemidler med antikolinerg aktivitet
<b>Appendiks II</b>	Oversikt over legemidler uten antikolinerg aktivitet
<b>Appendiks III</b>	Kolinesterasehemmere og antikolinerge legemidler
<b>Appendiks IV</b>	LRP med mulig sammenheng med kolinesterasehemmeren
<b>Appendiks V</b>	Standardskjema for registrering av LRP
<b>Appendiks VI</b>	Forsøksprotokoll
<b>Appendiks VII</b>	Godkjenning fra REK, Personvernombud og VVHF

## Appendiks I: Oversikt over legemidler med antikolinerg aktivitet

Utarbeidet på bakgrunn av:

1. Chew et al: Anticholinergic activity of 107 medications commonly used by older adults. JAGS 2008, 56:1333-1341
2. Carnahan et al: The anticholinergic drug scale as a measure of drug-related anticholinergic burden: associations with serum anticholinergic activity. Journal of clinical pharmacology 2006, 46 (12), 1481-86
3. Jakobsen, S.M, Kersten H., Molden E.; Evaluation of brain anticholinergic activities of urinary spasmolytic drugs using a high throughput radio receptor bioassay. JAGS 2011, 59; 501-505
4. SPC for enkelte norske legemidler

Legemiddel	Preparatseksempler	ATC
<b>ADS = 3</b>		
Alimemazin	Vallergan <sup>®</sup>	R06AD01
Amitriptylin	Sarotex <sup>®</sup>	N06AA09
Atropin	Atropin <sup>®</sup>	A03BA01
Deksklorpheniramin	Polaramin <sup>®</sup> , Phenamin <sup>®</sup>	R06AB02
Doksepin	Sinequan <sup>®</sup>	N06AA12
Fesoterodin	Toviaz <sup>®</sup>	G04BD11
Hydroxycin	Atarax <sup>®</sup>	N05BB01
Hyoscyamin	Egazil <sup>®</sup>	A03BA03
Klomipramin	Anafranil <sup>®</sup> , Klomipramin <sup>®</sup>	N06AA04
Klorprotiksen	Truxal <sup>®</sup>	N05AF03
Klozapin	Leponex <sup>®</sup> , Clozapin <sup>®</sup>	N05AH02
Levomepromazin	Nozinan <sup>®</sup>	N05AA02
Meklozin	Postafen <sup>®</sup>	R06AE05
Prometazin	Phenergan <sup>®</sup>	R06AD02
Skopolamin	Scopoderm <sup>®</sup>	A04AD01
Tolterodin	Detrusitol <sup>®</sup>	G04BD07
Trimipramin	Surmontil <sup>®</sup>	N06AA06
<b>ADS = 2</b>		
Disopyramid	Durbis <sup>®</sup>	C01BA03
Nortriptylin	Noritren <sup>®</sup>	N06AA10
Olanzapin	Zyprexa <sup>®</sup>	N05AH01
Okskarbazepin	Trileptal <sup>®</sup>	N03AF02
Oksybutynin	Kentera <sup>®</sup>	G04BD04
Paroksetin	Paroxetin <sup>®</sup> , Seroxat <sup>®</sup>	N06AB05
Solifenacin	Vesicare <sup>®</sup>	G04BD08
<b>ADS = 1</b>		
Amoksicillin	Imacillin <sup>®</sup> , Amoxicillin <sup>®</sup>	J01CA04
Ampicillin	Pentrexyl <sup>®</sup>	J01CA01
Azatioprin	Imurel <sup>®</sup>	L04AX01
Bromokriptin	Parlodel <sup>®</sup>	G02CB01
Celekoksib	Celebra <sup>®</sup> , Onsenal <sup>®</sup>	M01AH01
Ciclosporin	Sandimmun <sup>®</sup>	L04AD01
Citalopram	Citalopram <sup>®</sup> , Cipramil <sup>®</sup>	N06AB04
Darifenacin	Emselex <sup>®</sup>	G04BD10
Deksametason	Dexametason (ureg)	H02AB02
Diazepam	Stesolid <sup>®</sup> , Valium <sup>®</sup> , Vival <sup>®</sup>	N05BA01
Digitoksin	Digitoxin <sup>®</sup>	C01AA05

Digoksin	Lanoxin <sup>®</sup>	C01AA05
Duloksetin	Cymbalta <sup>®</sup> , Yentreve <sup>®</sup>	N06AX21
Escitalopram	Ciprallex <sup>®</sup>	N06AB10
Famotidin	Famotidin <sup>®</sup> , Pepcidin <sup>®</sup>	A02BA03
Fentanyl	Fentanyl <sup>®</sup> , Durogesic <sup>®</sup>	N01AH01
Fenytoin	Epinat <sup>®</sup>	N03AB02
Fluoksetin	Fluoxet <sup>®</sup> in <sup>®</sup> , Fontex <sup>®</sup>	N06AB03
Fluvoksamin	Fevarin <sup>®</sup>	N06AB08
Furosemid	Furosemid <sup>®</sup> , Diural <sup>®</sup> , Furix <sup>®</sup> , Lasix ret <sup>®</sup>	C013CA01
Gentamicin	Gensumycin <sup>®</sup>	J01GB03
Hydralazin	Apresolin <sup>®</sup>	C02DB02
Hydrokortison	Solu-Cortef <sup>®</sup>	H02AB09
Ipratropiumbromid	Atrovent <sup>®</sup>	R03BB01
Isosorbid (di-og mononitrat)	Imdur <sup>®</sup> , Ismo <sup>®</sup> (ret) Monoket <sup>®</sup> OD Sorbangil <sup>®</sup>	C01DA8/14
Kaptopril	Kaptopril <sup>®</sup>	C09AA01
Klindamycin	Dalacin <sup>®</sup> , Klindamycin <sup>®</sup>	J01FF01
Klonazepam	Rivotril <sup>®</sup>	N03AE01
Kortison	Kortison <sup>®</sup>	H02AB10
Litium	Lithionit <sup>®</sup>	N05AN01
Metylprednisolon	Medrol <sup>®</sup> , Depo-Medrol <sup>®</sup> , Solu- Medrol <sup>®</sup>	H02AB04
Midazolam	Dormicum <sup>®</sup> , Midazolam <sup>®</sup>	N05CD08
Mirtazapin	Mirtazapin <sup>®</sup> , Remeron <sup>®</sup>	N06AX11
Oksykodon	OxyContin <sup>®</sup> , OxyNorm <sup>®</sup> , OxyCodone <sup>®</sup>	N02AA05
Piperacillin	Piperacillin/Tazobactam <sup>®</sup>	J01CR05
Prednisolon	Prednisolon <sup>®</sup>	H02AB06
Prednison	Lodotra <sup>®</sup>	H02AB07
Proklorperazin	Stemetil <sup>®</sup>	N05AB04
Quetiapin	Seroquel <sup>®</sup>	N05AH04
Ranitidin	Ranitidin <sup>®</sup>	A02BA02
Teofyllin	Nuelin <sup>®</sup> , Theo-Dur <sup>®</sup>	R03DA04
Tiotropiumbromid	Spiriva <sup>®</sup>	R03BB04
Topiramat	Topimax <sup>®</sup> , Topiramat <sup>®</sup>	N03AX11
Triamcinolon	Lederspan <sup>®</sup>	H02AB08
Vancomycin	Vancomycin <sup>®</sup>	J01XA01
Zuklopentixol	Cisordinol <sup>®</sup>	N05AF05

## Appendiks II: Oversikt over legemidler uten antikolinerg aktivitet

Utarbeidet på bakgrunn av:

1. Chew et al: Anticholinergic activity of 107 medications commonly used by older adults. *JAGS* 2008, 56:1333-1341
2. Carnahan et al: the anticholinergic drug scale as a measure of drug-related anticholinergic burden: associations with serum anticholinergic activity. *Journal of clinical pharmacology* 2006, 46 (12), 1481-86

ATC (hovedgrupper for aktuelle generika)	Generisk navn
<b>A Fordøyelsesorganer og stoffskifte</b>	
A02AD01	Aluminiumhydroksid
A02BA03	Famotidin
A02BC01	Omeprazol
A02BC02	Pantoprazol
A02BC03	Lansoprazol
A02BC05	Esomeprazol
A02BX02	Sukralfat
A03FA01	Metoklopramid
A06AB02	Bisakodyl
A06AD11	Laktulose
A06AD17	Natriumfosfat
A07AA02	Nystatin
A07EA06	Budesonid
A07DA03	Loperamid
A10A	Insulin
A10BA02	Metformin
A10BB07	Glipizid
A10BB12	Glimepirid
A10BD05	Pioglitazon
A10BF01	Akarbose
A10BX02	Repaglinid
A11CC01	Ergokalsiferol
A11CC04	Kalsitriol
A11DA01	Tiamin
A11EA-B	Cyanokobalamin
A11EA-B	Folsyre
A11EB-A12A	Kalsium + vit. D
A11HA03	Vitamin E
<b>B Blod og bloddannende organer</b>	
B01AA03	Warfarin
B03AA07	Ferrosulfat
B01AB01	Heparin
B01AB05	Enoksaparin
B01AC04	Klopidogrel
B01AC05	Tiklopidin
B01AC06	Acetylsalisylsyre
B01AC07	Dipyridamol
B05BB01	Natriumklorid
B05BC01	Mannitol

<b>C Hjerte og kretsløp</b>	
C01BC04	Flekainid
C01BD01	Amiodaron
C01CA04	Dopamin
C01CA07	Dobutamin
C01DA02	Glyceroltrinitrat
C01EB10	Adenosin
C03AA03	Hydroklortiazid
C03CA02	Bumetanid
C03DA01	Spironolakton
C03EA01	Amilorid
C07AA05	Propranolol
C07AA07	Sotalol
C07AB02	Metoprolol
C07AB03	Atenolol
C07AG01	Labetalol
C07AG02	Karvedilol
C08CA01	Amlodipin
C08CA02	Felodipin
C08CA05	Nifedipin
C08DA01	Verapamil
C08DB01	Diltiazem
C09AA02	Enalapril
C09AA03	Lisinopril
C09AA05	Ramipril
C09CA01	Losartan
C09CA03	Valsartan
C09CA04	Irbesartan
C09CA06	Kandesartan
C10AA01	Simvastatin
C10AA02	Lovastatin
C10AA03	Pravastatin
C10AA04	Fluvastatin
C10AA05	Atorvastatin
C10AC02	Kolestipol
<b>G Urogenitalsystem og kjønnshormoner</b>	
G03DA02	Medroxyprogesteron
G03DA04	Progesteron
G03XC01	Raloxifen
G04CA02	Tamsulosin
G04CB01	Finasterid
<b>H Hormoner til systemisk bruk eksk. kjønnshormoner og insulin</b>	
H03AA01	Levotyroksin
H04AA01	Glukagon
<b>J Antiinfektiva til systemisk bruk</b>	
J01AA02	Doksycyclin
J01AA07	Tetracyclin
J01CA04	Amoxicillin

J01CF02	Kloksacillin
J01DD04	Ceftriakson
J01DC02	Cefuroksim
J01DH51	Imipenem
J01EA01	Trimetoprim
J01EE01	Sulfametoksazol
J01FA01	Erytromycin
J01FA09	Klaritromycin
J01FA10	Azitromycin
J01MA01	Ofloksacin
J01MA02	Ciprofloksacin
J01XD01	Metronidazol
J01XE01	Nitrofurantoin
J01XX05	Metenamin
J02AC01	Flukonazol
J04AB02	Rifampicin
J04AC01	Isoniazid
J05AB01	Aciclovir
<b>L Antineoplastiske og immunmodulerende midler</b>	
L01AA01	Cyklofosfamid
L01BA01/04AX03	Metotreksat
L02AB01	Megestrol
L02BA01	Tamoksifen
L02BD03	Anastrozol
L01XX35	Anagrelid
<b>M Muskler og skjelett</b>	
M01AB05	Diklofenac
M01AC01	Piroksikam
M01AE01	Ibuprofen
M01AE03	Ketoprofen
M01AH01	Celekoksib
M01AX05	Glukosamin
M03BX01	Baklofen
M04AA01	Allopurinol
M04AB01	Probenecid
M04AC01	Kolkicin
M05BA02	Klodronsyre
M05BA04/B03	Alendronsyre
<b>N Nervesystemet</b>	
N02AA01	Morfin
N02AA03	Hydromorfon
N02AA59	Kodein
N02AX02	Tramadol
N02BB51	Koffein
N02BE01	Paracetamol
N02CX02	Klonidin
N03AF01	Karbamazepin
N03AG01	Valproinsyre
N03AX09	Lamotrigin

N03AX10	Felbamat
N03AX11	Topiramat
N03AX12	Gabapentin
N04BA02/03	Karbidopa
N04BA02/03	Levodopa
N04BA03	Entakapon
N04BC05	Pramipexol
N04BD01	Selegilin
N05AB03	Perfenazin
N05AD01	Haloperidol
N05AE04	Ziprasidon
N05AX08	Risperidon
N05AX12	Aripiprazol
N05BA04	Oksazepam
N05BA12	Alprazolam
N05BE01	Buspiron
N05CF01	Zopiclon
N05CF02	Zolpidem
N06AB06	Sertralin
N06AX12	Bupropion
N06AX16	Venlafaksin
N06AX21	Duloksetin
N06DA04	Galantamin
<b>R Respirasjonsorganer</b>	
R03AC03	Terbutalin
R03AC12	Salmeterol
R03DC03	Montelukast
R06AE07	Cetirizin
R06AX13	Loratadin
R06AX26	Fexofenadin

### Appendiks III: Kolinesterasehemmere og antikolinerge legemidler

Pasient-nr., gruppe	Alder (år)	Kjønn	Kolinesterasehemmer, antikolinerge legemidler og dose	Total skår	Forslag til endring i forhold til ADS	Utfall
1, GP	80	M	Aricept <sup>®</sup> 5 mg	0	Ikke relevant	-
2, S	80	M	Aricept <sup>®</sup> 10 mg	0	Ikke relevant	-
3, GP	87	M	Aricept <sup>®</sup> 5 mg	0	Ikke relevant	-
4,HP	61	K	Aricept <sup>®</sup> 5 mg	0	Ikke relevant	-
5, S	90	K	Donepezil <sup>®</sup> 10 mg Detrusitol <sup>®</sup> 2 mg	3	Detrusitol <sup>®</sup> byttes til Emselex <sup>®</sup>	Tatt til følge Obs
6, S	85	K	Exelon <sup>®</sup> 4,5 mg x 2	0	Ikke relevant	-
7, GP	89	K	Aricept <sup>®</sup> 5 mg	0	Ikke relevant	-
8, HP	76	M	Aricept <sup>®</sup> 10 mg	0	Ikke relevant	-
9, GD	87	K	Donepezil <sup>®</sup> 5 mg Ismo <sup>®</sup> 1 mo, 1 kveld Lasix retard <sup>®</sup> 30 mg	1 1	Ismo <sup>®</sup> og Lasix retard <sup>®</sup> seponeres, Ikke behov	Tatt til følge
10, GD	81	M	Exelon <sup>®</sup> kaps. 4,5 mg	0	Ikke relevant	-
11, GP	75	K	Aricept <sup>®</sup> 5 mg	0	Ikke relevant	-
12, GP	94	K	Exelon <sup>®</sup> plaster 4,6 mg/24 timer Atrovent <sup>®</sup> inh. væske 0,5 mg/ml	1	Det vurderes oppstart av antipsykotisk behandling. Diskutert at antipsykotika bør unngås / evt. hva som kan velges uten antikolinerg skår.	Tatt til følge Obs
13, GP	86	M	Exelon <sup>®</sup> kaps 3 mg, 1x2	0	Ikke relevant	-
14, GD	83	K	Exelon <sup>®</sup> plaster 9,5 mg/24 timer	0	Ikke relevant	-
15, HP	67	M	Donepezil <sup>®</sup> 5 mg	0	Ikke relevant	-
16, GD	84	K	Aricept <sup>®</sup> 5 mg Citalopram <sup>®</sup> 10 mg Remeron <sup>®</sup> 30 mg	1 1	Citalopram <sup>®</sup> trappes ned, går over til Zoloft <sup>®</sup> . Lar Remeron <sup>®</sup> stå.	Tatt til følge Obs
17, GP	75	M	Aricept <sup>®</sup> 10 mg	0	Ikke relevant	-
18, GP	81	K	Donepezil <sup>®</sup> 10 mg	0	Ikke relevant	-
19, GP	85	K	Exelon <sup>®</sup> plaster 4,6 mg/24 timer	0	Ikke relevant	-
20, GP	87	K	Aricept <sup>®</sup> 5 mg	0	Ikke relevant	-
21, GD	79	M	Aricept <sup>®</sup> 5 mg Vesicare <sup>®</sup> 5 mg	2	Vesicare <sup>®</sup> byttes til Emselex <sup>®</sup>	Tatt til følge Obs
22, GD	76	M	Aricept <sup>®</sup> 10 mg Digitoxin <sup>®</sup> 0,05 mg	1	Ikke endret, enighet	Obs
23, GD	82	M	Aricept <sup>®</sup> 5 mg	0	Ikke relevant	-
24, GD	71	K	Exelon <sup>®</sup> plaster 9,5 mg/24 timer	0	Ikke relevant	-
25, S	86	M	Aricept <sup>®</sup> 10 mg	0	Ikke relevant	-
26, S	74	K	Aricept <sup>®</sup> 5 mg Prednisolon <sup>®</sup> 5 mg Ciprallex <sup>®</sup> 10 mg Atrovent <sup>®</sup> harde kaps 40 µg/dose x 3	1 1 1	Prednisolon <sup>®</sup> avsluttes Ciprallex <sup>®</sup> seponeres langsomt, vurdert ikke behov. Atrovent <sup>®</sup> : dosereduksjon.	Tatt til følge Obs



27, S	66	M	Donepezil <sup>®</sup> 10 mg Fentanyl <sup>®</sup> plaster 12 ug/time	1	Fentanyl <sup>®</sup> : skal vurdere om preparatet kan endres til Nobligan <sup>®</sup>	Tatt til følge
28, S	79	K	Aricept <sup>®</sup> 10 mg Furix <sup>®</sup> 20 mg	1	Ingen endring	Obs
29,S	86	K	Exelon <sup>®</sup> depotplaster 9,5 mg/24 timer Cipralext <sup>®</sup> 10 mg Pentrexyl <sup>®</sup> 2 g x 4 i.v.	1 1	Seponeres Avsluttes snart	Tatt til følge
30,S	80	K	Donepezil <sup>®</sup> 10 mg Cipralext <sup>®</sup> 10 mg Vesicare <sup>®</sup> 5 mg	1 2	Seponert, antatt ikke behov	Tatt til følge. Obs
31, S	83	K	Donepezil <sup>®</sup> 10 mg Citalopram <sup>®</sup> 10 mg Prednisolon <sup>®</sup> 5 mg	1 1	Behovet vurderes senere Kur som avsluttes	Tatt til følge Obs
32, S	88	M	Donepezil <sup>®</sup> 10 mg Ingen antikolinerge legemidler	0	Ikke relevant	-
33, S	87	M	Aricept <sup>®</sup> 10 mg	0	Ikke relevant	-
34, S	81	K	Exelon <sup>®</sup> 3+3 mg Citalopram <sup>®</sup> 10 mg	1	Ingen endring	Obs
35, S	92	M	Aricept <sup>®</sup> 5 mg Detrusitol <sup>®</sup> 4 mg	3	Endret til Emselex <sup>®</sup>	Tatt til følge Obs
36, S	78	M	Aricept <sup>®</sup> 5 mg Cipralext <sup>®</sup> 5 mg OxyContin <sup>®</sup> 15 mg x 2 Amoxicillin <sup>®</sup> 1+1 g	1 1 1	Seponert, ikke behov  Kortvarig, skal seponeres	Tatt til følge Obs
37, S	82	M	Aricept <sup>®</sup> 10 mg Cipralext <sup>®</sup> 10 mg	1	Ingen endring	Obs
38, GD	85	K	Aricept <sup>®</sup> 10 mg Ingen antikolinerge legemidler	0	Ikke relevant	-
39, S	89	K	Donepezil <sup>®</sup> 10 mg Cipralext <sup>®</sup> 10 mg Emselex <sup>®</sup> 7,5 mg Prednisolon <sup>®</sup> 5 mg Fentanyl <sup>®</sup> 150 ug/time Atarax <sup>®</sup>	1 1 1 1 3	Seponeres /endres Behovet vurderes, seponeres Kortvarig, seponeres Behovet vurderes senere  Seponeres	Tatt til følge Obs
40, GP	72	M	Reminyl <sup>®</sup> depotkapsel 8 mg Citalopram <sup>®</sup> 20 mg	1	Ingen endring	Obs
41, S	83	K	Exelon <sup>®</sup> depotplaster 9,5 mg/24 timer Prednisolon <sup>®</sup> 20 mg x 2 Atrovent <sup>®</sup> inh. væske 0,25 mg/ml x 4-6	1 1	Under nedtrapping, skal seponeres Ingen endring	Tatt til følge Obs
42, S	82	K	Aricept <sup>®</sup> 10 mg Ingen antikolinerge legemidler	0	Ikke relevant	-

43, S	67	K	Exelon <sup>®</sup> depotplaster 4,6 ug/24 timer Prednisolon <sup>®</sup> 7,5 mg Stesolid <sup>®</sup> 5 mg	1 1	Gis fast Endres til Sobril <sup>®</sup> 10 mg	Tatt til følge Obs
44, GD	84	K	Aricept <sup>®</sup> 10 mg Diural <sup>®</sup> 40 mg	1	Ingen endring	Obs
45, HP	67	K	Aricept <sup>®</sup> 5 mg Ingen antikolinerge legemidler	0	Ikke relevant	-
46, S	79	M	Donepezil <sup>®</sup> 10 mg Ingen antikolinerge legemidler	0	Ikke relevant	-
47, GD	69	K	Aricept <sup>®</sup> 5 mg Surmontil <sup>®</sup> 10 mg	3	Surmontil <sup>®</sup> for søvn seponert, pasient er deprimert, antidepressiv behandling vurderes senere.	Tatt til følge
48, S	82	K	Donepezil <sup>®</sup> 5 mg Ingen antikolinerge legemidler	0	Ikke relevant	
49, GD	90	K	Aricept <sup>®</sup> 10 mg Cipralax <sup>®</sup> 10 mg	1	Bør ikke kombineres pga risiko for torsades de pointes. Vurderer å gå over til sertralin	Tatt til følge
50, GP	79	K	Aricept <sup>®</sup> 5 mg Prednisolon <sup>®</sup> 10 mg	1	Ingen endring	Obs

- S = sengepost
- GP = geriatrisk poliklinikk
- HP= hukommelsespoliklinikk
- GD = geriatrisk dagpost
- Obs betyr at antikolinerg skår er 1 etter vurdering eller endring av medisineringsen

## Appendiks IV : LRP med mulig sammenheng med kolinesterasehemmeren

Pasient nr.	Beskrivelse av LRP	Kommentar
1	Aricept <sup>®</sup> gitt til pasient med prostatisme. Kan forsterke blæretømmingsforstyrrelsen.  Aricept <sup>®</sup> gitt sammen med Selo-Zok <sup>®</sup> . Økt risiko for bradykardi.	Økt risiko for bivirkning  Mulig interaksjon
2	Aricept <sup>®</sup> gitt til pasient med prostatisme. Kan forsterke blærefunksjonsforstyrrelsen.  Anmerket i journalen at pasienten har fått AV-blokk av betablokker. Denne bivirkningen kan være forårsaket av kombinasjonen med Aricept <sup>®</sup> da pasienten sto på begge preparatene.	Økt risiko for bivirkning.  Mulig interaksjon
3	Delvis inkontinent pasient, mulig bivirkning av Aricept <sup>®</sup> . Dosen redusert.	Mulig bivirkning
5	Aricept <sup>®</sup> gitt til pasient som står på Metoprolol depot <sup>®</sup> . Økt risiko for bradykardi  Pasient innlagt med kramper. Pasienten hadde epilepsi, antiepileptika vil bli monitorert. Aricept <sup>®</sup> har et visst potensiale for å forårsake generalisert krampeanfall.	Mulig interaksjon  Mulig bivirkning
6	Pasient funnet dehydrert. Pasienten hadde plager med kvalme. Exelon <sup>®</sup> kan ha bidratt til dette.	Mulig bivirkning
10	Metoprolol depot <sup>®</sup> gitt i kombinasjon med Exelon <sup>®</sup> . Økt risiko for bradykardi	Mulig interaksjon
11	Aricept <sup>®</sup> gitt i kombinasjon med Selo-Zok <sup>®</sup> . Økt risiko for bradykardi	Mulig interaksjon
21	Aricept <sup>®</sup> gitt i kombinasjon med Selo-Zok <sup>®</sup> . Økt risiko for bradykardi	Mulig interaksjon
22	Aricept <sup>®</sup> gitt i kombinasjon med digitoksin. Mulig additiv negativ kronotrop effekt.	Mulig interaksjon
23	Aricept gitt til pasient med prostatisme. Blæretømmingsforstyrrelsen kan forverres.	Økt risiko for bivirkning
24	Aricept <sup>®</sup> gitt i kombinasjon med Isoptin <sup>®</sup> . Økt risiko for bradykardi og arytmier	Mulig interaksjon
25	Aricept <sup>®</sup> gitt til delvis inkontinent pasient, plagene kan ha blitt forverret av Aricept <sup>®</sup> . Går over til Ebixa <sup>®</sup> .	Mulig bivirkning
27	Donepezil <sup>®</sup> gitt i kombinasjon med Trilafon <sup>®</sup> . Kan gi økt risiko for ekstrapyramidale bivirkninger.	Mulig interaksjon
28	Aricept <sup>®</sup> gitt i kombinasjon med Metoprolol depot <sup>®</sup> . Økt risiko for bradykardi	Mulig interaksjon
30	Aricept <sup>®</sup> gitt i kombinasjon med Metoprolol depot <sup>®</sup> . Økt risiko for bradykardi	Mulig interaksjon
32	Aricept <sup>®</sup> gitt til pasient med prostatisme og som får Omnic <sup>®</sup> . Kan forsterke effekten av Omnic.	Mulig interaksjon
35	Aricept <sup>®</sup> gitt til pasient med prostatisme og som får Cepalux <sup>®</sup> . Kan forsterke effekten av Cepalux.  Aricept <sup>®</sup> gitt i kombinasjon med Metoprolol depot <sup>®</sup> . Økt risiko for bradykardi.	Mulig interaksjon  Mulig interaksjon.

36	Aricept <sup>®</sup> gitt sammen med Haldol <sup>®</sup> . Økt risiko for ekstrapyramidale bivirkninger	Mulig interaksjon
39	Donepezil <sup>®</sup> gitt sammen med Metoprolol depot <sup>®</sup> . Økt risiko for AV-blokk. Pasienten ble innlagt med rytmeforstyrrelse.  Pasient innlagt med kvalme og brekninger. Symptomene kan være relatert til Donepezil <sup>®</sup> .	Mulig interaksjon  Mulig bivirkning
42	Aricept <sup>®</sup> gitt i kombinasjon med Selo-Zok <sup>®</sup> . Økt risiko for bradykardi.  Pasient plaget med inkontinens. Kan være forårsaket av Aricept <sup>®</sup> .	Mulig interaksjon  Mulig bivirkning
43	Exelon gitt i kombinasjon med Atenolol <sup>®</sup> . Økt risiko for bradykardi.	Mulig interaksjon
44	Aricept <sup>®</sup> gitt i kombinasjon med Selo-Zok <sup>®</sup> . Økt risiko for bradykardi.	Mulig interaksjon
48	Aricept <sup>®</sup> gitt i kombinasjon med Bisoprolol <sup>®</sup> og Cordarone <sup>®</sup> . Økt risiko for bradykardi og forlenget QT-intervall.	Mulige interaksjoner
49	Aricept <sup>®</sup> gitt i kombinasjon med Cipralax <sup>®</sup> . Økt risiko for forlenget QT-intervall.	Mulig interaksjon
50	Aricept <sup>®</sup> gitt i kombinasjon med Selo-Zok <sup>®</sup> . Økt risiko for bradykardi.	Mulig interaksjon

## Appendiks V: Standardskjema for registrering av LRP

Pasient nr.	Innleg.dato	Enhet	Alder	Kjønn
-------------	-------------	-------	-------	-------

Dato	Diagnose/bidiagnose	Dato	Sykdomshistorie

Sosial Syn Hørsel	Røyking Alkohol Andre	CAVE	Monitoring av legemidler
Relevant legemiddel historie		Vekt	Hjelpemidler (f.eks. dosett)

Start dato	Faste legemidler	Stopp dato	Start dato	Parenterale legemidler	Stopp dato
				Eventuelt legemidler	



## **Appendiks VI: Forsøksprotokoll**

### **Prosjektbeskrivelse for erfaringsbasert masteroppgave i klinisk farmasi**

**Høsten 2011**

#### **Tittel på oppgaven:**

**Kartlegging av bruk av kolinesterasehemmere gitt samtidig med legemidler med antikolinerge egenskaper. Vurdering og registrering av om antikolinerg medikasjon kan seponeres eller endres.**

#### **Student:**

**Cand. pharm. Anne Sverdrup Efjestad, Sykehusapoteket Asker og Bærum**

#### **Veiledere:**

**professor Espen Molden, Farmasøytisk institutt, UiO**

**dr. med. Anne Rita Øksengård, Karolinska instituttet, tidligere overlege ved seksjon for Geriatri, Slag og Rehabilitering, Vestre Viken HF (VVHF)**

**Oppgaven utføres ved VVHF, Bærum Sykehus**

### **1. Bakgrunn**

Kolinesterasehemmere (Aricept<sup>®</sup>, donepezil; Exelon<sup>®</sup>, rivastigmin; Reminyl<sup>®</sup>, galantamin) brukes i stor grad som symptomatisk behandling av Alzheimers demens av mild til moderat alvorlig grad. I høy alder, og særlig hos pasienter med Alzheimer sykdom, er nivået av acetylkolin redusert.

En rekke randomiserte studier, for det meste av kort varighet, har indikert at kolinesterasehemmere (donepezil, rivastigmin og galantamin) har en viss gunstig effekt ved Alzheimer sykdom, ved vaskulær demens og ved demens forårsaket av lewylegemer (1). Legemidlene skal kun forskrives av spesialist, og pasienten skal kontrolleres hver 6. måned.

Da kolinesterasehemmere i seg selv har en begrenset effekt ved demens, vil bare en mindre andel av pasientene ha nytte av behandlingen (1).

I kombinasjon med legemidler som har antikolinerge egenskaper kan effekten av kolinesterasehemmere bli redusert. Mye tyder på at risikoen for negative effekter på kognitiv funksjon øker ved bruk av flere antikolinerge legemidler samtidig (2). En rekke legemidler har antikolinerge egenskaper i større eller mindre grad (3), og internasjonale studier har vist at kombinasjoner av kolinesterasehemmere og antikolinerg medikasjon er relativt vanlig (4,5). I hvilken grad denne typen uheldige legemiddelkombinasjoner forekommer blant pasienter på

Bærum sykehus, og om optimaliserende endringer i legemiddelbruken kan foretas, er imidlertid ukjent.

## **2. Hensikt**

Hensikten med dette prosjektet er å få en oversikt over omfanget av kombinasjonsbehandling mellom kolinesterasehemmere og antikolinerge legemidler, samt å registrere tiltak som iverksettes for å unngå disse ugunstige interaksjonene hos polikliniske og inneliggende pasienter ved Bærum sykehus over en 6 måneders periode. Prosjektet er utgangspunktet for en erfaringsbasert masteroppgave i klinisk farmasi ved Universitetet i Oslo for farmasøyt Anne Sverdrup Efstestad, Sykehusapoteket Asker og Bærum.

## **3. Gjennomføring**

### ***Pasientgrunnlag***

Legemiddelbruken hos både polikliniske pasienter, gruppe 1, og inneliggende pasienter, gruppe 2, vil bli undersøkt i prosjektet som planlegges gjennomført i tidsperioden fra og med august 2011 til og med desember 2011. Pasienter i gruppe 1 er de som starter opp eller har startet opp med en kolinesterasehemmer ved Medisinsk klinikk, seksjon for Geriatri, Slag og Rehabilitering (GSR), Hukommelsespoliklinikken, Bærum sykehus, Vestre Viken HF (BS, VVHF). Pasienter i gruppe 2 er de som er innlagt ved Medisinsk klinikk (BS, VVHF) av ulike årsaker og som er under behandling med kolinesterasehemmer.

### ***Legemiddelgjennomgang***

Legemiddelgjennomganger gjort av farmasøyter har vist seg å være nyttige hos eldre (6,7,8). Kandidaten som skal gjennomføre prosjektet arbeider i dag som klinisk farmasøyt ved Medisinsk avdeling, Bærum sykehus, der en av oppgavene nettopp er å gjøre legemiddelgjennomganger. I dette prosjektet systematiseres informasjon fra legemiddelgjennomganger på en bestemt pasientgruppe, nemlig de som behandles med en kolinesterasehemmer.

En forutsetning for å gjøre en god legemiddelgjennomgang er å ha så god oversikt som mulig over de legemidlene som pasienten faktisk bruker. I tråd med det som er vanlig ved gjennomføring av legemiddelgjennomganger i klinisk praksis, vil informasjon om legemiddelbruk i prosjektet basere seg på opplysninger i journal/kurve, opplysninger fra pasient eller pårørende, og evt. opplysninger fra fastlege eller hjemmesykepleie. I dette prosjektet vil kilder til informasjon om legemiddelbruken variere litt mellom polikliniske og inneliggende pasienter.

Ved legemiddelgjennomgangen vil kolinerge legemidler identifiseres i henhold til en antikolinerg legemiddelklassifisering publisert av Carnahan og kollegaer i 2006 (3). I denne klassifiseringen er antikolinerge legemidler vektet i en skala (ADS) fra 0-3, der 0 betyr ingen antikolinerg aktivitet og 3 betyr signifikant antikolinerg aktivitet. Total ADS score summeres for hver pasient som et mål på den totale antikolinerge belastning som pasienten er utsatt for. Mulig interaksjon med kolinesterasehemmeren tas opp med legen når ADS score er 2 eller større.

Polyfarmasi hos eldre øker risikoen for legemiddelinteraksjoner og bivirkninger (9). Det er generelt sett ugunstig at eldre bruker mange legemidler uten at behovet er nøye vurdert. En endring i samtidig medikasjon, eller seponering av enkelte av legemidlene vil evt. gjøres av legen i samarbeid med farmasøyt etter følgende vurderinger:



- En endring fra ett legemiddel til et annet vil kunne utføres hvis legemidlet kan byttes til et annet med lignende farmakologisk effekt, men uten antikolinerg aktivitet. Nivå 0 i ADS skalaen vil bli benyttet som mulig anbefaling om legemiddel uten antikolinerg aktivitet.
- Seponering av pågående legemiddelbehandling med antikolinerg aktivitet kan gjøres hvis legemidlet anses å være unødvendig, eller der risikoen for bivirkninger anses å være større enn gevinsten ved å bruke legemidlet.

Farmasøyt identifiserer også andre mulige LRP for hver pasient på grunnlag av pasientens totale legemiddelbruk. Eventuelle andre identifiserte LRP diskuteres med legen basert på farmasøytens vurderinger for den enkelte pasient. Hensikten er dermed å oppnå best mulig effekt av kolinesterasehemmeren, samtidig som pasientens totale legemiddelbehandling blir vurdert og optimalisert.

### ***Registreringer***

Følgende registreringer vil bli utført:

- Det lages et excel ark og pasientene nummereres. Pasientene vil bli aidentifisert. Alder og kjønn oppgis. Originaldata som kan gi sporbarhet til journalopplysninger oppbevares innelåst og destrueres ved prosjektets slutt.
- Legemidler med antikolinerg aktivitet, antall pr. pasient, type og dosering. Registrering av antikolinerg medikasjon gjøres i henhold til registreringsverktøyet nevnt over (3).
- Registrering av forslag til endringer, hvilke forslag, eventuelt hvilke endringer, antall pr pasient.
- Registrering av faktiske endringer, legemiddel, dose, antall pr. pasient.
- Registrering av LRP som ikke er relatert til antikolinerg aktivitet, antall pr. pasient, klassifisering, forslag til endring og utfall.

Klassifiseringen vil bli utført ihht et norsk klassifiseringssystem (10)

## **4. Etikk**

Masteroppgaven gjennomføres som et kvalitetssikringsprosjekt. Alle aktuelle pasienter vil få en legemiddelgjennomgang med tanke på å optimalisere effekten av kolinesterasehemmeren.

Dersom det i gjennomgangen oppdages andre problemstillinger knyttet til legemiddelbruken, vil også dette kunne medføre forbedringer i form av sikrere og mer effektiv behandling. Det er ingen potensiell risiko eller belastninger for pasientene knyttet til gjennomføringen av prosjektet. Ingen sensitive data vil registreres og alle opplysninger som innhentes i masteroppgaven vil aidentifiseres som beskrevet under pkt. 3.

Farmasøyt har signert taushetserklæring som brukes i Vestre Viken HF, og har tilgang til det elektroniske journalsystemet DIPS og til pasientenes kurvedokumenter. Det kan også opplyses om at farmasøyt arbeider fast som klinisk farmasøyt ved Bærum sykehus, og at disse forhold allerede er ivaretatt.

Behovet for å innhente samtykke anses som begrenset for gjennomføring av prosjektet, ettersom det dreier seg om å implementere og kvalitetssikre rutiner for optimalisering av legemiddelbehandlingen ved GSR uten at dette innebærer risiko eller belastning for pasientene. Da det i tillegg er snakk om en pasientgruppe med mulig manglende samtykkekompetanse, vurderes det som forsvarlig å gjennomføre prosjektet uten samtykke.

Prosjektet skal godkjennes av ledelsen ved Medisinsk klinikk, VVHF, forskningssjef ved VVHF, personvernombud for VVHF og av REK.

## **5. Publisering**

Resultatene fra prosjektet vil bli publisert i form av en masteroppgave. Det tas sikte på å skrive en artikkel basert på resultatene med publikasjon i et norsk eller internasjonalt tidsskrift.

## **6. Referanser**

1. Landmark K, Reikvam Å. Kolinesterasehemmere mot demens- nyttig i klinisk praksis? Tidsskr Nor Lægeforen 2008; 128;294-7
2. Cancelli I, et al. Drugs with anticholinergic properties: cognitive and neuropsychiatric side-effects in elderly patients. *Neurol Sci.* 2009 Apr; 30 (2):87-92
3. Carnahan R, Lund B, Perry P et al. The Anticholinergic Drug Scale as a measure of Drug-Related Anticholinergic Burden: Association With Serum Anticholinergic Activity. *J Clin Pharmacol* 2006; 46: 1481-86. Appendix The anticholinergic drug scale: level 1, 2 and 3 drugs (as of June 2006), *J Clin Pharmacol* 2006; 46: Addendum
4. Carnahan R, Lund B, Perry P et al. The Concurrent use of anticholinergics and Cholinesterase inhibitors: Rare Events or Common Practice? *JAGS* 52:2082-87, 2004
5. Roe C, Anderson M, Spivack B. Use of Anticholinergic Medications by Older Adults with Dementia. *JAGS* 50:836-842, 2002
6. Gillespie U, Alassaad A, Henrohn D et al. A Comprehensive Pharmacist Intervention to reduce Morbidity in Patients 80 Years or Older. *Arch Intern Med.* 2009; 169 (9): 894-900
7. Veggeland D, Dyb S. The contribution of a clinical Pharmacist to the improvement of medication at a geriatric hospital unit in Norway. *Pharmacy Practice* 2008; 6(1):20-24.
8. Efstad A, Moksnes KE. Kvalitetssikring av legemiddelbruken hos eldre pasienter ved en geriatrisk sengepost. *Norsk Farmaceutisk Tidsskrift* 6/2010;26-29
9. Armour, Cains. *Medicines in the elderly.* Pharmaceutical Press 2002.
10. Ruths S, Viktil K, Blix H. Klassifisering av legemiddelrelaterte problemer. *Tidsskr Nor Lægeforen* 2007;127: 3073-6

## Appendiks VII : Godkjenninger fra REK, Personvernombud og VVHF

**Fra:** post@helseforskning.etikkom.no [mailto:post@helseforskning.etikkom.no]  
**Sendt:** 4. april 2011 13:31  
**Til:** Anne Efjestad; Arnljot.Tveit@vestreviken.no  
**Emne:** 2011/685: Interaksjoner med kolinesterasehemmere.  
**Viktighet:** Høy

**Vår ref.nr.: 2011/685 D**

Kjære Anne Efjestad

Vi viser til din forespørsel om fremleggelsesplikt av 18.03.11 for prosjektet "Interaksjoner med kolinesterasehemmere". Forespørselen er vurdert av komiteens leder, Stein A. Evensen.

Prosjektet vurderes ikke som fremleggelsespliktig for REK.

Med vennlig hilsen | Best regards  
Ingrid Middelthon

Seniorrådgiver

[post@helseforskning.etikkom.no](mailto:post@helseforskning.etikkom.no)

T: 22845515

**Regional komité for medisinsk og helsefaglig  
forskningsetikk REK sør-øst-Norge (REK sør-øst)**  
<http://www.helseforskning.etikkom.no>

## PERSONVERNOMBUDETS TILRÅDING AV INTERN KVALITETSSIKRING

Til: Mai Bente Myrvold, avdelingssjef, Avdeling for  
nevrologi, geriatri og rehabilitering  
Kopi: Anne Efjestad  
Fra: Personvernombudet  
Saksbehandler: Aksel Sogstad  
Dato: 26.4.2011  
Offentlighet: Ikke unntatt offentlighet  
Sak: Personvernombudets tilråding til innsamling av  
opplysninger med hjemmel i HPL §26  
Saksnummer/  
Personvernnummer: 11/7461

---

**Personvernombudets tilråding til innsamling og databehandling av personopplysninger for intern kvalitetssikring ” Kartlegging av bruk av kolinesterasehemmere gitt samtidig med legemidler med antikolinerge egenskaper. Vurdering og registrering av om antikolinerg medikasjon kan seponeres eller endres.”**

Viser til innsendt melding om behandling av personopplysninger / helseopplysninger. Det følgende er en formell tilråding fra personvernombudet. Forutsetningene nedenfor må være oppfylt før innsamlingen av opplysningene / databehandlingen kan begynne.

Med hjemmel i Personopplysningsforskriftens § 7-12 jf. Helseregisterlovens § 36 har Datatilsynet ved oppnevning av Heidi Thorstensen som personvernombud for forskning ved Vestre Viken HF - Sykehuset Asker og Bærum, fritatt sykehuset fra meldeplikten til Datatilsynet. Behandling og utlevering av person-/helseopplysninger meldes derfor til sykehusets personvernombud.

Personvernombudet har vurdert det til at den planlagte databehandlingen faller inn under helsepersonellovens § 26: *Den som yter helsehjelp, kan gi opplysninger til virksomhetens ledelse når dette er nødvendig for å kunne gi helsehjelp, eller for internkontroll og kvalitetssikring av tjenesten. Opplysningene skal så langt det er mulig, gis uten individualiserende kjennetegn.*

Personvernombudet tilrår at kvalitetsregisteret gjennomføres under forutsetning av følgende:

1. Behandling av personopplysningene / helseopplysninger i studien skjer i samsvar med og innenfor det formål som er oppgitt i meldingen.
2. Tilgangen til registeret skjer i overensstemmelse med taushetspliktbestemmelsene.

**Fra:** Mai Bente Myrvold [mailto:Mai.Bente.Myrvold@vestreviken.no]  
**Sendt:** 26. april 2011 14:02  
**Til:** Aksel Sogstad  
**Kopi:** 'Anne.Efjestad@sykehusapotekene.no'; Gro Vik Knutsen; Arnljot Tveit

**Emne:** FW: 2011/7461 Kartlegging av bruk av kolinesterasehemmere gitt samtidig med legemidler med antikolinerge egenskaper. Vurdering og registrering av om antikolinerg medikasjon kan seponeres eller endres.

Hei,

Jeg bekrefter med dette at prosjektet kan utføres ved GSR.

Med vennlig hilsen

**Mai Bente Myrvold**

Avdelingsjef | Avdeling for nevrologi, geriatri og rehabilitering

Vestre Viken HF | [www.vestreviken.no](http://www.vestreviken.no)

Direkte telefonnummer 32 80 35 57 | Mobilnummer 994 26 313