

UNIVERSITETET I OSLO – DET MEDISINSKE FAKULTET
INSTITUTT FOR ALLMENN- OG SAMFUNNSMEDISIN

POLYFARMASI HOS ELDRE
- En litteraturstudie



Prosjektoppgave ved det Medisinske fakultet
UNIVERSITETET I OSLO
Av Nora Christine Lund Sørbøe
Veileder Morten Lindbæk
Våren 2013

Innholdsfortegnelse

Forord	s. 3
DEL I Abstract, sammendrag	s. 3
Abstract.....	s. 3
Sammendrag.....	s. 4
Bakgrunn.....	s. 4
Metode.....	s. 4
Resultater.....	s. 4
Konklusjon.....	s. 5
DEL II Innledning	s.5
Prosjektbeskrivelse – 3-IV-protokollen.....	s.5
Hensikten med studien som helhet.....	s. 5
Hensikten med min oppgave.....	s. 6
Litteratursøk – søkestrategi.....	s. 7
DEL III Eldre og legemidler	s. 7
Eldre i Norge.....	s. 7
Kronologisk og biologisk alder.....	s. 8
Aldersbetingede farmakodynamiske endringer.....	s. 9
Aldersbetingede farmakokinetiske endringer.....	s. 10
Bivirkninger.....	s. 11
Polyfarmasi.....	s. 12
DEL IV Forbedret medikament-håndtering i klinisk virksomhet	s. 13
Medikament forskrivning.....	s. 13
Bedring av compliance.....	s. 14
Samarbeid med farmasøyter.....	s. 14
Økt bemanning.....	s. 15
Bedret samhandling.....	s. 16
DEL V Resultat av litteraturstudien	s. 16
DEL VI Resultat av 3-IV prosjektet	s. 19
DEL VII Diskusjon	s. 20
Referanser	s. 22

Forord

Takk til veileder Morten Lindbæk og post-doc Maria Romøren for god oppfølging og veiledning underveis i studien. Jeg setter stor pris på deres innsats, initiativ og organisering av prosjektet.

DEL I Abstract, sammendrag

Abstract

Purpose The great extent of comorbidity amongst elderly (≥ 65 years), combined with age-related changes in pharmacodynamics and pharmacokinetics and pathological conditions, makes elderly at particular risk for drug-related side-effects and interactions. The aim of this study is to get an impression of drug-related problems amongst elderly in Europe, in Norway in particular, and to explore the extent of non-polypharmacy (0-4 medications), polypharmacy (5-9 medications) and excessive polypharmacy (≥ 10 medications).

Method Review of relevant literature, amongst others a search in PubMed using the searchstrategy "nursing home polypharmacy Europe". Of a total result of 44 articles, 17 was considered most relevant, and included. Supplied with a large, newly published Norwegian study, these articles constituted the basis in this literature review. There is also supplied with data from *the 3-IV project*, which has a cluster-randomized design, where the randomization takes place at the nursinghome-level. The project is based on collected data on approximately 1200 residents at 30 nursinghomes, and a review of their medication charts regarding *polypharmacy*. At the present point in time, the review of the data from the 3-IV project is not yet completed, and the data presented here are preliminary. The future task is to estimate the extent of polypharmacy, and also the prevalence of *potentially inappropriate medications (PIMs)* using the NORGEP criteria.

Results Several studies have shown that polypharmacy (≥ 5 medications pr day), drug-related problems (DRPs) and potentially inappropriate drug prescriptions are widespread among nursing home residents. To improve medication-practice it is important to focus on profoundly diagnostics, manners to improve compliance, cooperation with pharmacists, higher staffing and improved coordination. As prescription-guidance it is possible to use the Beers criteria, START/STOPP criteria or the NORGEP criteria.

Conclusion The advantage using the NORGEP criteria is that they are less extensive than the Beers criteria and the START/STOPP criteria. This might be an advantage in clinical practice. At a later point in time the NORGEP criteria will be used on the data in the 3-IV project. Also a pilot-study implementing the NORGEP criteria at a geriatric division might be interesting.

Sammendrag

Bakgrunn Den store utbredelsen av komorbiditet blant eldre (≥ 65 år), kombinert med aldersrelaterte endringer i farmakodynamikk og farmakokinetikk og patologiske tilstander, gjør eldre risiko-utsatt for medikament-relaterte bivirkninger og interaksjoner. Målet med studien er å få et inntrykk av medikament-relaterte problemer blant eldre i Europa, i Norge spesielt, og å utforske graden av non-polyfarmasi (0-4 medikamenter), polyfarmasi (5-9 medikamenter) og eksessiv polyfarmasi (≥ 10 medikamenter).

Metode Gjennomgang av relevant litteratur, blant annet et søk i PubMed med søkestrategien «nursing home polypharmacy Europe». Av et totalt resultat på 44 artikler, ble 17 betraktet som mest relevante, og inkludert. Supplert med en stor, nylig publisert norsk artikkel, danner disse artiklene basisen i denne litteratur studien. Det er også supplert med data fra 3-IV prosjektet. Studien har et cluster-randomisert studiedesign, hvor randomiseringen skjer på sykehjems-nivå. Prosjektet er basert på innsamlet data på ca 1200 beboere ved 30 sykehjem i Vestfold, og en gjennomgang av deres medikamentlister med hensyn til *polyfarmasi*. Pr i dag er gjennomgangen fra dataene i 3-IV prosjektet enda ikke fullført, så dataene presentert her er preliminaire. Det fremtidige målet er å estimere omfanget av polyfarmasi, og prevalensen av potensielt ukorrekt medisinerings ved å benytte NORGEP kriteriene.

Resultater Andelen eldre (≥ 65 år) øker, hvilket øker kravene til adekvat medisinsk behandling på sykehjem. Sykehjems pasienter kjennetegnes av kroniske tilstander, redusert funksjonsnivå og nedsatt ernæringsstatus. Aldersbetingede endringer i farmakodynamikk og farmakokinetikk kombinert med høy forekomst av komorbiditet, gjør medikamentell behandling utfordrende. En rekke studier har vist at polyfarmasi (≥ 5 medikamenter), medikamentrelaterte problemer (drug-related problems, DRPs) og potensielt uheldig forskrivning er utbredt blant beboere i sykehjem. For å bedre medikament-håndtering i klinisk virksomhet er fokus på grundig diagnostikk, tiltak som bedrer compliance, samarbeid med farmasøyter, økt bemanning og bedret samhandling. Som veiledning ved medikamentforskrivning til eldre, kan Beers kriteriene, STAR/STOPP kriteriene og NORGEP benyttes.

Konklusjon Fordelen med NORGEP kriteriene er at de er noe mindre omfattende enn Beers kriteriene og START/STOPP kriteriene, hvilket trolig letter bruken i en klinisk hverdag. På et senere tidspunkt vil det være aktuelt å benytte kriteriene på dataene i 3-IV-prosjektet. Også en pilotstudie med implementering av NORGEP kriteriene ved en geriatrisk avdeling ved et sykehus i Norge kan bli aktuelt.

DEL II Innledning

Prosjektbeskrivelse – 3-IV-protokollen

3 IV-prosjektet har tatt utgangspunkt i innsamlede data om ca 1200 pasienter ved 30 syke- og aldershjem i Vestfold. Det er kun 2 sykehjem i fylket som ikke er representert i studien, så utvalget som er med kan i stor grad betraktes som representativt for situasjonen i fylket. Vi har tatt utgangspunkt i episoder med ulike infeksjoner der det er benyttet antibiotika ved behandling. Det er da blitt registrert blant annet symptomer, aktuell diagnose og behandling for denne, medikamentlister og ADL-funksjon vurdert ved Barthel score. Prosjektet vil totalt sett omhandle:

- Peroral antibiotikabruk med fokus på blant annet resistensutvikling
- Bruk av intravenøs antibiotika og væskebehandling på sykehus og i sykehjem etter et strukturert opplæringsprogram
- Polyfarmasi med utgangspunkt i de registrerte medikamentlistene

Vi har vært fire medisinstudenter som i fellesskap har lagt inn dataene i EpiData. Etter registrering av skjemaene i EpiData, er dataene så blitt konvertert over i SPSS. Vi har i etterkant skrevet et eget, selvstendig arbeid. Det har vært en arbeidskrevende, men interessant prosess. Som student føler jeg at jeg har hatt et stort faglig utbytte av å få delta i hele prosessen – fra rådata og til ferdig oppgave. Jeg håper jeg kan benytte disse erfaringene til videre arbeid innen forskning i fremtiden.

Hensikten med studien som helhet

Ved alvorlige infeksjoner der det er behov for intravenøs væskebehandling, overflyttes ofte sykehjemspasientene til sykehus, til tross for at behandlingen kunne vært gitt på sykehjemmet. *Administrasjonsmåten* alene er iblant eneste årsak til overflyttingen. Prosjektets *hovedmål* er å evaluere om sykehjemsbeboere som trenger intravenøs væske eller antibiotika, kan behandles like effektivt på sykehjemmet som på sykehus.

Prosjektets *delmål* er som følger:

1. Kan et strukturert opplæringsprogram i intravenøs væske- og antibiotikabehandling av sykehjemsbeboere, føre til redusert antall innleggelser og liggedøgn i sykehus?
2. Kan behandling med intravenøs væske eller antibiotika på sykehjemmet gi et like godt eller bedre pasientforløp, sammenliknet med behandlingen av pasienter som blir innlagt på sykehus?

Prosjektet vil spesielt se på

- a. Varighet av sykdomsforløp
 - b. Direkte og indirekte komplikasjoner (akutt delirium, liggesår, falltendens etc.)
 - c. Mortalitet
3. Kan kostnadene i helsevesenet reduseres når pasienter behandles med intravenøs væske eller antibiotika på sykehjemmet fremfor å bli innlagt på sykehus?
 4. Kan behandling for dehydrering og infeksjoner på sykehjemmet fremfor på sykehus, gi en like god eller bedre tilfredshet hos pasienter, pårørende og personale?

Studien har et cluster randomisert studiedesign hvor randomiseringen skjer på sykehjemsnivå.

Under studien er også beboernes medikamentlister blitt registrert, og representerer i denne oppgaven et interessant utgangspunkt for vurdering av medikamentbruk. Dette gjelder blant annet type medikamenter og antall medikamenter. Det vil i denne oppgaven være aktuelt å estimere andelen av pasienter som daglig bruker over 5 medikamenter. *Polyfarmasi* som begrep er i litteraturen blitt benyttet om et ulikt antall medikamenter. I denne oppgaven er det besluttet å definere *non-polyfarmasi* som bruk av 0-4 medikamenter, *polyfarmasi* som bruk av 5-9 medikamenter og *eksessiv polyfarmasi* som bruk av ≥ 10 medikamenter. En slik inndeling finner vi også i andre studier.

Hensikten med min oppgave

1. Å gi leseren informasjon om problemstillinger relatert til polyfarmasi hos eldre. Utbredelsen av polyfarmasi vil illustreres med tall fra 3 IV-prosjektet.
2. Å tilby leseren enkle retningslinjer og tips om arbeidsmetoder beregnet på klinisk virksomhet, med hensikt å begrense bivirkninger og interaksjoner ved medikamentbruk hos eldre.

Litteratursøk - søkestrategi

Søk nr 1 i PubMed med søkeordene "nursing home polypharmacy Europe" gav 44 resultater. Jeg ønsket hovedsakelig å se på artikler skrevet etter år 2005, altså artikler fra 2006 og frem til januar 2013. Dette omfattet 30 artikler. Av disse var 17 artikler mest relevante (11-13, 15-21, 24-26, 29-32). Jeg har også inkludert en stor, norsk studie skrevet publisert i 2003 som kom opp under søket, da jeg betrakter denne som spesielt relevant (33). Det er inkludert en nylig publisert, omfattende studie fra Norge (28). Sistnevnte studie er ikke fra sykehjem, men da NORGEP kriteriene er benyttet, er den allikevel relevant. Sammen danner disse grunnlaget for litteraturstudien, de 12 mest relevante er samlet i en tabell (tabell 1).

Jeg har tatt utgangspunkt i nyeste versjon av Beers kriteriene (23), START/STOPP-kriteriene (22) og NORGEP kriteriene (27).

Det er også hentet en informasjon fra *Statistisk sentralbyrå (1)*, *Norsk legemiddelhåndbok (9)*, *3-IV prosjektprotokollen (2)*, *Geriatrici – en medisinsk lærebok (6)* og en relevant amerikansk artikkel (14).

6 artikler er inkludert ved «snowballing»; Artikkel 3, 4, 5 og 7 («snowballing» fra kilde 2) og 8 og 9 («snowballing fra kilde nr 6»).

DEL III Eldre og legemidler

Eldre i Norge

I Norge er det over 900 alders- og sykehjem og mer enn 40 000 sykehjemsbeboere ^{1,2}. Gjennomsnittsalderen er 84 år, 73 % er kvinner ². Hver beboer har i gjennomsnitt 5-7 diagnoser ³. Sykehjemspasienter kjennetegnes av kroniske tilstander, redusert funksjonsnivå og nedsatt ernæringsstatus. Sykehjemmene er i dag pleieinstitusjoner underlagt omsorgstjenesten i kommunene, og tradisjonelt har pleie og omsorg vært prioritert høyere enn det medisinskfaglige tilbudet til beboerne ⁴. Sykehusene på sin side har fokus på diagnostikk og aktiv behandling, ofte på bekostning av pleie og stell. Unødvendige innleggelse i sykehus har med mange faktorer å gjøre, deriblant organiseringen av legetilbudet og med finansieringssystemet for helsetjenester til sykehjemspasienter ⁵. En allmennlege med tilsynsfunksjon er vanligvis tilgjengelig bare en kort tid i løpet av uken, og

akutte tilstander overlates ofte til legevaktsleger ⁶. Medisinsk virksomhet er, i motsetning til i sykehus, ikke underlagt noen form for refusjonsrett, takster eller DRG-poeng. Samtlige behandlingsutgifter belastes kommunen. Samfunnsøkonomisk gunstige valg, og avgjørelser i tråd med korrekt medisinsk virksomhet, tenderer til å bli utgiftskrevende for kommunene ⁷.

I Norge i dag er geriatri et av de 8 fagfeltene som er underlagt indremedisinen. Dette skiller seg fra situasjonen i en del andre land. Et av argumentene for å beholde inndelingen slik den er i dag, er at eldre ofte innlegges på medisinsk avdeling i en akutfase, og at det nettopp derfor er hensiktsmessig å ha geriater på en slik avdeling ⁶. Rundt 50 % av de som innlegges akutt i medisinske avdelinger her i landet, er 70 år eller eldre ⁶. *Akutt funksjonssvikt* foreligger hos ca halvparten av denne gruppen, altså hos 25 % av totalt antall ⁶. Det er bevist at denne gruppen er best tjent med behandling av eget tverrfaglig geriatrik team i egne geriatrike sengeposter sammenliknet med vanlige medisinske avdelinger ⁶.

Geriatrien som fag favner bredt, og omfatter blant annet fysiske, psykiske, funksjonelle og sosiale aspekter ved behandling av den aldrende pasient. Fagområdet omfatter generell indremedisin, og krever kompetanse på en rekke områder. Spesialiteten dreier seg om behandling av både akutte og kroniske tilstander hos eldre, forebygging og palliativ behandling ved livets slutt ⁶. Pasientene lider gjerne av multimorbiditet, og den krevende, helhetlige tilnærmingen blir ofte geriaterens oppgave. Pasientene er gjerne sårbare og symptombildet kan være atypisk, så spesiell kompetanse og erfaring er viktig ⁶.

Kronologisk og biologisk alder

Fremdeles er mye ved aldringsprosessen uklart og mekanismene er multifaktorielle, men man antar at en akkumulering av molekylære defekter i cellene spiller en sentral rolle ⁶. Fra tidlig voksen alder skjer det en gradvis celledød som reduserer organenes funksjon gradvis. Denne kompromitterte funksjonen gir i lang tid ingen symptomer, men kroppen får allikevel *reduerte homeostatiske reserver* ⁶. Dette gir ikke alene sykdom, men gjør kroppen mer utsatt ved ytre påkjenning og patologiske tilstander, da "den fysiologiske reservekapasiteten" i utgangspunktet er redusert. Det finnes ikke et klart, standardisert mål for *biologisk alder*, men det *kliniske inntrykket* er viktig. I begrepet biologisk alder ligger også en vurdering av forventet gjenstående levetid, toleranse for behandling og kapasitet til å møte sykdom og fysiologiske utfordringer ⁶. Parametere som bør inkluderes i en vurdering av en eldre pasient er alvorlige sykdommer som kreft, hjertesvikt og KOLS, redusert funksjon i dagliglivet (eks

vurdert ved ADL) og alvorlig svikt i kognitive funksjoner ⁶. Resultatet kan bli en biologisk alder som avviker fra den kronologiske alderen. Hensikten med beregningen kan være å avdekke en økt fysiologisk sårbarhet, som gjør at ekstra oppmerksomhet rundt ved sykdom og behandling er nødvendig ⁶.

Det er publisert flere forslag til hvordan man klinisk kan gjøre en vurdering av en pasients *sårbarhet*. Den amerikanske geriateren og onkologen Lodovico Balducci har lagt frem et forslag for å definere begrepet *sårbarhet* med utgangspunkt i funnene ved en *bred geriatrisk vurdering* (comprehensive geriatric assessment – CGA) ⁸. Vurderingen bygger på følgende elementer – noe ulikt registrert og inndelt i ulike undersøkelser:

- Funksjonsnivå (typisk vurdert ved primær ADL og utvidet/instrumentell ADL)
- Komorbiditet
- Legemiddelbruk/polyfarmasi
- Kognitiv funksjon
- Ernæringsstatus
- Emosjonell status
- Sosialt nettverk

Typisk for eldre er et progressivt tap av stress-toleranse, reduksjon i funksjonell reservekapasitet i en rekke organsystemer, høy prevalens av komorbiditet, begrenset sosioøkonomisk støtte, redusert kognisjon og høyere prevalens av depresjon ⁸. En av fordelene med denne vurderingsformen, er at den ligger tett opp til den kliniske arbeidsformen som benyttes i geriatrien. Den inkluderer også elementer som det er mulig å aktivt påvirke, for eksempel forekomsten av polyfarmasi, depresjon og dårlig ernæringsstatus ⁶. Man kan etter en slik vurdering legge opp en plan over tiltak som kan iverksettes for å gjøre pasienten mindre sårbar.

Aldersbetingede farmakodynamiske endringer

Farmakodynamikk dreier seg om medikamenters effekt på kroppen.

Aldersrelaterte fysiologiske endringer som affiserer farmakodynamiske egenskaper kan blant annet gjøre denne pasientgruppen mer utsatt for interaksjoner mellom ulike medikamenter og bivirkninger ⁹. Reseptortetthet reduseres oftest med alderen. Resultatet kan bli at reseptorantagonister kan få økt effekt, mens agonister kan få redusert effekt ⁶.

Interindividuelle variasjoner på bakgrunn av genetiske forskjeller bidrar til det komplekse bildet ⁶. Fysiologiske endringer vil påvirkes av livsstil og miljømessige faktorer. Patologiske

forandringer vil i tillegg til normale alders-relaterte forandringer, ytterligere kompromittere funksjonen ^{6,9}. Disse faktorene vil – alene eller i kombinasjon – kunne føre til endringer i farmakokinetiske forhold. Resultatet vil bli at virkningen av legemidler kan endres med økende alder, både når det gjelder konsentrasjon og karakter..

Aldersbetingede farmakokinetiske endringer

Farmakokinetikk er læren om legemidlenes omsetning i kroppen, og innebærer absorpsjon, distribusjon i vevet, metabolisme og utskillelse ⁹.

Med alderen erstattes muskel- og benvev gradvis med fett, hvilket *gir endret distribusjonsvolum*. For å stille diagnosen *sarkopeni* anbefaler European Working Group on Sarcopenia in Older People (EWGSOP) å benytte tilstedeværelsen av både lav muskelmasse og muskelfunksjon (styrke eller fysisk yteevne) ¹⁰. EWGSOP har argumentert for at et mål for videre studier kan være å definere den naturlige utviklingen av sarkopeni ¹⁰. Dette kan blant annet benytte for å vurdere *biologisk alder*, som så kan benyttes for å tilpasse medikamentell behandling. *Muskelmassen* kan beregnes ved hjelp av CT eller MR, eller ved bruk av røntgenabsorpsjonsmetri (DXA) ⁶. *Muskelstyrken* kan vurderes ved hjelp av hånddynamometer, *fysisk yteevne* ved beregning av ganghastighet eller ved testen Timed Up-and-Go (TUG) ⁶. Sarkopeni er en naturlig del av aldringsprosessen som følge av blant annet endret hormonbalanse, apoptose og mitokondriell dysfunksjon ¹⁰. Tilstanden forsterkes av redusert aktivitet og generell avmagring, men det er viktig å være klar over at sarkopeni også kan foreligge hos overvektige (sarkopen fedme) ¹⁰.

Når det gjelder *bentap* skilles det mellom to mekanismer. Den ene er patologisk, rask og rammer i hovedsak postmenopausale kvinner ⁶. Den andre er fysiologisk, langsom og affiserer begge kjønn fra 40-50 års alder og oppover ⁶.

Resultatet blir økt relativ fett-menge (økt fett-mengde sammenliknet med muskelmasse), mens det intracellulære væskevolumet reduseres ^{6,9}. Fettløselige legemidler får et større distribusjonsvolum, hvilket medfører at utskillelsen forsinkes og virketiden øker ⁹. Gjentatt dosering av legemiddel kan gi akkumulering og dosen kan bli toksisk. Forholdet blir motsatt for vannløselige legemidler, som får en raskere økning i plasmakonsentrasjon og samtidig redusert virketid ⁹. Total kroppsvekt reduseres ofte, spesielt ved alvorlig sykdom og ernæringsvansker. Standarddoser av legemidler kan derfor i mange tilfeller ligge over egnet nivå, og man bør tilstrebe dosering etter kroppsvekt ⁶.

Fra tidlig voksen alder reduseres *nyrefunksjonen* med ca 1 % pr år⁹. Ved patologiske tilstander i nyrene som for eksempel diabetes nefropati, hypertensiv nefropati eller sekvele etter tidligere gjennomgått glomerulinfritt, kompromitteres nyrefunksjonen ytterligere. Som et resultat av at muskelmassen og kreatininsyntesen hos eldre er redusert, vil kreatininclearance dårlig reflektere serumkreatinin⁹. Beregnet glomerulær filtrasjonsrate (GFR) gir et bedre estimat for nyrefunksjonen hos eldre. Også mikroalbuminuri er tegn på sviktende nyrefunksjon. *Renal ekskresjon* av legemidler reduseres i tråd med avtagende glomerulusfiltrasjon⁹. For legemidler som skilles ut vesentlig uforandret via nyrene, vil det være en relativt god korrelasjon mellom kreatininclearance og legemiddelets totalclearance⁹. For medikamenter som via leveren omdannes til aktive metabolitter som utskilles ved renal ekskresjon, vil en nedsatt nyrefunksjon kunne resultere i forlenget virketid og øke sensitiviteten for væske- og elektrolyttforstyrrelser^{6,9}. Den praktiske konsekvensen av dette er at man bør unngå legemidler med lav terapeutisk indeks (forholdet mellom terapeutisk og toksisk dose) og som skilles ut renalt (f.eks digoksin, aminoglykosider, litium) dersom det finnes sikrere alternativer^{2 (Ikke 2, 9)}. For legemidler eller metabolitter som utskilles renalt, slik som ACE-hemmere, allopurinol, spironolakton, nitrofurantoin, atenolol, litium, aminoglykosider, digoksin og metformin, må man regne med en meget forsinket eliminasjon⁶. Dersom man benytter serumkonsentrasjonsmålinger, bør målsetningen være å ligge i nedre tredjedel av "det terapeutiske vindu" og dosen bør relateres til klinisk effekt⁹. Medikamenter som NSAID, COX-2-hemmere, ACE-hemmere, angiotensinreseptorblokkere og diuretika kan forverre en allerede nedsatt nyrefunksjon^{6,9}. Diuretika kan gi dehydrering, og bør reduseres eller seponeres i perioder med et lavt inntak av væske⁶. Potensielt nyretoksiske medikamenter bør unngås eller benyttes med stor grad av forsiktighet og tett oppfølging.

Bivirkninger

Ca en av ti sykehusinnleggelser av eldre skyldes legemiddelbruk, og kan forårsakes av manglende compliance, feilbruk, bivirkninger eller legemiddelinteraksjoner⁹. I en undersøkelse fra SiA foretatt i 1993-1995 og publisert i 2001 fant man at 18 % av dødsfallene ved Medisinsk avdeling direkte eller indirekte skyltes legemidler⁶.

Den vanligste ulykkesårsaken hos eldre er *fall*⁹. Insidensen av hoftebrudd er 9000 pr år i Norge. Insidensen øker med alderen, og er ofte av en mer multifaktoriell etiologi enn hos yngre⁹. Blodtrykksreguleringen, deriblant baroreseptorrefleksens, svekkes både i presisjon og tempo med økende alder. Dette medfører at blodtrykkssenkende medikamenter, tenderer til å

gi ortostatisk hypotensjon, ustøhet, synkopetendens og fall hos eldre ⁶. En tysk studie utforsket falltendens i relasjon til bruk av benzodiazepiner, og sammenliknet en gruppe pasienter som ble besøkt av hjemmestjenesten (kohort 1, n=102, medianalder 80 år) med en gruppe som kun fikk omsorg av nære slektninger (kohort 2, n=101, medianalder 76 år) ¹¹. I løpet av ett år hadde 29/75 mobile pasienter i kohort 1 et fall, 18/29 fikk regelmessig benzodiazepiner, mot 6/46 av dem uten fall ¹¹. I kohort 2 opplevde 19/84 et fall ¹¹. 11/19 fikk forskrevet benzodiazepiner mot 5/65 som ikke falt ¹¹. Meta-analyser har vist en økt fall-risiko hos brukere av diuretika, type 1a antiarrytmika, digoxin og psykotropika ¹².

Acetylkolin og dopamin er viktige nevrotransmittere, og for begge reduseres hjernens innhold med alderen. Acetylkolin har blant annet betydning for hukommelse og læring, mens dopaminerge nevroner er involvert i motorisk regulering ⁶. Eldre er derfor disponert for å få kognitive bivirkninger ved tilførsel av legemidler med antikolinerg effekt som TCA, antipsykotika og enkelte antihistaminer ⁶. Parkinsonistiske bivirkninger kan oppstå ved inntak av antidopaminerge legemidler som lavdose antipsykotika og metoklopramid (Afipran) ⁶.

Bivirkninger av ikke-steroid antiinflammatoriske midler (NSAID) omfatter blant annet mage- tarmblødninger ⁹. Indikasjonen for bruk hos mange eldre er først og fremst artrose og degenerative skjelettforandringer. Vektreduksjon, fysisk trening og adekvat bruk av paracetamol ville trolig gjøre en stor andel av det nåværende NSAID-forbruket hos eldre overflødig ⁹.

Polyfarmasi

Polyfarmasi er ikke nødvendigvis uheldig. Moderne farmakologisk behandling har bidratt til å gi økt livslengde og livskvalitet for mange av dagens eldre ⁶. Enhver medikamentforskrivning er en avveining mellom relative indikasjoner og relative kontraindikasjoner ⁶. Polyfarmasi kan på bakgrunn av nødvendig indikasjon være nødvendig, men dette kan gjøre pasienten utsatt for medikament interaksjoner og bivirkninger.

Medikament interaksjoner er definert som en klinisk betydningsfull effekt-endring av et medikament (objekt medikament) som et resultat av koadministrasjon av et annet medikament ⁹. Medikament interaksjoner kan kategoriseres som *farmakokinetiske* (avgivelsen av objekt-medikamentet til aksjons-området endres av "precipitanten") eller

farmakodynamiske (responsen av objekt-medikamentet endres av "presipitanten" uten endringer i medikamentets farmakokinetikk) ⁹. Selv om noen medikament interaksjoner kan benyttes for terapeutisk vinning, kan interaksjoner også bidra til også øke effekten av et medikament, hvilket kan gi forgiftning. Interaksjoner kan også hemme effekten av et medikament, hvilket kan gi redusert terapeutisk effekt.

DEL IV Forbedret medikament-håndtering i klinisk virksomhet

Medikament-forskrivning

En *grundig diagnostikk* er spesielt viktig før oppstart av behandling. Ex juvantibus-diagnostikk kan sjelden anbefales for geriatriske pasienter, da dette kan lede til feildiagnostikk og forsinket diagnose ⁶. Det er også viktig å avgjøre "konkurrerende risiko", altså om pasienten kommer til å dø en snarlig død av en annen tilstand enn den det behandles for ⁶. Det kan i en slik situasjon være aktuelt å seponere medikamenter som primært benyttes preventivt, for så å vurdere utfallet. Det er allikevel viktig å ha i tankene at et underforbruk av potensielt nyttige medikamenter kan foreligge hos pasienten. Det foreligger god evidens for at også pasienter i langt fremskreden alder kan nyte godt av fordelene med forebyggende medikamentell behandling, f.eks. mot hypertensjon, tromboembolisk sykdom, osteoporose og diabetes ⁶. Når det gjelder administrasjonsform, kan lokalbehandling være hensiktsmessig i de tilfellene det lar seg gjøre, for å redusere grad av systemiske effekter ⁹.

De fysiologiske endringene vil påvirke evnen til å absorbere, distribuere, metabolisere og eliminere medikamenter, hvilket øker risikoen for bivirkninger, lever-toksisitet og andre livstruende hendelser. Stor sykkelighet i de høyere aldersgrupper og høy forekomst av komorbiditet betyr at man i større grad må ta hensyn til kontraindikasjoner ved valg av legemiddel. Ved medisinerer av eldre er individuell dosetilpasning, tett oppfølging og årvåkenhet i forhold til eventuelle fysiske eller psykiske endringer meget viktig ⁹.

For å vurdere lengre medikamentlister hos eldre pasienter, kan det være aktuelt å gå igjennom 4 hovedpunkter: Indikasjon og kontraindikasjon (absolutt og relativ), eventuelle bivirkninger (kan noen av pasientens symptomer skyldes bivirkninger?), risiko for interaksjoner og mulig underbehandling ⁶.

En enkel og effektiv tilnærming for å undersøke indikasjon, er å matche et spesifikt medikament med en spesifikk medisinsk tilstand. Altså, kartlegge at det foreligger en klar

indikasjon for forskrivning av spesifikt medikament. På denne måten er det mulig å avdekke et overforbruk (bruk uten indikasjon), underforbruk (når en medisinsk tilstand kunne dratt nytte av medikamentell behandling som på gitt tidspunkt ikke benyttes) og feilbruk (medikamenter som benyttes på bakgrunn av korrekt indikasjon, men resultatet av behandlingen kan bli optimalisert ved å endre dose, frekvens, eller substituere med et annet medikament med bedre profil når det gjelder effekt, bivirkninger eller kostnad) ¹⁴. Ved spørsmål om bivirkninger, kan det i enkelte tilfeller være aktuelt å seponere et medikament for å se om pasientens tilstand bedres ¹⁴.

Som veiledning i medikament-forskrivning er det utarbeidet ulike kriterier; blant annet Beers kriteriene, START/STOPP kriteriene og NorGep. Også nettsiden www.interaksjoner.no er aktuell ⁶.

Bedring av compliance

Det er ofte utfordrende for både pasienter og helsepersonell å få og beholde oversikt over kompliserte medikament-regimer ¹⁵. Pasienter er allikevel ofte tilbakeholdne når det gjelder innrømmelser om dårlig *compliance*. Ved gjennomgang av pasientens medikamentbruk, kan man få inntrykk av pasientens evne til compliance ved å observere administreringen av medikamentene, pille-telling og opplysninger og forskrivning. Pasientens mangel på forståelse om medikamentbruk, øker risikoen for non-compliance ¹⁴. God informasjon til pasienten om hensikten bak den medikamentelle behandlingen, kan være gunstig for å øke pasientens etterlevelse. Pasient-sentrert intervensjon og støtte er sentralt for å fremme pasientens evne til selv å administrere egen sykdom og medikament-regime ¹⁵. Multidose og bruk av dosett kan ytterligere bidra ved å sikre riktig pakking.

Samarbeid med farmasøyter

Det er fra flere hold blitt argumentert for at *farmasøyter* kan og bør involveres mer når det gjelder forskrivning av medikamenter. Brulhart MI, Wermeille JP. utførte en studie der de undersøkte resultatet av en farmasøytisk omsorgsmodell for sykehjem ¹⁶. Dette var en prospektiv studie, hvor informasjon om medikamentbehandling av 329 pasienter ble samlet og vurdert av en farmasøyt. Hovedfokus var indikasjon for bruk, dosering, bivirkninger, renal/hepatisk eliminering og interaksjoner. Medikament relaterte problemer, drug related problems (DRP) ble diskutert med behandlende lege og sykepleier. Det gjennomsnittlige antall medikamenter pr pasient lå på 12,8. Totalt ble 1225 DRP avdekket; 373 medikamenter

ble seponert, 197 doser endret, 95 instruksjoner for bruk revidert, 86 medikamentvalg endret, 35 medikament direksjoner endret og 17 nye medikamenter forskrevet. En liknende studie ble utført ved 3 sykehjem i Bergen ¹⁷. Medikamentlistene til 142 langtidspasienter (gjennomsnittsalder 86,9 år) ble vurdert av et multidisiplinært team med blant annet farmasøytter. Det ble samlet sett avdekket 719 DRP (drug-relatet problems), hvor av 504 ble erkjent av pasientens lege og sykepleiere ¹⁷. 476 intervensjoner ble utført ¹⁷. Hyppigste årsak til endring av behandling var at medikamentet ble betraktet som overflødig eller at en dosejustering var nødvendig ¹⁷. Medikamenter for å behandle nervesystemet, GI-tractus og metabolismen var de som hyppigst reiste tvil ¹⁷. I begge studiene ble det argumentert for at systematisk gjennomgang av medikamentlister, blant annet i samarbeid med farmasøyt, burde implementeres i vanlig klinisk praksis ved sykehjem for å ha en høy kvalitet på den farmakologiske behandlingen ^{16,17}. Farmasøytisk tilnærming kan bidra til å bedre medikamentell behandling på sykehjem, redusere unødvendig polyfarmasi og redusere farmasøytiske kostnader ^{16,17}.

Økt bemanning

En undersøkelse fra Sverige bekreftet at det forelå stor mangel på monitorering av helsestatus og overvåkning av medikament-effekter hos beboere i syke- og aldershjem ¹⁸. Studien konkluderte med at et økt fokus på klinisk status, gav bedre behandlings-kvalitet og en reduksjon i medikament-antall ¹⁸. Kersten H, Ruths S. og Wyller TB. utførte en studie av langtidspasienter ved to sykehjem, hvor de sammenliknet farmakologisk behandling på bakgrunn av ulik *bemanning* ¹⁹. Gruppen sammenliknet 24 pasienter fra sykehjem A med 24 pasienter fra sykehjem B. En farmasøyt registrerte informasjon om medikament-bruk, identifiserte og klassifiserte medikament-relaterte problemer. To leger, blindet og uavhengige av hverandre, bedømte den kliniske betydningen av medikament-relaterte problemer (drug related problems - DRP). Ved sykehjem A var det bedre legedekning enn ved sykehjem B. Ellers var det ingen forskjell i alder, ko-morbiditet, nyrefunksjon eller demens-stadium. Pasienter ved sykehjem A benyttet en median på 7.0 medikamenter (interquartile range, IQR på 7.0 (5.3-11.0)) medikamenter. De ved sykehjem B benyttet 9.5 (8.0-12.8); median forskjell på 2.0, 95 % CI 1.0-4.0, p=0,006. Pasienter ved sykehjem A hadde lavere andel medikament-relaterte problemer (DRP) (3.0 [2.0-4.0]) sammenliknet med gruppe B (5.5 [3.3-8.0]); median forskjell 1.0, 85 % CI 0,0-3.0, p=0,007. Resultatene i studien viser en tendens til at økt bemanning kan være gunstig med tanke på å begrense medikament-bruk og medikament-

relaterte problemer ¹⁹. En studie fra Italia fant at høyere grad av bemanning med leger, sykepleiere og pleieassistenter var assosiert men lavere risiko for sykehusinnleggelse ²⁰.

Bedret samhandling

Ineffektiv og sviktende kommunikasjon mellom ulike profesjonsgrupper involvert i medikamentell behandling kan resultere i feilmedisinering ²¹. Hensiktsmessig organisering og logistikk er viktig ²¹. Elektroniske resepter blir stadig mer utbredt i Norge. Dette kan muligens bidra til å bedre forskrivningspraksis og bedre samarbeidet mellom de ulike profesjonsgruppene. Det har vært mye debatt angående elektroniske journaler. På den ene siden kan en slik journal bidra til økt pasientsikkerhet og økt samhandling mellom ulikt ansvarlig personell. På den annen side er dette en utfordring med hensyn til personvernet.

Del V Resultat av litteraturstudien (tabell 1)

Når det gjelder ukorrekt forskrivningspraksis hos eldre, har tradisjonelt *Beers kriteriene* vært ledende i litteraturen. Dr. Mark Beers publiserte disse første gang i 1991 med tanke på sårbare eldre i sykehjem i USA ²². Kriteriene er senere blitt oppdatert i 1997, 2003 og 2012 . Siste utgaven av Beers kriteriene består av 53 medikamenter eller medikament-grupper, som videre er inndelt i 3 kategorier: potensielt ukorrekt medisinerings (potentially inappropriate medicines, PIMs) og klasser som bør unngås hos eldre, potensielt ukorrekt medisinerings og klasser som bør unngås hos eldre med bestemte sykdommer/syndromer, og til slutt medikamenter som bør benyttes med varsomhet hos eldre ²³. Barnett K, McCowan C, Evans JM, Gillespie ND, Davey PG. og Fahey T. har i sin artikkel "prevalence and outcomes of use of potentially inappropriate medicines in older people: cohort study stratified by residence in nursing home or in the community" benyttet seg av Beers kriteriene for vurdering av potensielt uhensiktsmessig medisinerings, potentially inappropriate medicines (PIM) hos pasienter i alderen 66-99 år ²⁴. Forfatterne trakk i tvil den fullstendige listen med "PIMs" som et mål på tryggheten av medikamentforskrivning hos eldre ²⁴. Årsaken skyldtes at 1/3 av populasjonen ble eksponert for PIM, med liten praksis-variasjon og uten at dette hadde en signifikant innvirkning på mortaliteten ²⁴. I denne studien ble det argumentert for at fokus i fremtidige studier bør være på dannelsen av en kortere liste over høy-risiko medikamenter ²⁴. I ULISSE prosjektet gjorde man en studie av sykehjemsbeboere i Italia ²⁵. Man fant en prevalens av minst en *potentially inappropriate drug prescription* (PIDPs), i henhold til siste utgave av Beers kriteriene, som lå på 48 % ²⁵. 18 % hadde to eller flere PIDPs ²⁵. En finsk

tverrsnittsstudie, utført blant sykehjemsbeboere i Helsinki over 65 år (n = 1987), tok utgangspunkt i på det tidspunktets siste utgave av Beers kriteriene, og viste at 34,9 % på fast basis benyttet minst en PIDP ²⁶. Bruk av PIDP var assosiert med inntak av psykotropika, bruk av 9 eller flere medikamenter daglig og lavere sannsynlighet for demens-diagnose ²⁶. De tre hyppigste PIDPs var: (i) korttidsvirkende benzodiazepiner i større doser enn anbefalt (13.9 % av alle beboere), temazepam > 15 mg/dag hyppigst benyttet (benyttet av 13.5 % av beboerne); (ii) hydroxyzine (7.1 %): og (iii) nitrofurantoin (6.3 %). Totalt sto disse tre PIDPs for 76.9 % av alle PIDPs ²⁶.

START- (Screening Tool to Allert Right Treatment) og *STOPP- (Screening Tool of Older Persons Prescriptions)* kriteriene kan benyttes for å vurdere den totale forskrivningen av medikamenter til eldre pasienter, og identifisere medikamenter som bør forskrives eller seponeres ²². STAR/STOPP kriteriene består av 22 evidensbaserte forskrivningsindikatorer for tilstander/sykdommer som er utbredt i den aldrende befolkning ²². Det finnes evidens for at bruk av START/STOPP kriteriene detekterer bivirkninger (adverse drug effects, ADEs) som er årsaksgivende eller medvirkende til akutt hospitalisering av eldre 2.8 ganger hyppigere enn Beers kriteriene ²². Suboptimal forskrivning kan vurderes ved hjelp av MAI (medication appropriateness index), som forutsetter omfattende individuell vurdering ²².

Sture Rognstad med flere publiserte i 2009 en klinisk relevant liste med eksplisitte kriterier for farmakologisk uheldig forskrivning til eldre ≥ 70 år til bruk i allmennpraksis ²⁷. Listen har fått navnet *The Norwegian General Practice (NORGE) criteria* (vedlegg 1), og målet er å avdekke potensielt uheldig forskrivning til eldre. En konsensus-prosess (Delphi prosess) ble benyttet da et panel på 47 spesialister, med deltakere fra allmennmedisin (n=16), klinisk farmakologi (n=14) og geriatri (n=17) satt sammen for å utvikle de 36 kriteriene med klinisk relevans for allmennmedisin ²⁷. Kriteriene er basert på blant annet Beers kriteriene med oppdateringer, svenske anbefalinger, tidligere og pågående norske studier, nyere evidens fra litteraturen, og erfaringer fra egen klinisk virksomhet ²⁷.

Gunhild Nyborg, Jørund Strand og Mette Brekke publiserte nylig en stor norsk studie med utgangspunkt i Reseptregisteret ²⁸. Målet med studien var å utforske totalprevalens og prediktorer for potensielt ukorrekt medisinerings (potentially inappropriate medications, PIMs) blant hjemmeboende eldre (≥ 70 år) ved hjelp av NORGE kriteriene ²⁸. Totalt ble det forskrevet 11,492,065 resepter fra 24,540 forskrivere til 445,900 individer (88.3 % av den

norske populasjonen i denne aldersgruppen, 58.9 % kvinner) ²⁸. 34.8 % av studiepopulasjonen (28.5 % av menn, 39.3 % av kvinner) ble eksponert for minst en PIM ²⁸. Av disse var 59.9 % representert av en psykoaktiv substans ²⁸. 20 % ble forskrevet mer enn 10 medikamenter; blant disse hadde 2/3 minst en PIM ²⁸. Oddsen for å bli utsatt for en PIM økte med økt antall forskrivere (OR 3.52, 99 % CI 3.44-3.60 for dem med ≥ 5 forskrivere sammenliknet med dem med 1 eller 2 forskrivere) ²⁸.

Pasienter på alders- og sykehjem er en utsatt gruppe når det gjelder å oppleve medikamentrelaterte problemer ¹⁷. Haasum Y, Fastbom J, Johnell K. ved Karolinska Institutet har gjort en studie hvor de har undersøkt institusjonalisering som en risikofaktor for potensielt feilaktig medikamentbruk, PIDU (potentially inappropriate drug use) ²⁹. Gruppen utførte en tverrsnittsstudie med 1,260,843 hjemmeboende og 86,721 institusjonaliserte eldre (≥ 65 år). Hovedfokus var antikolinergika, langtidsvirkende benzodiazepiner, samtidig bruk av 3 eller flere psykotropika, og potensielt alvorlige medikament interaksjoner ²⁹. 30 % av de institusjonaliserte mot 12 % av de hjemmeboende eldre var utsatt for PIUD ²⁹. Det å bo på institusjon var sterkt assosiert med en generell PIUD (OR 2.36; 95 % CI 2.29-2.44) ²⁹. Spesielt gjaldt dette samtidig bruk av 3 eller flere psykotropika (OR 7.26; 95 % CI 6.96-7.59) ²⁹. Studien konkluderte med at institusjonalisering er en potensiell risikofaktor for PIDU ²⁹.

SHELTER-studien tok opp problematikken rundt polyfarmasi blant totalt 4023 beboere ved 57 sykehjem i 8 europeiske land ³⁰. Polyfarmasi (5-9 medikamenter) ble observert hos 49,7 %, eksessiv polyfarmasi (≥ 10 medikamenter) forekom hos 24.3 % ³⁰. Sammenliknet med non-polyfarmasi var eksessiv polyfarmasi direkte assosiert med kronisk sykdom, depresjon (OR 1.81; 95 % CI 1.38-2.37), smerte (OR 2.31; 95 % CI 1,80-2.97), dyspnoe (OR 2.29; 95 % CI 1.61-3.27) og gastrointestinale symptomer (OR 1.73; 95 % CI 1.35-2.21) ³⁰. En invers assosiasjon med eksessiv polyfarmasi var vist for alder, mangelfull aktivitet i dagliglivet og kognitiv svikt ³⁰. Det kan diskuteres om disse funnene representerer «confounding by indication». Også i den svenske SHADES-studien foretatt blant 315 beboere i sykehjem, var polyfarmasi utbredt, med et gjennomsnitt på 7 medikamenter ³¹.

Overdreven polyfarmasi (10 eller flere medikamenter) ble observert hos 24,3 % av beboerne ³¹.

Når det gjelder relasjonen mellom kognitiv funksjon og medikament-bruk finner vi noe varierende resultater. En norsk studie har sammenliknet 187 pasienter med nydiagnostisert

alzheimer sykdom (AD) med en kontrollgruppe på 200 kognitivt friske personer, alle rekruttert i allmennpraksis ³². Studien viste at grad av medikamentbruk var signifikant høyere hos pasienter med AD sammenliknet med kognitivt friske kontroller (5.1 +/- 3.6 og mean 2.9 SD +/- 2.4 respektivt, $p < 0.001$ justert for kjønn og alder), også etter justering for komorbiditet ³². Kjent AD var assosiert med økt bruk av sedativa, antidepressiva og antikolinerge medikamenter sammenliknet med kognitivt friske kontroller ³². For sykehjems pasienter med AD var gjennomsnitt antallet av medikamenter signifikant høyere sammenliknet med hjemmeboende med AD ³². Det er argumentert for at problematikken rundt medikamentbruk og den økte risikoen for bivirkninger fortjener mer oppmerksomhet fra ansvarlig lege ³².

BEDNURS-studien er en stor norsk tverrsnittsstudie av 1042 sykehjemsbeboere ved 15 sykehjem, foretatt av Nygaard HA, Naik M, Ruths S. og Straand J. ³³. Hensikten med studien var å undersøke medikamentbruk i relasjon til mental funksjon og å utforske bruken av uheldige medikamenter og potensielt skadelige medikamentkombinasjoner blant beboere i sykehjem ³³. Mentalt intakte beboere brukte signifikant flere medikamenter enn mentalt kompromitterte beboere (gjennomsnittlig 6.2 vs 4.8 $p < 0.001$). De mentalt intakte benyttet generelt mer av alle typer medikamenter, spesielt hypnotika, kardiovaskulære- og smertestillende medikamenter ³³. Av alle medikamentbrukere, mottok 25.3 % uhensiktsmessig forskrevne medikamenter, hvilket omfattet 6.2 % av alle forskrevne medikamenter ³³. Færre mentalt kompromitterte beboere mottok ukorrekte medikamentforskrivninger (21.6 % vs 44.2 %, $p < 0.001$) ³³. Studien konkluderte med at mentalt svekkede beboere er mer utsatt for ikke å motta adekvat medikamentell behandling for sine plager, men har mindre sannsynlighet for å lide av farer ved ukorrekt forskrivning sammenliknet med kognitivt friske ³³.

DEL VI Resultater av 3-IV-prosjektet

Det er i denne oppgaven et viktig poeng at dataene som fremlegges er preliminære data. De er ikke endelig bearbeidet, og det kreves en grundig gjennomgang og bearbeiding før disse kan benyttes i en artikkel. Samtlige medikamenter er inkludert, også midler som askorbinsyre, omega-3 og laktulose. Derfor vil antall medikamenter pr pasient trolig ligge noe høyere enn i sammenliknbare studier. Sannsynligvis vil denne tendensen korrigeres til en viss grad dersom man på et senere tidspunkt velger å ekskludere en del lavrisiko-preparater.

Totalt er det registrert medikamentlister til 1175 pasienter ved sykehjem i Vestfold. Av disse er 988 (84,1 %) utsatt for polyfarmasi (her definert som samtidig bruk av 5 eller flere medikamenter). Det er disse 988 pasientene som danner grunnlaget for tabellene og figur som er laget (vedlegg 2). Antall medikamenter listet opp i kolonne A. Kolonne B beskriver det absolutte antallet pasienter som bruker et gitt antall medikamenter daglig, den prosentvise andelen er oppgitt i parentes. Figur 2 viser at det foreligger en stigning i den prosentvise andelen, frem til en topp ved 7 medikamenter.

Kolonne C beskriver det kumulative antallet, altså hvem som for eksempel benytter fra 5-9 medikamenter daglig, altså 9 medikamenter eller færre. Nedre antall medikamenter er her satt til 5 medikamenter pr dag. Dersom vi ser på figur 1 ser vi at det kumulative antallet øker relativt jevnt opp til 11-12 medikamenter, for så å flate av. Dette viser at det er færre pasienter som bruker et veldig høyt antall medikamenter. Kolonne D gjengir den invers kumulative, eksempelvis hvor mange som bruker mellom 10 og 20 medikamenter, altså 10 eller flere medikamenter.

DEL VII Diskusjon

Resultatene i denne litteraturstudien viser at:

Andelen eldre (≥ 65 år) øker, hvilket vil øke kravene til adekvat medisinsk behandling på sykehjem. Sykehjemspasienter kjennetegnes av kroniske tilstander, redusert funksjonsnivå og nedsatt ernæringsstatus. Tilstrekkelig medikamentell behandling er krevende fordi en rekke forhold vil spille inn, blant annet aldersbetingede endringer i farmakodynamikk og farmakokinetikk som gir endret distribusjonsvolum og endret metabolisme og utskillelse av legemidler. I tillegg kommer finner vi en høy grad av komorbiditet blant sykehjemspasienter. Det er helt sentralt å foreta en bred geriatrikisk vurdering og gjøre danne seg et bilde av pasientens kliniske tilstand som helhet.

En spesiell utfordring er å optimalisere den medikamentelle behandlingen, og å unngå unødvendig polyfarmasi. En rekke studier har vist at polyfarmasi (≥ 5 medikamenter) og medikament-relaterte problemer (drug-related problems, DRPs) er vanlig. Blant tiltak som er nevnt for å bedre medikament-håndtering i klinisk virksomhet er fokus på grundig diagnostikk, tiltak som bedrer compliance (f.eks. pasientsentrert intervensjon og bruk av multidose), samarbeid med farmasøyter, økt bemanning og bedret samhandling.

For å danne større enighet rundt begrepet polyfarmasi, bør det i fremtidige studier tilstrebes klare inklusjons- og eksklusjonskriterier når det gjelder medikamenter. Det vil muligens være hensiktsmessig for eksempel å skille mellom medikamenter som har lav, moderat og høy risiko for å gi interaksjoner og bivirkninger. Det kan videre også være aktuelt å operere med en klar definisjon for begreper som *non-polyfarmasi*, *polyfarmasi* og *eksessiv polyfarmasi*. En slik enighet vil lette arbeidet med å utvikle større metaanalyser og gjøre studiene sammenliknbare i større grad.

Det finnes flere kriterier som er utviklet for å lette arbeidet med medikament forskrivning til eldre, blant annet Beers kriteriene, START/STOPP kriteriene og NORGEP kriteriene. Fordelene med Beers kriteriene er at de har eksistert i lenger tid, de er omfangsrike og har dannet mye av fundamentet for arbeidet med problematikken rundt forskrivning av medikamenter til eldre. Både Beer kriteriene og START/STOPP kriteriene er omfattende, og tar hensyn til en rekke tilstander som vi ser hos eldre. Kriterier utviklet til epidemiologisk forskning vil ikke alltid sammenfalle med kriterier som kan være egnet til bruk i klinisk praksis. Kriteriene i NORGEP skiller seg blant annet fra Beers og START/STOPP kriteriene ved å være noe mindre omfattende. Dette resulterer naturligvis i en viss begrensning. Kriteriene er på den annen side trolig mer tilpasset en klinisk hverdag, og kan etterhvert fungere som et innarbeidet verktøy blant allmennleger ⁶¹. I senere studier kan det være aktuelt å implementere NORGEP kriteriene ved for eksempel en geriatrisk avdeling ved et norsk sykehus – som en pilotstudie. Ut i fra dette vil man kunne gjøre en vurdering av forekomsten av PIMs og undersøke om justering av medikament-regimer i henhold til kriteriene for eksempel gir færre reinnleggelser. Intervenjonsstudier av typen RCT vil gi nyttig informasjon om effekten av en slik type intervensjon.

Referanser

- ¹ Statistisk sentralbyrå
- ² Prosjekt 3-IV protokoll
- ³ **Helling L.** Sykehjem og medisinsk behandling. Tidsskr Nor Legeforen 2008; 128:843.
- ⁴ **Helling L.** Sykehjem som behandlingsinstitusjon. Tidsskr Nor Lægeforen 2007; 127:2277.
- ⁵ **Ranhoff AH, Linnsund JM:** Når skal sykehjemspasienter innlegges i sykehus? Tidsskr Nor Lægeforen 2005; 125:1844-7.
- ⁶ **Torgeir Bruun Wyller.** Geriatri. En medisinsk lærebok. Oslo: Gyldendal akademiske forlag 2012.
- ⁷ **Høie J.** Finansiering av legetjenester i sykehjem. Tidsskr Nor Lægeforen 2009; 124: 85.
- ⁸ **Balducci L, Extermann M:** Management of cancer in the older person: a practical approach. Oncologist 2000;5:224-37.
- ²((ikke 2, 9) *Norwegian drug and therapeutic formulary for health personell.* (in Norwegian). Oslo: Norsk legemiddelhåndbok I/S, 2010.
- ¹⁰ **Cruz-Jentoft AJ, Baeyens JP, Bauer JM, Boirie Y, Cederholm T, Landi F et al.** Sarcopenia: European consensus on definition and diagnosis: Report of the European Working Group on Sarcopenia in Older People. Age Ageing 2010; 39:412-23.
- ¹¹ **Ermer M, Harder S.** Medication review of community-dwelling seniors using intensified home-care service. Int J Clin Pharmacol Ther. 2011 Mar;49(3):179-84.
- ¹² **Baranzini F, Diurni M, Ceccon F, Poloni N, Cazzamalli S, Constantini C, Colli C, Greco L, Callegari C.** Fall-related injuries in a nursing home setting: is polypharmacy a risk factor? BMC Health Serv Res. 2009 Dec 11;9:228. doi: 10.1186/1472-6963-9-228.
- ¹³ **Wettstein A.** Basics of gerontopharmaceutic therapy and the therapy of agitation in old age. Praxis (Bern 1994). 2009 Oct 21;98(21):1211-7. doi: 10.1024/1661-8157.98.21.1211.
- ¹⁴ **Michael A. Steinman, Joseph T. Hanlon.** Managing medications in clinically complex elders – “theres got to be a happy medium”. *JAMA.* 2010;304(14):1592-1601.
- ¹⁵ **Müller-Mundt G, Schaeffer D.** Coping with chronic illness and multiple medicines in older age: self-management support as an obligation in nursing. Z Gerontol Geriatr. 2011 Feb;44(1):6-12. doi: 10.1007/s00391-010-0165-y. German.
- ¹⁶ **Brulhart MI, Wermeille JP.** Multidisciplinary medication review: evaluation of a pharmaceutical care modell for nursing homes. Int J Clin Pharm. 2011 Jun;33(3):549-57. doi: 10.1007/s11096-011-9506-1. Epub 2011 Mar 26.
- ¹⁷ **Halvorsen KH, Ruths S, Granas AG, Viktil KK.** Multidisciplinary intervention to identify and resolve drug-related problems in Norwegian nursing homes. Scand J Prim Health Care. 2010 Jun;28(2):82-8. doi: 10.3109/02813431003765455.
- ¹⁸ **Olsson IN, Curman B, Engfeldt P.** Patient focused surveillance of elderly patients in nursing homes. Pharmacoepidemiol Drug Saf. 2010 Feb;19(2):150-7. doi: 10.1002/pds. 1891.
- ¹⁹ **Kersten H, Ruths S, Wyller TB.** Pharmacotherapy in nursing homes. Tidsskr Nor Laegeforen. 2009 Sep 10;129(17):1732-5. doi: 10.4045/tidsskr.09.34953.

-
- ²⁰ **Cherubini A, Eusebi P, Dell'Aquila G, Landi F, Gasperini B, Bacuccoli R, Menculini G, Bernabei R, Lattanzio F, Ruggiero C.** Predictors of hospitalization in Italian nursing home residents: the U.L.I.S.S.E. project. *J Am Med Dir Assoc.* 2012 Jan;13(1):84.e5-10. Doi:10.1016/j.jamda.2011.04.001. Epub 2011 May 31.
- ²¹ **Uhrhan T, Scafer M.** Drug supply and patient safety in long-term care facilities for the elderly. *Bundesgesundheitsblatt Gesundheitsforschung Gesundheitsschutz.* 2010 May;53(5):451-9. doi: 10.1007/s00103-010-1053-8. German.
- ²² **D. O. Mahony, P. Gallagher, C. Ryan, S. Byrne, H. Hamilton, P. Barry, M. O'Connor, J. Kennedy.** STOPP & START criteria: A new approach to detecting potentially inappropriate prescribing in old age. *European Geriatric Medicine* 1 (2010).
- ²³ **American Geriatrics Society.** American Geriatrics Society updated Beers criteria for potentially inappropriate medication use in older adults. 2012 Beers criteria update. Expert panel. *J. Am. Geriatr Soc.* 2012. 60:616-31.
- ²⁴ **Barnett K, McCowan C, Evans JM, Gillespie ND, Davey PG, Fahey T.** Prevalence and outcomes of use of potentially inappropriate medicines in older people: cohort study stratified by residence in nursing home or in the community. *BMJ Qual Saf.* 2011 Mar;20(3):275-81. doi: 10.1136/bmjqs.2009.039818. Epub 2011 Jan 5.
- ²⁵ **Ruggiero C, Dell'Aquila G, Gasperini B, Onder G, Lattanzio F, Volpato S, Corsonello A, Meraldi C, Bernabei R, Cherubini A; ULISSE Study Group.** Potentially inappropriate drug prescriptions and risk of hospitalization among older, Italian nursing home residents: the ULISSE project. *Drugs Aging.* 2010 Sep 1;27:747-58.
- ²⁶ **Hosia-Randell HM, Muurinen SM, Pitkälä KH.** Exposure to potentially inappropriate drugs and drug-drug interactions in elderly nursing home residents in Helsinki, Finland: a cross-sectional study. *Drugs Aging.* 2008;25(8):683-92.
- ²⁷ **Sture Rognstad, Mette Brekke, Arne Fetveit, Olav Spigset, Torgeir Bruun Wyller, Jørund Straand.** The Norwegian General Practice (NORGE) criteria for assessing potentially inappropriate prescriptions to elderly patients. *Scand J Prim Health Care.* 2009;27(3):153-9.
- ²⁸ **Gunhild Nyborg, Jørund Strand, Mette Brekke.** Inappropriate prescribing for the elderly – a modern epidemic? *Eur J Clin Pharmacol* DOI 10.1007/s00228-012-1223-8.
- ²⁹ **Haasum Y, Fastbom J, Johnell K.** Institutionalization as a risk factor for inappropriate drug use in the elderly: a Swedish nationwide register-based study. *Ann Pharmacother.* 2012 Mar; 46(3):339-46. doi: 10.1345/aph.1Q597. Epub 2012 Feb 7.
- ³⁰ **Onder G, Liperoti R, Fiavola D, Topinkova E, Tosato M, Danese P, Gallo PF, Carpenter I, Finne-Soveri H, Gindin J, Bernabei R, Landi F; SHELTER Project.** Polypharmacy in nursing home in Europe: results from the SHELTER study. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci.* 2012 Jun;67(6):698-704. doi: 1093/gerona/glr233. Epub 2012 Jan 4.
- ³¹ **Ernst Bravell M, Westerlind B, Midlöv P, Ostgren CJ, Borgquist L, Lannering C, Mölsted S.** How to assess frailty and the need for care? Report from the Study of Health and Drugs in the Elderly (SHADES) in community dwellings in Sweden. *Arch Gerontol Geriatr.* 2011 Jul-Aug;53(1):40-5. Doi: 10.1016/j.archger.2010.06.11. Epub 2010 Aug 3.

³² **Andersen F, Viitanen M, Halvorsen DS, Straume B, Engstad TA.** Co-morbidity and drug treatment in Alzheimer's disease. A cross sectional study of participants in the dementia study in northern Norway. *BMC Geriatr.* 2011 Oct 4;11:58. doi: 10.1186/1471-2318-11-58.

³³ **Nygaard HA, Naik M, Ruths S, Straand J.** Nursing-home residents and their drug use: a comparison between mentally intact and mentally impaired residents. The Bergen district nursing home (BEDNURS) study. *Eur J Clin Pharmacol.* 2003 Sep;59(5-6):463-9. Epub 2003 Aug 12.

Tabell 1

Medikament-relaterte problemer blant eldre				
Artikkel	Studiedesign	Problemstilling	Metode	Funn
Institutionalization as a risk factor for inappropriate drug use in the elderly: a swedish nationwide register-based study (29) Sverige 2012	Tverrsnittstudie med utgangspunkt i "Swedish Prescribed Drug Register (SPDR). Primærstudie.	Undersøkelse av institusjonalisering som en potensiell risikofaktor for potensielt ukorrekt medikamentbruk (potentially inappropriate drug use, PIDU)	Sammenlikning av 1,260,843 hjemmeboende eldre med 86,721 institusjonaliserte eldre. Analyse med hensyn til alder, kjønn og medikamentbruk hos personer på 65 år eller eldre. Hovedutfall var med hensyn til PIDU var bruk av antikolinergika, langtidsvirkende benzodiazepiner, bruk av 3 eller flere psykotropika og potensielt alvorlige medikament interaksjoner (DDIs).	30 % av institusjonaliserte og 12 % av hjemmeboende eldre ble eksponert for PIDU. Institusjonalisering var sterkt assosiert med PIDU (OR 2.36;95% CI 2.29-2.44), bruk av antikolinergika (OR 2,58;95 % CI 2.48-2.68), langtidsvirkende benzodiazepiner (OR 1.50;95% CI 1.41-1.60), og samtidig bruk av 3 eller flere psykotropika (OR 7.26;95% CI (OR 7.26;95% CI 6.96-7.59). På den annen side var institusjonalisering assosiert med en lavere risiko for potensielt alvorlige DDI (OR 0.60;95% CI 0.55-0.65). Konklusjon: Resultatene indikerer at institusjonalisering er en potensiell risikofaktor for PIDU.
<u>Polypharmacy in nursing home in Europe: results from the SHELTER study (30).</u> Europa 2012	Tverrsnittstudie med utgangspunkt i Services and Health for Elderly in Long Term care (SHELTER) prosjektet fra 57 sykehjem i 8 land. Totalt 4023 beboere. Primærstudie.	Undersøke prevalens og pasient-karakteristika relatert til polyfarmasi i et utvalg sykehjemspasienter.	Polyfarmasistatus ble kategorisert i 3 grupper: non-polyfarmasi (0-4 medikamenter), polyfarmasi (5-9 medikamenter og eksessiv polyfarmasi (≥10 medikamenter).	Polyfarmasi ble observert hos 2000 (49,7%), eksessiv polyfarmasi hos 979 (24,3 %). Sammenliknet med non-polyfarmasi, var eksessiv polyfarmasi direkte assosiert med kronisk sykdom, depresjon (OR 1.81;95% CI 1.38-2.37), smerte (OR 2.31;95% CI 1.80-2.97), dyspnoe (OR 2.29;95 % CI 1.61-3.27), gastrointestinale symptomer (OR 1.73;95% CI 1.35-2.21). En invers assosiasjon med eksessiv polyfarmasi var vist for alder (OR for 10 års økning 0.85;95% CI 0.74-0.96), mangelfull aktivitet i dageliv (OR for avhengighet av assistanse vs uavhengighet 0.90;95 % CI 0.64-1.26; OR for avhengighet vs uavhengighet 0.59;95 % CI 0.40-0.86), og kognitiv svikt (OR for mild eller moderat vs intakt 0.64;95 % CI 0.47-0.88; OR for alvorlig vs intakt 0.39; 95 % CI 0.26-0.57).
<u>Inappropriate prescribing for the elderly – a modern epidemic? (28)</u> Norge 2012	En farmakoepidemiologisk retrospektiv tverrsnittstudie med utgangspunkt i Reseptregisteret. Primærstudie.	Målet med studien var å utforske totalprevalens og prediktorer for potensielt ukorrekt medisinerings (potentially inappropriate medications, PIMs) blant norske hjemmeboende eldre.	Resepter forskrevet av alle leger i Norge, som i 2008 ble utløst ved apotek til hjemmeboende eldre ≥ 70 år, ble inkludert i studien. Dette utgjorde totalt 11,492,065 resepter fra 24,540 forskrivere til 445,900 individer (88.3 % av den norske populasjonen i denne aldersgruppen, 58.9 % kvinner). NORGEP kriteriene ble benyttet for å vurdere prevalensen av potensielt ukorrekt medisinerings (PIMs).	34.8 % av studiepopulasjonen (28.5 % av menn, 39.3 % av kvinner) ble eksponert for minst en PIM. Av disse var 59.9 % representert ved en psykoaktiv substans. Oddsene for å bli utsatt for en PIM økte med antall forskrivere (OR 3.52, 99 % CI 3.44-3.60 for dem med ≥ 5 forskrivere sammenliknet med dem med 1 eller 2 forskrivere). 20 % ble forskrevet mer enn 10 medikamenter; blant disse hadde 2/3 minst en PIM. Justert for forskjeller i aldersdistribusjonen og antall forskrivere involvert, er kvinner hyppigere utsatt for PIMs enn menn, OR 1.60 (99% CI 1.58-1.64). Konklusjon: Ca 1/3 av alle eldre i Norge er eksponert for PIMs, eldre kvinner er spesielt utsatt.

<p><u>Co-morbidity and drug treatment in Alzheimer's disease. A cross sectional study of participants in the dementia study in northern Norway (32)</u></p> <p>Norge 2011</p>	<p>Kasus-kontrollstudie. 187 pasienter med nydiagnostisert Alzheimer ble rekruttert blant hjemmeboende. Disse ble sammenliknet med en kontrollgruppe på 200 kognitivt friske personer. Primærstudie.</p>	<p>Sammenlikning av medikamentbruk relatert til komorbiditet mellom individer med nylig diagnostisert Alzheimer (AD) og en kontrollgruppe med kognitivt friske.</p>	<p>Demografiske karakteristika, fakta om sykehistorie og aktuell medikasjon ble inkludert, og fysisk og kognitiv undersøkelse ble utført.</p>	<p>Grad av komorbiditet var signifikant høyere hos pasienter med AD sammenliknet med kontroller (5.1 +/- 3.6 og 2.9 +/- 2.4 respektivt, p<0.001 justert for kjønn og alder), også justert for komorbiditet.</p> <p>AD deltakere brukte signifikant mer antikolinergika, sedativa og antidepressiva. For sykehjempasienter med AD var gjennomsnittsantallet av medikamenter signifikant høyere sammenliknet med hjemmeboende AD deltakere (6.9 +/- 3.0 og 4.5 +/- 3.3, respektivt p<0.001).</p>
<p>Multidisciplinary medication review: evaluation of a pharmaceutical care modell for nursing homes (16)</p> <p>Sveits 2011</p>	<p>Gjennomgang av medikamentlister til 329 pasienter i sykehjem. Primærstudie.</p>	<p>Målet med studien var å undersøke utfallet av implementering av en farmasøytisk omsorgsmodell for den multidisiplinære eldreomsorgen.</p>	<p>Data om medikamenter ble samlet og gjennomgått av en farmasøyt, med fokus på medikamentindikasjoner, dosering, bivirkninger, renal/hepatisk eliminering og interaksjoner.</p>	<p>Antallet medikamenter pr pasient varierte fra 2-27 (gjennomsnittlig 12.8). Totalt ble 1225 medikamentrelaterte problemer (DRP) avdekket. Gjennomgang av medikamentlistene ledet til 343 medikamentevalueringer sekundært til medikamentinteraksjoner og 803 behandlingsadaptasjoner: 373 medikamenter ble seponert, 197 doser endret, 95 instruksjoner for bruk revidert, 86 endringer i medikamentvalg, 35 medikamentformulasjoner endret og 17 nye medikamenter ordinert. I henhold til "the Anatomical Classification System" var de medikamentene som i hovedsak var involvert i intervensjonene, relatert til GI-tractus og metabolismen (n=285), nervesystemet (n=189) og det kardiovaskulære system (n=115).</p> <p>Studien indikerte at en kontinuerlig medikamentgjennomgang for å bedre medikamentell behandling, reduserte unødvendig polyfarmasi og reduserte kostnader til farmakologisk behandling.</p>
<p>Medication review of community-dwelling seniors using intensified home-care service (11)</p> <p>Tyskland 2011</p>	<p>Kohorte-studie. Primærstudie.</p>	<p>Avdekke og sammenlikne medikamentrelaterte problemer mellom en pasientgruppe som daglig ble besøkt av hjemmehjelp (kohort 1, n=102, median alder 80 år) og en pasientgruppe som kun ble pleiet av pårørende (kohort 2, n=101, median alder 76 år) ved undersøkelsen oppstart.</p>	<p>Målinger utført ved oppstart (V1), ved 6 (V2) og 12 mnd (V3).</p>	<p>Ved V1 brukte kohort 1 5 (i snitt, variasjon 3-15) og ved V3 6(3-17) medikamenter. Ingen forskjeller kunne observeres mellom kohortene med hensyn til antall og medikamenttype. Ved V1 hadde 30/102 av pasientene i kohorte 1 fått målt kreatinin i løpet av siste 6 mnd, 13/30 pasienter hadde en eGFR < 50 ml/min. 6/34 medikamenter som trengte dosejustering forble ujustert. Lav kontroll av nyrefunksjon og ujustert dosering ble også observert i kohort 2. Innen 1 år, hadde 29/75 mobile pasienter i kohort 1 hatt et fall, 18/29 pasienter fikk forskrevet benzodiazepiner regelmessig, mens benzodiazepiner ble forskrevet til 6/46 pasienter uten fall (chi2 p=0.004). I kohort 2 var prevalensen av fall lavere (19/84 mobile pasienter, p=0,028). 11/19 pasienter fikk forskrevet benzodiazepiner, i kontrast til 5/65 pasienter som ikke opplevde fall (chi2 p=0.001).</p>

<p><u>Prevalence and outcomes of use of potentially inappropriate medicines in older people: cohort study stratified by residence in nursing home or in the community</u> (24)</p> <p>UK 2011</p>	<p>Kohorte-studie. Primærstudie.</p>	<p>Hensikten er å sammenlikne prevalensen av bruk av potensielt ugunstige medikamenter (potensielt inappropriate medicines, PIMs) mellom hjemmeboende pasienter og sykehjemspasienter. Aldersgruppe 66-99 år. n (totalt) =70,299.</p>	<p>Beer's kriteriene ble benyttet for å vurdere PIMs. Assosiasjonen mellom eksponering for PIMs og mortalitet ble undersøkt.</p>	<p>96 % ble eksponert for et medikament og 31 % hadde en PIM. Bosted var ikke assosiert med risiko for PIMs, OR 0.94, 95% CI 0.87-1.01. Eksponering for 5 PIMs (inkludert langtidsvirkende benzodiazepin) var signifikant høyere på sykehjem, mens eksponering for 5 andre PIMs (inkludert amitriptylin og NSAIDs) var signifikant lavere. Eksponeringen for PIMs var lik (20-46 %) over alle allmennpraksisene i Tayside, og var ikke assosiert med økt risiko for mortalitet etter justering for alder, kjønn og polyfarmasi (tilpasset OR 0.98, 95 % CI 0.92-1.05).</p> <p>Konklusjon: Forfatterne stiller spørsmål til validiteten av den fullstendige listen av PIMs som en indikator for sikker bruk av medikamenter hos eldre, da 1/3 av populasjonen er eksponert med liten praksis-variasjon og ingen signifikant påvirkning på mortaliteten. Fremtidige studier bør fokusere på bruk av en mindre liste av høy-risiko medikamenter.</p>
<p><u>Potentially inappropriate drug prescriptions and the risk of hospitalization among older, Italian, nursing home residents: the ULISSE project</u> (25)</p> <p>Italia 2010</p>	<p>Tverrsnittstudie. Primærstudie.</p>	<p>Hensikten er å estimere prevalensen av "potensielt inappropriate drug prescriptions (PIDPs) og assosiasjonen til ugunstige utfall blant sykehjemsbeboere. Totalt 1716 lang-tids beboere ≥ 65 år.</p>	<p>Potensielt ugunstige medikamentforskrivninger (PIDPs) ble definert ut fra siste utgave av Beers kriteriene.</p>	<p>48 % hadde minst 1 PIDP og 18 % hadde 2 eller flere PIDPs. Sammenliknet med beboere uten PIDPs hadde beboere med ≥ 2 PIDPs høyere sannsynlighet for å bli hospitalisert (hazard ratio 1.73;95% CI 1.14,2.60) i løpet av følgende 12 mnd. Risikoen for PIDP var positivt assosiert med det totale antall medikamenter og sykdommer, men negativt med alder.</p>
<p>Multidisciplinary intervention to identify and resolve drug-related problems in Norwegian nursing homes (17)</p> <p>Norge 2010</p>	<p>Deskriptiv intervensjonsstudie. Gjennomgang av medikamentlistene til 142 sykehjemspasienter (106 kvinner, gjennomsnittsalder 86.9 år). Primærstudie.</p>	<p>Hensikten med studien var å beskrive resultatene av å benytte et multidisiplinært team med blant annet farmasøyter for å identifisere og løse medikamentrelaterte problemer (drug-related problems, DRPs) i Norge.</p>	<p>Medikamentlistene til 142 pasienter ble systematisk gjennomgått av multidisiplinært team med blant annet farmasøyter.</p>	<p>719 DRPs ble avslørt, hvorav 504 ble erkjent av pasientens lege og sykepleiere, og 476 intervensjoner ble gjennomført. «Unødvendig medisiner» og «medikament monitorering påkrevd» var den hyppigste identifiserte DRPs. Medikamenter for å behandle nervesystemet og GI-tractus og metabolisme var dem som hyppigst reiste tvil.</p> <p>Konklusjon: Systematisk gjennomgang av medikamentlister av farmasøyter i kliniske team bør bli implementert på daglig basis for å oppnå og ivareta medikamentell behandling av høy kvalitet.</p>

<p>Pharmacotherapy in nursing homes (19)</p> <p>Norge 2009</p>	<p>Kasus-kontroll studie. Primærstudie.</p>	<p>Beskrive medikamentbruk og sammenlikne farmaskoterapi i to sykehjem (sykehjem A og B) med ulik legedekning. Sykehjem A hadde høyere legedekning enn sykehjem B.</p>	<p>Studien inkluderte 48 langtids pasienter fra sykehjem i Oslo; sykehjem A (24 pasienter) og sykehjem B (24 pasienter). En farmasøyt samlet informasjon om pasientenes medikamentbruk, identifiserte og klassifiserte medikament-relaterte problemer, og klassifiserte medikamentene benyttet i forhold til deres antikolinerge egenskap. To leger vurderte under blinding den kliniske betydningen av medikamentrelaterte problemer uavhengig av hverandre.</p>	<p>Pasienter i sykehjem A benyttet en median (interquartilerange [IQR] på 7.0 (5.3-11.0) medikamenter. De i sykehjem B benyttet 9.5 (8.0-12.8); median differanse på 2.0, 95 % CI 1.0-4.0, p=0.006). Pasientene i sykehjem A hadde også lavere score for antikolinergika (1.0 [0.0-2.0]) enn i sykehjem B (2.0 [2.0-3.8]); median differanse 1.0, 95 % CI 0.0-2.0, p=0.009). Pasientene i sykehjem A hadde også et lavere antall medikamentrelaterte problemer (3.0 [2.0-4.0]) enn dem i sykehjem B (5.5 [3.3-8.0]; median differanse 1.0, 85 % CI 0.1-3.0, p=0.007. Det ble ikke funnet noen signifikant forskjell mellom sykehjemmene med hensyn til pasientenes alder, komorbiditet, nyrefunksjon eller demens-stadium, men sykehjem A hadde bedre legedekning.</p>
<p><u>Exposure to potentially inappropriate drugs and drug-drug interactions in elderly nursing home residents in Helsinki, Finland: a cross-sectional study</u> (26)</p> <p>Finland 2008</p>	<p>Tverrsnittstudie av sykehjemsboere ≥ 65 år. Av alle sykehjemspasientene i Helsinki var 82 % (n=1987) egnet for analyse (gjennomsnittsalder 83.7 (SD 7.7), 80.7 % var kvinner og 69.5 % var diagnostisert med demens. Primærstudie.</p>	<p>Hensikten var å bestemme graden og typen av PIDs hos boere i sykehjem i Helsinki. Studien benytter de Svenske Finske Interaction X-referencing (SFINX) interaksjons databasen for å avdekke muligheten for klinisk signifikant klasse D (klinisk signifikant interaksjon, og medikamentkombinasjonen bør unngås) medikamentinteraksjoner (DDIs) i samme populasjon.</p>	<p>Potensielt ugunstige medikamentforskrivninger (PIDPs) ble definert ut fra siste utgave av Beers kriteriene.</p>	<p>Gjennomsnittlig daglig medikamentinntak var 7.9 (SD 3.6). 34.9 var regelmessig utsatt for minst en PID. Beboere som tok PIDs hadde høyere sannsynlighet for å ta psykotropika og for å ta ≥ 9 medikamenter daglig, og hadde mindre sannsynlighet for å ha en demens-diagnose, enn pasienter som ikke var utsatt for PIDs. De tre hyppigste PIDs var: (i) korttidsvirkende benzodiazepiner i større doser enn anbefalt (13.9 % av alle beboere), temazepam > 15 mg/dag hyppigst benyttet (benyttet av 13.5 % av beboerene); (ii) hydroxyzine (7.1 %); og nitrofurantoin (6.3 %). Totalt sto disse tre PIDs for 76.9 % av alle PIDs. Av alle beboerene, mottok 4.8 % en klinisk signifikant DDI. Hyppigste potensielle DDIs var relatert til kaliumsparende diuretika, karbamazepin og kodein. Sammenliknet med beboere som ikke ble eksponert for potensielle DDIs, var beboere eksponert for DDIs oftere yngre, hadde en tidligere historie med slag, tok psykotropika, tok 9 eller flere medikamenter daglig og tok PIDs.</p>

<p><u>Nursing-home residents and their drug use: a comparison between mentally intact and mentally impaired residents. The Bergen district nursing home (BEDNURS) study (33)</u></p> <p>Norge 2003</p>	<p>Tverrsnittstudie i 15 sykehjem (n=1042 langtidsbeboere). Primærstudie.</p>	<p>Undersøke medikamentbruk i relasjon til mental funksjon og å utforske bruken av uheldige medikamenter og potensielt skadelige medikamentkombinasjoner blant beboere i sykehjem.</p>	<p>Informasjon om medikamentlister ble innhentet og mental funksjon ble vurdert ut i fra <i>the Clinical Dementia Rating scale</i>. Medikamentbruk ble betraktet som uegnet av eksperters godkjente konsensus kriterier.</p>	<p>Mentalt intakte beboere brukte signifikant flere medikamenter enn mentalt kompromitterte beboere (gjennomsnittlig 6.2 vs. 4.8 p<0.001). De mentalt intakte benyttet generelt mer av alle typer medikamenter, spesielt hypnotika, kardiovaskulære- og smertestillende medikamenter. Av alle medikament-brukere, mottok 25.3 % ukorrekt forskrevde medikamenter, hvilket omfattet 6.2 % av alle benyttede medikamenter. Færre mentalt kompromitterte beboere mottok ukorrekte medikamenter (21.6 % vs 44.2 %, p<0.001). Av beboere, mottok 95 stykker 101 potensielt skadelige (two-by-two) medikamentkombinasjoner (1.9 % av all forskrivning).</p> <p>Konklusjon: mentalt svekkede beboere er mer utsatt for ikke å motta korrekt medikamentell behandling for sine plager, men har mindre sannsynlighet for å lide av farer ved ukorrekt forskrivning.</p>
--	---	--	--	--

Vedlegg 1

"The Norwegian General Practice (NorGeP) criteria"

Liste over 36 eksplisitte kriterier over potensielt uhensiktsmessige farmakologiske forskrivninger (potentially inappropriate medications – PIMs) til eldre pasienter (> 70 år) i allmennpraksis

Kriterier	Kommentarer
Tricykliske antidepressiva	Antikolinerge effekter. Fare for forstyrret kognitiv funksjon (forvirring og demens) (1-4). Amitryptilin kan være hjertetoksisk. Bedre alternativer finnes.
1 Amitryptilin (<i>Sarotex</i>)	
2 Doxepin (<i>Sinequan</i>)	
3 Klimipramin (<i>Anafranil</i>)	
4 Trimipramin (<i>Suromontil</i>)	
Første generasjons lavpotente antipsykotika	Antikolinerge effekter + ekstrapyramidale effekter (Parkinsonisme). (5-8). Ofte forskrevet mot "svimmelhet". Ingen dokumentert effekt hos eldre (8).
5 Klorpromazin (Avregistrert)	
6 Klorprothixen (<i>Truxal</i>)	
7 Levomepromazin (<i>Nozinan</i>)	
8 Proklorperazin (<i>Stemetil</i>)	
Benzodiazepiner med lang virketid	Lang halveringstid. Også farmakologisk aktive metabolitter har T/2 > 50 t. Fare for akkumulasjon i kroppen, muskelsvakhet, økt fare for fall og brudd (9-11).
9 Diazepam (<i>Valium, Stesolid, Vival</i>)	
10 Nitrazepam (<i>Mogadon, Apodorm</i>)	
11 Flunitrazepam (<i>Rohypnol</i>)	
Høye doser av benzodiazepiner og benzodiazepinlignende stoffer	Fare for muskelsvakhet og fare for fall og brudd (12-13).
12 Oxazepam (<i>Sobril</i>) > 30 mg/24 t	
13 Zopiclone (<i>Imovane</i>) > 7,5 mg/24 t	
Sentralt virkende muskelrelakserende stoffer	Antikolinerge effekter.
14 Karisoprodol (<i>Somadril</i>)	
Sterke smertestillende stoffer	Toksisk, smal terapeutisk bredde. Bedre alternativer finnes.
15 Dextropropoxyphen (<i>Aporex</i>)	
Lungemedisiner	Fare for hjerterytmeforstyrrelser. Ikke dokumentert effekt på KOLS. Bedre behandlingsalternativer finnes.
16 Theophyllin (<i>Nuelin, Theodur</i>)	
Kardiovaskulære legemidler	Fare for rytmeforstyrrelser (Torsade de pointes). Brukes med forsiktighet. Bedre alternativer finnes hvis indikasjonen er betablokkade.
17 Sotalol (<i>Sotalol, Sotacor</i>)	
1. generasjons antihistaminer	Antikolinerge effekter. Forlenget sedasjon (18-21).
18 Deksklorfeniramin (<i>Phenamin, Polaramin</i>)	
19 Promethazin (<i>Phenergan</i>)	
20 Hydroxyzin (<i>Atarax</i>)	
21 Alimemazin eller trimeprazin (<i>Vallergan</i>)	
Kombinasjoner med Warfarin (Marevan)	
22 Warfarin + NSAID	Økt risiko for gastrointestinal blødning
23 Warfarin + ofloxacin eller ciprofloxacin (<i>Tarivid, Ciproxin</i>)	Økt blødningsrisiko pga hemmet warfarinmetabolisme (23-24).
24 Warfarin + erytromycin eller clarithromycin (<i>Erymax og Klacid</i>)	
25 Warfarin + SSRI	For SSRI også økt risiko for blødning pga direkte blodplatehemming (25).
Kombinasjon av NSAIDs	
26 NSAID (eller coxib) + ACE hemmer (ARB)	Økt risiko for medikamentelt utløst nyresvikt.
27 NSAID + diuretika	Redusert effekt av diuretika.
28 NSAID + glukokortikoider	Økt risiko for gastrointestinal blødning og væskeretensjon.
29 NSAID + SSRI	Økt risiko for gastrointestinalblødning.
Andre kombinasjoner	

30	Erythromycin eller clarithromycin (<i>Erymax, Klacid</i>) + statiner	Økt risiko for bivirkninger av statiner inklusive rhabdomyolyse pga hemming av statinmetabolismen. Høyest risiko for simvastatin og lovastatin.
31	ACE hemmer + Kalium eller kaliumsparende diuretika	Fare for hyperkalemi.
32	Fluoxetin eller Fluvoxamine + TCA (<i>Fontex, Fevarin</i>)	Økt risiko for økt TCA effekt pga hemmet metabolisme av TCA.
33	Betablokker + kardioselektiv kalsiumantagonist	Økt risiko for AV-blokk og myokarddepresjon.
34	Diltiazem (<i>Cardizem</i>) + lovastatin eller simvastatin (<i>Mevacor, Zocor</i>)	Økt risiko for bivirkninger av statiner inklusive rhabdomyolyse pga hemming av statinmetabolismen.
35	Erythromycin eller clarithromycin + Karbamazepin	Redusert metabolisme av Karbamazepin, økt fare for bivirkninger av Karbamazepin.
36	Polyfarmasi Samtidig forskrivning av 3 eller flere legemidler av typen sentraltvirkende analgetika, antipsykotika, antidepressiva og/eller benzodiazepiner.	Økt risiko for muskelsvakhet, fall og brudd, og forstyrret kognitiv funksjon.

Forkortninger: NSAID: Non-steroid antiinflammatorisk medisin; ACE: Angiotensin converting enzyme; SSRI: Selective serotonin reuptake inhibitor; TCA: Tricyclic antidepressant; KOLS: Kronisk obstruktiv lungelidelse.

Vedlegg 2

Medikamentbruk blant pasientene på syke- og aldershjem i Vestfold som bruker > 5 medikamenter

(A) Antall medikamenter	(B) Absolutt antall pasienter (prosentvis andel)	(C) Kummulativt antall	(D) Invers kummulativ
5	78 (7.9 %)	78	988
6	118 (11.9 %)	196	910
7	137 (13.9 %)	333	792
8	136 (13.8 %)	469	655
9	101 (10.2 %)	570	519
10	108 (10.9 %)	678	418
11	66 (6.7 %)	744	310
12	92 (9.3 %)	836	244
13	55 (5.6 %)	891	152
14	35 (3.5 %)	926	97
15	18 (1.8 %)	944	62
16	16 (1.6 %)	960	44
17	9 (0.9 %)	969	28
18	4 (0.4 %)	973	19
19	7 (0.7 %)	980	15
20	8 (0.8 %)	988	8
Totalt	988	988	

Figur 1

Antall medikamenter og kumulativt antall medikamenter



