

Forekomst og alvorlighet av legemiddelinteraksjoner på en akuttgeriatrisk sengepost

En deskriptiv tverrsnittstudie

Stine Eidhammer Rognan



Masteroppgave i farmasi

Avdeling for farmasøytisk biovitenskap

Farmasøytisk institutt

Det matematisk-naturvitenskapelige fakultet

UNIVERSITETET I OSLO

15. mai 2011

Forekomst og alvorlighet av legemiddelinteraksjoner på en akuttgeriatrisk sengepost

En deskriptiv tverrsnittstudie

Stine Eidhammer Rognan



Veiledere:

Professor Espen Molden

Klinisk farmasøyt Marianne Lea

Professor/avdelingsoverlege Torgeir Bruun Wyller

Seksjonsoverlege Radojka Koristovic

Utført ved

Akuttgeriatrisk sengepost, Oslo universitetssykehus, Ullevål

Forord

Denne masteroppgaven er utført ved Akuttgeriatriisk sengepost, Oslo universitetssykehus, Ullevål, i perioden september 2010 til januar 2011. Intern veileder har vært professor Espen Molden ved avdeling for farmasøytisk biovitenskap, Farmasøytisk institutt, Universitetet i Oslo. Ekstern veileder har vært klinisk farmasøyt Marianne Lea ved Sykehusapotekene (Farmasøytiske tjenester). I tillegg har professor/avdelingsoverlege Torgeir Bruun Wyller og seksjonsoverlege Rada Koristovic bidratt i veiledningsprosessen.

Prosjektet har blitt presentert i postervisning på farmakologisk vintermøte (Appendiks IX) og fremlagt som fritt foredrag på den fjerde norske kongressen i geriatri (Appendiks X).

Dette har på alle måter vært et veldig morsomt og lærerikt prosjekt å arbeide med, og mange må takkes i den sammenheng.

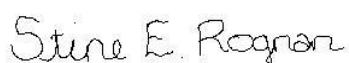
Først og fremst vil jeg rette en stor takk til Espen og Marianne, for at dere har utgjort et fantastisk veilederteam. Dere har begge vært tålmodige, inspirerende og tilstedeværende gjennom hele prosessen. Takk til Espen, for at du har kommet opp med ideen til en utrolig spennende oppgave.

En stor takk må også rettes til Torgeir og Rada, samt det øvrige personalet på akuttgeriatriisk sengepost, for at dere har gjort det mulig for meg å gjennomføre prosjektet på deres avdeling. Torgeir og Rada, takk for deres verdifulle faglige innspill i den tverrfaglige prosjektgruppen.

Malin, Maren, Solveig, Jorunn, Hilde og Eva fra Farmasøytiske tjenester, takk for at dere har tatt meg så godt i mot, og bidratt med nyttige kommentarer og innspill underveis.

Tusen takk Christian, takk for din tålmodighet og støtte gjennom arbeidet med oppgaven, og takk kjære medstudenter fra lesesalen i 4.etg, for hyggelig selskap i innspurten.

Oslo 13.05.11



Stine Eidhammer Rognan

Innholdsfortegnelse

Forord	3
Innholdsfortegnelse	4
Forkortelser	6
Sammendrag	8
English summary	9
1 Innledning	10
1.1 Den eldre pasienten	10
1.2 Medikamentell behandling av eldre	11
1.3 Legemiddelrelaterte problemer hos eldre	11
1.4 Legemiddelinteraksjoner	12
1.4.1 Farmakokinetiske interaksjoner	12
1.4.2 Farmakodynamiske interaksjoner	15
1.4.3 Forekomst av legemiddelinteraksjoner hos eldre	17
1.4.4 Legemiddelinteraksjoner som årsak til sykehusinnleggelse	18
1.4.5 Håndtering av legemiddelinteraksjoner	19
2 Hensikt	22
3 Metode	23
3.1 Design	23
3.1.1 Studiepopulasjon	23
3.1.2 Etikk og personvern	23
3.1.3 Gjennomgang av legemiddelkurver	23
3.1.4 Identifisering av potensielle legemiddelinteraksjoner	24
3.1.5 Søk i pasientjournaler	24
3.1.6 Deltakelse på previsitt	24
3.1.7 Vurdering av interaksjoner som potensiell innleggelsesårsak	25
3.1.8 Målevariable	25
3.1.9 Sosiodemografiske variable	26
3.1.10 Analyser	26
4 Resultater	28
4.1 Pasient-karakteristika	28
4.2 Forskrevne legemidler	30

4.3	Forekomst av legemiddelinteraksjoner.....	32
4.4	Innleggelse som følge av interaksjon	37
4.5	Håndtering av påviste legemiddelinteraksjoner	38
4.5.1	Håndtering av utvalgte interaksjoner	40
4.6	Korttidsmortalitet.....	42
4.7	Reinnleggelser	43
5	Diskusjon.....	44
6	Konklusjon	51
	Litteraturliste	52
	Appendiks.....	57

Forkortelser

5-HT	5-hydroksytryptamin
ACE	Angiotensin Converting Enzyme
ADE	Adverse Drug Event
ADR	Adverse Drug Reaction
ATC	Anatomical Therapeutic Chemical
AV	Atrioventrikulær
CNS	Central Nervous System
CRP	C-reaktivt protein
CYP-450	Cytokrom P-450
DDI	Drug-drug interaction
DRUID	Drug Information Database
GER/41011	Akuttgeriatrisk sengepost, Ullevål
GFR	Glomerulær filtrasjonsrate
K ⁺	Kalium
KI	Konfidensintervall
LRP	Legemiddelrelaterte problemer
MAOH	Monoaminoksidasehemmere
Na ⁺	Natrium
NorGeP	The Norwegian General Practice criteria
NSAID	Non Steroidal Anti-Inflammatory Drug

OUS	Oslo universitetssykehus
PT-INR	Protrombintid-Internasjonal Normalisert Ratio
REK	Regional Etisk Komité
s-digitoksin	serum-digitoksin
SFINX	Swedish-Finnish interaction X-referencing
SPC	Summary of Product Characteristics
SSRI	Selective Serotonine Re-uptake Inhibitor
s-TSH	serum-thyreoideastimulerende hormon
STOPP	Screening Tool of Older Person's Prescriptions
WHO	World Health Organization

Sammendrag

Bakgrunn: Polyfarmasi, multimorbiditet og endringer i farmakokinetikk og farmakodynamikk gjør geriatrike pasienter spesielt utsatt for legemiddelinteraksjoner.

Hensikt: Hensikten med denne studien var å studere forekomst og alvorlighet av legemiddelinteraksjoner på en akuttgeriatrik sengpost. Samtidig var det å kartlegge mulige årsakssammenhenger mellom interaksjoner og sykehusinnleggelser, samt å undersøke i hvilken grad tverrfaglig samarbeid mellom farmasøyt og lege kan bidra til å unngå ugunstige interaksjoner hos eldre pasienter.

Metode: Studien ble utført ved akuttgeriatrik sengpost, Oslo universitetssykehus, Ullevål, over en periode på fire måneder. Potensielle legemiddelinteraksjoner ved innleggelse og under sykehusopphold ble identifisert ved bruk av søkedatabasene DRUID (www.interaksjoner.no) og SFINX (www.janusinfo.se). Legemiddelinteraksjoner identifisert som 'bør unngås' eller 'ta forholdsregler' ble rutinemessig diskutert med legene på previsitt, og legenes videre håndtering av interaksjoner ble registrert. Etter datainnsamlingsperioden ble sannsynligheten for at de påviste interaksjonene var koblet til innleggelse vurdert av den tverrfaglige prosjektgruppen.

Resultater: Totalt 126 pasienter ble inkludert. Legemiddelinteraksjoner klassifisert som 'bør unngås' (n=13) eller 'ta forholdsregler' (n=232) ble identifisert hos 60 pasienter (47,6 %) ved innkomst, og 50 pasienter (39,7 %) fikk påført nye interaksjoner av denne typen etter innleggelse. I 38 av tilfellene (15,5 %) medførte dette endringer i medikamentregimet: Seponering (n=21; 8,6 %), dosejustering (n=12; 4,9 %), bytte av legemiddel (n=3; 1,2 %) eller nytt legemiddel (n=2; 0,8 %). Det ble vurdert som 'mulig' at 30 pasienter (23,8%) hadde interaksjoner som kunne være koblet mot innleggingsårsak.

Konklusjon: Det ble observert høy forekomst av legemiddelinteraksjoner hos de akuttgeriatrike pasientene, og for om lag en fjerdedel av pasientene ble sammenheng mellom interaksjon(er) og innleggelse vurdert som 'mulig'. I om lag 15 % av tilfellene resulterte farmasøytisk intervensjon i endringstiltak for å unngå interaksjonsrisiko. Denne studien illustrerer derfor viktigheten av å fokusere på legemiddelinteraksjoner med en tverrfaglig tilnærming hos geriatrike pasienter for å unngå bivirkninger eller mangelfull effekt.

English summary

Background: Polypharmacy, multimorbidity and changes in pharmacokinetics and pharmacodynamics makes geriatric patients particularly susceptible to drug interactions.

Aim: To investigate the incidence and severity of drug-drug interactions (DDIs) among geriatric patients admitted to an acute geriatric ward, identify possible causal relationships between interactions and hospital admissions, and to examine to which extent interdisciplinary collaboration between pharmacist and physician may reduce clinical risks associated to DDIs in elderly patients.

Methods: The study was carried out at an acute geriatric ward at Oslo universitetssykehus, Ullevål. Patients were included over a 4 month period. At admittance, and during hospital stay, each patient's drug regimen was systematically reviewed to identify DDIs using the electronical databases DRUID (www.interaksjoner.no) and SFINX (www.janusinfo.se). DDIs identified as 'avoid' or 'take precautions' in either of the two databases were systematically discussed with the physicians at 'pre-rounds', including possible solutions to manage the DDIs. The physicians response and possible actions to manage the DDIs were registered. After the data collection period, the possible links between hospitalizations and the detected DDIs were assessed by the multidisciplinary project team.

Results: In total, 126 patients were included. DDIs classified as 'avoid' (n=13) or 'take precautions' (n=232) were identified in 60 patients (47,6 %) at admittance, and 50 patients (39,7 %) during hospital stay. Overall, actions to manage the interactions were performed in 38 (15,5 %) of the interaction cases. The actions taken were as follows: drug removal (n=21; 8,6 %), dose adjustment (n=12; 4,9 %), drug switch (n=3; 1,2 %), and addition of a new drug, (n=2; 0,8 %). It was considered as 'possible' that 30 (23.8%) of the patients had DDIs that could be linked to hospitalization cause.

Conclusions: A high incidence of potential DDIs was observed among geriatric patients, and a suspected connection between interaction and hospitalization were observed in 25% of the patients. In about 15 % of the cases, pharmaceutical intervention resulted in attempts to avoid the interaction risks. This illustrates the importance of an interdisciplinary focus on DDIs to avoid adverse drug reactions in older patients.

1 Innledning

1.1 Den eldre pasienten

Det finnes ingen absolutt definisjon på hvor gammel en person skal være for at den regnes som 'eldre'. Verdens Helseorganisasjon (WHO) definerer den eldre pasienten som over 60 år, og den gamle pasienten som over 80 år [1]. Andre definerer imidlertid eldre som over 75 år [2-4], og i Norge anses ofte normal pensjonsalder (67 år) som nedre 'eldre'-grense [5].

Levealderen i Norge er av de høyeste på verdensbasis. I 2009 var gjennomsnittelig levealder for kvinner 83,1 år, og for menn 78,6 år. Per 01.01.11 var om lag 15 % av Norges befolkning over 65 år [6]. Det forventes mer enn doblet antall eldre og gamle i 2060 [7, 8], noe som sannsynligvis skyldes de store fødselskullene i perioden 1944-1973, samt jevnt over økende levealder og høy innvandringsrate [9].

Hjerte-kar lidelser, sykdommer i skjellett- og muskelsystem samt syns- og hørselsproblemer er de vanligste lidelsene hos pasienter over 67 år i Norge [10]. Hoftebrudd, artrose, osteoporose, inkontinens og diabetes er også hyppig forekommende hos eldre pasienter [10], og undersøkelser har vist at en gjennomsnittelig 75-åring har 3,5 medisinske diagnoser i tillegg til generelle aldersbetingede endringer i helsetilstand [11].

Årlig legges ca. 250 000 pasienter over 70 år inn i norske sykehus [12]. De vanligste innleggelsesdiagnosene hos pasienter mellom 61-80 år er brystmerter, hjerneslag, hjerteinfarkt, pneumoni og magesmerter [13]. For de over 80 år er brystmerter, lårhalsbrudd, hjerneslag, pneumoni og hjertesvikt de vanligste årsakene til innleggelse [13]. I tillegg til medisinske diagnoser er det vist at hver fjerde pasient over 75 år som innlegges i medisinsk avdeling er inkontinent, litt under halvparten har mental funksjonssvikt og litt over halvparten har store bevegelsesvansker [4].

Sykdomsbildet hos eldre pasienter er preget av mer atypiske symptomer enn det som observeres hos yngre pasienter [3]. Symptomer som smerter, tungpust og kvalme, samt fysisk eller mental funksjonssvikt kan skyldes akutt sykdom, kronisk sykdom, aldersforandringer eller bivirkninger av legemidler [3]. Aldersforandringer er individuelle, og det må gjøres grundig kartlegging av sykdomsbildet hos den enkelte pasienten for å sikre riktig behandling

[3, 14]. Bred geriatrisk vurdering er en spesialistoppgave og de fleste sykehus i Norge har geriatriiske avdelinger.

Aldring kjennetegnes ved progredierende tap av organfunksjon, samt svekkelse av homeostatiske/kompensatoriske mekanismer [14]. Ved 70 års alder er organreservene i gjennomsnitt 50 % redusert [10]. Dette er ikke i seg selv sykdomsfremkallende, men medfører økt sårbarhet for påkjenninger [10]. I tillegg vil kroppen trenge lenger tid på å normalisere blant annet kroppstemperatur, blodtrykk og blodsukker enn yngre personer, og kroppslige aktiviteter tar lenger tid blant annet grunnet redusert antall synapser i nervesystemet [14].

1.2 Medikamentell behandling av eldre

Bruk av medikamenter er et svært vanlig behandlingstiltak ved sykdom eller plager hos eldre, og bidrar til at mange kan leve et godt liv til de er nådd en høy alder [15]. Flere eldre lider av mange sykdommer (multimorbiditet) og har av den grunn komplekse legemiddelregimer. Mange definerer bruk av fem eller flere faste legemidler som polyfarmasi [16], men det finnes ingen entydig definisjon på dette [17-19].

Personer over 65 år står for forbruket av 40-50 % av alle legemidler i Norge [20], og i pasientgruppen over 70 år bruker ca. 90 % reseptpliktige legemidler [21]. Av sistnevnte bruker ca. 60 % flere enn fem, og 20 % flere enn ti reseptpliktige legemidler [21]. En svensk reseptregisterstudie med over 600 000 eldre pasienter, viste at eldre over 75 år fikk forskrevet $6,2 \pm 3,7$ legemidler [22]. Undersøkelser utført i Norge har vist av eldre pasienter som legges inn på akuttgeriatrisk eller generell medisinsk avdeling i gjennomsnitt bruker fire faste legemidler [23], og at sykehjemsbeboere i snitt bruker mellom fem og åtte faste legemidler [24-27]. Bruken av legemidler hos gamle er omfattende, og det at det ikke utføres kliniske studier på eldre, gjør kunnskap om effekt og sikkerhet begrenset [28].

1.3 Legemiddelrelaterte problemer hos eldre

Legemiddelrelaterte problemer (LRP), defineres som *'hendelser eller forhold i forbindelse med legemiddelbehandling som reelt eller potensielt interfererer med ønsket helseeffekt'* [29]. LRP forekommer hyppigere blant eldre grunnet legemiddelregimer preget av polyfarmasi, men også aldersbetingede forandringer som kan påvirke farmakokinetikk og

farmakodynamikk av legemidler [3, 30]. En studie utført på en geriatrisk avdeling i Norge rapporterte om et gjennomsnitt på 2,3 legemiddelrelaterte problemer per pasient [31]. Eksempler på LRP er interaksjoner, dosefeil og uhensiktsmessige legemidler, og kliniske konsekvenser kan være bivirkninger, redusert livskvalitet, morbiditet eller mortalitet [32]. Ofte kan LRP forebygges/unngås, men det forutsetter at de oppdages og håndteres. Dette gjelder for eksempel interaksjoner der problemer kan forebygges ved bruk av alternative, ikke-interagerende legemidler eller dosetilpasninger.

1.4 Legemiddelinteraksjoner

Legemiddelinteraksjoner oppstår ved at et legemiddel påvirker et annet legemiddels farmakokinetikk eller farmakodynamikk med mulig endring i terapeutisk respons (effekt/bivirkning) som resultat [33]. Legemiddelinteraksjoner regnes generelt som et viktig LRP, både fordi de forekommer hyppig og kan få betydelige kliniske konsekvenser. Det er viktig å identifisere legemiddelinteraksjoner, fordi de kan føre til redusert effekt eller økt toksisitet, noe som igjen kan medføre økt risiko for sykehusinnleggelse og død. Klinisk betydning av legemiddelinteraksjoner varierer fra pasient til pasient, avhengig av farmakogenetikk, patofysiologi, komorbiditet og komedisinering [29]. Det er observert betydelig varierende kliniske konsekvenser av legemiddelinteraksjoner hos eldre [28]. Dette kan skyldes flere forhold, deriblant fysiologiske endringer i forbindelse med akutt sykdom og innleggelse på sykehus. Ofte introduseres også nye legemidler under sykehusoppholdet, som ytterligere kan øke risikoen for legemiddelinteraksjoner [29].

1.4.1 Farmakokinetiske interaksjoner

Farmakokinetiske interaksjoner oppstår ved at et legemiddel endrer absorpsjon, distribusjon, metabolisme eller eliminasjon av et annet legemiddel, og dermed konsentrasjonen på virkestedet. Siden de farmakokinetiske interaksjonene er relativt enkle å kvantifisere ved plasma eller serumkonsentrasjonsmålinger, finnes det mye tilgjengelig litteratur/dokumentasjon på feltet [33]. Mange av de farmakokinetiske prosessene endres med alderen (Tabell 1.1), noe som innebærer at eldre kan få større endringer i eksponering ved farmakokinetiske interaksjoner enn yngre personer.

Tabell 1.1: Aldersrelaterte farmakokinetiske endringer [14, 28, 34].

Absorpsjon	
Absorpsjonshastighet i mage-tarmkanalen	Redusert
Gjennomblødning av mage-tarmkanalen	Redusert
Magesekkens tømningshastighet	Redusert
Tarmaktivitet	Redusert
Andel legemiddel som absorberes	Uendret
Distribusjon	
Kroppsvekt	Redusert
Kroppens vanninnhold	Redusert
Kroppens fettinnhold	Økt
Serum-albumin	Redusert
Metabolisme	
Leverens størrelse	Redusert
Gjennomblødning av leveren	Redusert
Fase I metabolisme (oksidasjon)	Redusert
Fase II metabolisme (konjugering)	Uendret
Eliminasjon	
Nyrefunksjon	Redusert
Glomerulær filtrasjon	Redusert
Kreatininclearance	Redusert

Endret absorpsjon

De fleste legemidler gis peroralt, og absorberes gjennom slimhinnene i mage-tarmkanalen [35]. Legemidler som gir endret pH, kompleksdannelse, endret motilitet, samt induksjon eller inhibisjon av transporterproteiner, kan påvirke absorpsjon av andre legemidler [35].

Eksempler på det første er protonpumpehemmere og H₂-reseptor antagonister, som kan gi redusert absorpsjon av legemidler som gis oralt på uladet baseform, for eksempel ketokonazol [35-37]. Kompleksdannelse oppstår for eksempel når tetracykliner binder seg til to- og treverdige kationer (kalsium, jern, magnesium og aluminium), og dermed absorberes dårligere [35, 38, 39].

Siden de fleste legemidler absorberes i den øvre delen av tynntarmen, kan legemidler som forsinket hastigheten på ventrikkeltømming gi forsinket effekt av andre legemidler. Det motsatte gjelder for legemidler som øker hastigheten på ventrikkeltømmingen [35].

Metoklopramid gir for eksempel økt gastrointestinal motilitet og derved økt absorpsjonshastighet av paracetamol [35, 40].

P-glykoprotein begrenser opptak fra tarmen av mange legemidler, blant annet digitoksin, og samtidig bruk av hemmere eller induktorer av P-glykoprotein kan medføre økt eller redusert biotilgjengelighet av digitoksin og andre P-glykoprotein-substrater [41]. Eksempler på

hemmere av P-glykoprotein er verapamil og amiodaron, mens rifampicin er et eksempel på en P-glykoprotein-induktor [35, 41].

Endret distribusjon

Etter å ha blitt absorbert, fordeles legemidlene rundt i kroppen. Noen legemidler foreligger fritt, andre bindes til plasma- eller vevs-proteiner. Det foreligger en likevekt mellom fri og bundet fraksjon, hvor fri fraksjon til enhver tid er den farmakologisk aktive [42]. Interaksjon kan oppstå mellom to legemidler dersom et legemiddel fortrenger et annet fra plasma protein- eller vevs-proteiner, og konsentrasjonen av det som fortrenses øker. Denne effekten er oftest kortvarig, og dosereduksjon er sjelden nødvendig [35].

Serumkonsentrasjonen av albumin reduseres med økende alder, noe som kan medføre økt fri fraksjon/konsentrasjon av legemidler med stor bindingsgrad til albumin. Dette kan blant annet være relevant for digitoksin, der eldre generelt vil vise tegn på overdosering ved lavere totalkonsentrasjon i serum [28].

Endret metabolisme

De fleste legemidler er avhengige av å bli brutt ned til mindre og mer vannløselige forbindelser for å bli skilt ut i urin. Metabolisme av legemidler skjer hovedsakelig i lever, men kan også skje i plasma, tarmvegg og andre vev [43]. En av de vanligste årsakene til at konsentrasjon av et legemiddel endres er at metabolismen i leveren hemmes eller induseres [33]. Endret metabolisme kan skje ved inhibisjon eller induksjon av cytokrom P-450 (CYP)-enzymmer. Bruk av legemidler som er enzymhemmere eller enzyminduktorer kan gi redusert eller økt effekt av et annet legemiddel (substrat), avhengig av om det sistnevnte administreres i aktiv form eller som et 'prodrug' [43, 44].

Det er beskrevet ca. 60 ulike CYP-enzymmer hos mennesker. De viktigste isoenzymene for omsetning av legemidler er CYP3A4, CYP2D6, CYP2C9, CYP2C19 og CYP1A2 [45].

Antiepileptika som karbamazepin, fenytoin og fenobarbital er legemidler som inducerer CYP 3A4 [46], og simvastatin er eksempel på et legemiddel som metaboliseres av dette enzymet. Samtidig bruk av simvastatin og antiepileptika vil kunne gi ca 75% lavere AUC av simvastatin [35, 45, 47]. Det antiarytmiske legemidlet amiodarone hemmer metabolisme via

CYP 2C9. Dette medfører økt eksponering og blødningsrisiko av warfarin dersom disse koadministreres [35, 45].

Endret ekskresjon

Nyrene er hovedorgan for utskillelse av legemidler og deres metabolitter fra kroppen [2]. Vannløselige (polare) legemidler skilles ut hovedsakelig umetabolisert, mens fettløselige legemidler må omdannes til mer vannløselige metabolitter for å kunne skilles ut i urin [43]. Noen legemidler pumpes aktivt ut i urinen ved tubulær sekresjon, og legemidler som benytter det samme aktive transportsystemet i nyretubuli kan konkurrere om utskillelse. Ettersom kapasiteten til et slikt transportsystem er begrenset, kan dette medføre opphopning av legemiddel i kroppen [35, 43]. Kalsiumkanalblokkeren verapamil konkurrerer med digitoksin om tubulær sekresjon, og kan på denne måten øke plasmakonsentrasjonen av digitoksin [48]. Slike interaksjoner kan være spesielt kritiske ved nedsatt nyrefunksjon, og eldre er spesielt utsatt for slike interaksjoner siden nyrefunksjonen blir dårligere med alderen [49]. Den mest alvorlige farmakokinetiske aldersforandringen hos eldre er at nyrenes funksjon nedsettes [14].

1.4.2 Farmakodynamiske interaksjoner

Farmakodynamiske interaksjoner er ofte enkle å forutse ut ifra legemidlenes virkningsmekanismer [33]. De kan oppstå når to legemidler med samme farmakologiske effekter eller samme bivirkningsprofil inntas sammen. Mange farmakodynamiske interaksjoner kan unngås ved dosereduksjon [28]. Lite er kjent når det gjelder farmakodynamiske forhold knyttet til aldring, og hvordan redusert allmenntilstand, underernæring og grad av organsvikt spiller inn. Det er imidlertid beskrevet noen forhold som kan ha betydning for sårbarhet ovenfor interaksjoner (Tabell 1.2).

Tabell 1.2. Aldersrelaterte farmakodynamiske og homeostatiske endringer av potensiell betydning for sårbarhet ovenfor interaksjoner [14, 28].

Dopaminerg aktivitet	Redusert
Kolinerg aktivitet	Redusert
Cerebral reservekapasitet	Redusert
Glukoseregulering	Redusert
Blodtrykksregulering	Svekket
Betareseptorfunksjon	Redusert
Følsomhet for Na ⁺ K ⁺ -ATPase	Økt

Svekket blodtrykksregulering med alder er et kjent farmakodynamisk fenomen [14]. Eldre som bruker blodtrykksenkende legemidler er spesielt utsatt for ortostatisk hypotensjon og falltendens/synkope. Det er også beskrevet at acetylkolin- og dopamin-nivåene i CNS reduseres med alderen, noe som gjør eldre mer utsatt for antikolinerge og antidopaminerge effekter av legemidler [14, 28]. Trisykliske antidepressiver, høydose nevroleptika og førstegenerasjons antihistaminer er eksempler på legemidler som kan gi kognitive bivirkninger, mens lavdose nevroleptika og metoklopramid er eksempler på legemidler som kan gi parkinsonistiske bivirkninger [28].

Patologiske tilstander forsterker ofte effekten av normale fysiologiske aldersforandringer. Eksempler på slike patologiske tilstander er aortastenose, iskemisk skade på atrioventrikulær (AV)-knuten, og hypertensiv nyreskade. Aortastenose kan føre til forsterket blodtrykksfall ved inntak av ACE-hemmere. Iskemisk skade på AV-knuten øker risikoen for AV-blokade ved bruk av betablokker eller digitalis. Hypertensiv nyreskade kan gi manifest nyresvikt ved inntak av ACE-hemmer eller spironolakton [28].

Additive farmakodynamiske interaksjoner

Samtidig bruk av flere legemidler som forårsaker tretthet, gir forlenget QT-intervall, senker blodtrykk eller virker på serotoninreseptoren (5-HT), kan gi opphav til additive effekter. Samtidig bruk av selektive serotoninreopptakshemmere (SSRI) og monoaminoksidasehemmere (MAOH) kan forårsake serotonergt syndrom, grunnet overstimulering av 5-HT_{1A} og 5-HT_{2A} reseptorer. Serotonergt syndrom er en sjelden og potensielt dødelig tilstand, som karakteriseres ved endret mental status (uro, konfusjon og agitasjon), nevromuskulære symptomer (skjelvinger, myoklonus, ataksi og hyperrefleksi) og autonome symptomer (feber, svette, hypertensjon og takykardi) [35]. Ekstrapyramidale bivirkninger kan skyldes bruk av enkeltlegemidler som antipsykotika, eller farmakodynamisk interaksjon mellom legemiddelkombinasjoner som gir økt risiko [50]. Hos eldre er risikoen for å bli utsatt for ekstrapyramidale bivirkninger større, observert forekomst av slike hendelser hos denne gruppen ligger betydelig over gjennomsnittet [51].

Motvirkende farmakodynamiske interaksjoner

Farmakodynamiske interaksjoner kan også oppstå når to legemidler med motsatte farmakologiske effekter inntas sammen. Eksempler på dette er bruk av NSAIDs sammen med ACE-hemmer eller slyngediuretika, der førstnevnte kan gi økt blodtrykk og dermed motvirke effekten av sistnevnte. Mekanismen bak dette er at NSAIDs reduserer glomerulær blodstrøm ved hemming av prostaglandinsyntese [52], noe som fører til væskeretensjon. Risikoen for denne type interaksjon er størst hos pasienter der reservekapasitet i nyre- og/eller hjertefunksjon er svekket [28]. Motvirkende farmakodynamiske interaksjoner kan også oppstå ved samtidig bruk av kolinesterasehemmer og antikolinergika, betaagonister og usellektive betablokkere, samt dopaminantagonister og dopaminerge parkinsonmidler [35].

1.4.3 Forekomst av legemiddelinteraksjoner hos eldre

Generelt antas det at 10-25 % av alle resepter der mer enn et legemiddel forskrives, inneholder kombinasjoner som kan medføre interaksjoner [33]. For potensielt alvorlige interaksjoner er tilsvarende tall 1-5 % [33]. Flere studier har observert at risiko for interaksjoner øker med alder og/eller antall faste legemidler [22, 53-56]. En dansk studie viste at forekomst av interaksjoner var 11 % i aldersgruppen 40-59 år, 25 % i aldersgruppen 60-79 år og 36 % i aldersgruppen over 80 år [53]. Internasjonale studier har vist at 22-31 % av eldre pasienter bruker interagerende legemidler, mot 7-22 % av yngre pasienter [57].

Studier som tidligere har undersøkt forekomst av legemiddelinteraksjoner hos eldre har blitt gjort i sykehus [29, 56, 58-62], sykehjem [54] og allmennpraksis [18, 54, 55, 63-65], samt farmakoepidemiologisk ved bruk av registerdata [19, 22, 53, 66]. Studiene har enten vært av prospektiv eller retrospektiv art. Det er så vidt kjent kun gjort en studie som utelukkende har undersøkt interaksjonsforekomst hos eldre i Norge [29], men flere har beskrevet interaksjoner som del av LRP-registrering [26, 67, 68].

En av studiene har undersøkt forskjeller mellom land i Europa (Danmark, Tyskland, Irland, Nord Irland, Portugal og Sverige) når det gjelder legemiddelinteraksjoner hos eldre pasienter [69]. De 1601 pasientene hadde i snitt 0,8 interaksjoner, hvorav høyest og lavest forekomst ble observert i henholdsvis Tyskland og Nord Irland. Det var forskjeller mellom landene når det gjaldt hvilke interaksjoner som hadde høyest forekomst. Digitalisglykosider ble oftest forskrevet sammen med diuretika eller verapamil i Tyskland. Kaliumsparende diuretika og

samtidig bruk av kaliumtilskudd hadde høyest forekomst i Danmark, mens kombinasjon av ipratropiumbromid og β_2 -agonister forekom oftest i Sverige. Ingen av de to sistnevnte interaksjonene var hyppig forekommende i Tyskland. Slike forskjeller kan reflektere ulike tradisjoner når det gjelder legemiddelbruk i de europeiske landene [69].

1.4.4 Legemiddelinteraksjoner som årsak til sykehusinnleggelse

Bivirkninger er en vanlig årsak til sykehusinnleggelse, og forårsaker vesentlige medisinske og økonomiske problemer [56]. Internasjonal forskning indikerer at 4-30 % av alle sykehusinnleggelse blant eldre pasienter forårsakes av LRP [70, 71]. Kvalme, oppkast, blødninger, fall og brudd er de vanligste symptomene ved sykehusinnleggelse som kan knyttes til legemiddelbruk [9]. Warfarin er det legemidlet som er knyttet til flest alvorlige innmeldte bivirkninger i Norge [74]. En studie gjort på Akershus Universitetssykehus over en toårsperiode viste at ett av seks dødsfall var relatert til legemidler [72], og en studie ved Sykehuset Asker og Bærum fant at fire innleggelse blant 50 pasienter hadde stor sannsynlighet for sammenheng med legemiddelbruk, mens seks innleggelse hadde en mulig sammenheng [67]. Det finnes generelt få studier som har undersøkt forekomst/ hyppighet av legemiddelinteraksjoner i bivirkningsrapporter [57]. Studier omhandler som oftest Adverse Drug Reactions (ADR) eller Adverse Drug Events (ADE) som vil si legemiddelbivirkninger eller uheldige legemiddelhendelser.

I internasjonale studier rapporteres det at ca. 0,5-1 % av alle sykehusinnleggelse er forårsaket av legemiddelinteraksjoner [57, 73]. Dette tallet kan potensielt være større blant eldre pasienter, blant annet på grunn av økt legemiddelbruk i denne gruppen. En oversiktsartikkel basert på litteratursøk i Medline og Embase (1990-2006) konkluderer med at 4,8 % av innleggelsene i denne gruppen kan skyldes legemiddelinteraksjoner [57]. Det er gjort lite forskning på dette området i Norge. En studie ved Sykehuset Asker og Bærum fant at en innleggelse blant 50 pasienter hadde stor sannsynlighet for sammenheng med legemiddelinteraksjon, nærmere bestemt blødning og bruk av warfarin, acetylsalisylsyre og klopidogrel [67].

På grunn av ulike tradisjoner når det gjelder medikamentbruk, er det vanskelig å overføre resultater fra studier på legemiddelinteraksjoner i sykehus i andre land til Norge. Det er derfor behov for norske studier som kartlegger forekomst og alvorlighet av interaksjoner på norske sykehus, og samtidig undersøker i hvilken grad de kan håndteres/forebygges. Mangel på

informasjon på dette området kan resultere i både over og underestimering av kliniske konsekvenser av legemiddelinteraksjoner. Bedre kjennskap til insidens av legemiddelinteraksjoner og de mest frekvent involverte legemidlene er nødvendig for å kunne gjøre mer nøyaktige/pålitelige vurderinger [57].

1.4.5 Håndtering av legemiddelinteraksjoner

Medisinsk litteratur inneholder store mengder informasjon om legemiddelinteraksjoner, og det blir hvert år publisert hundrevis av nye rapporter. Regulatoriske myndigheter i USA og Europa har gitt strenge retningslinjer som krever at relevante interaksjonsstudier utføres før markedsføring av nye legemidler. Problemet i klinikken i dag er ikke mangel på informasjon, men det stadig økende behovet for systematisering av det som er kjent om interaksjoner [75].

Summary of Product characteristics (SPC) utvikles av legemiddelfirmaene og godkjennes av myndighetene. Disse inneholder informasjon om interaksjoner for hvert enkelt legemiddel, men er ofte ikke så spesifikke [75]. De oppgir blant annet ikke kilder og kommer sjelden med noen forslag til håndtering. Flere land har utarbeidet søkedatabaser, basert på nasjonale tradisjoner og behov. Disse er mindre tidkrevende å bruke, og mange inneholder i tillegg forslag til håndtering og kildehenvisninger.




Interaksjonsdatabaser som verktøy for håndtering av legemiddelinteraksjoner

Det publiseres stadig flere studier som har tatt utgangspunkt i bruk av interaksjonsdatabaser som verktøy for å identifisere legemiddelinteraksjoner, både i Norge og internasjonalt. De studiene som har undersøkt forekomst av legemiddelinteraksjoner i Norge har brukt interaksjonsdatabasen DRUID [19, 26, 29, 58, 67, 76]. I Skandinavia har de fleste landene sin egen interaksjonsdatabase. Danmark har interactionsdatabasen.dk, Sverige og Finland samarbeider om Swedish, Finnish Interaction X-referencing (SFINX). Det har ikke blitt funnet noen studier som har brukt førstnevnte, men flere studier har benyttet SFINX [17, 54, 66, 69]. Internasjonale studier har benyttet andre typer interaksjonsdatabaser [53, 59, 60, 62, 63, 65, 77]. I tillegg har noen studier tatt utgangspunkt i Beers liste som primært verktøy [64, 78], eller som tillegg til annet verktøy [17]. Beers liste er en sammenfatning av det som blir ansett som uhensiktsmessige legemiddelvalg til eldre. Beers liste er nå også tilgjengelig på norsk i form av de såkalte Norwegian General Practice (NorGeP) kriteriene [79].

Interaksjonsdatabasen DRUID

DRUG Information Database (DRUID) ble introdusert i 2002. Initiativet til å opprette databasen ble tatt av Pfizer AS, etter en tids etterspørsel etter en database som var søkbar for norske preparatnavn. Databasen bygger på dokumentasjon fra en rekke kilder. De viktigste kildene er systematiske studier hos pasienter og friske forsøkspersoner, kasusrapporter (kasuistikker), samt upubliserte data fra legemiddelprodusenter. I tillegg er en rekke interaksjoner som ikke er dokumenterte, men som kan forutsies basert på kunnskap om de aktuelle legemidlenes egenskaper, tatt med i databasen [80]. Tabell 1.3 viser klassifisering av interaksjoner i DRUID.

Tabell 1.3: Klassifisering av interaksjoner i interaksjonsdatabasen DRUID [80].

Klassifisering	Definisjon
Bør ikke kombineres 	Farmakodynamisk interaksjon som kan få dramatiske konsekvenser eller kraftige/uforutsigbare farmakokinetiske interaksjoner.
Ta forholdsregler 	Farmakodynamiske eller farmakokinetiske interaksjoner som ofte kan håndteres ved dosejustering, plasmakonsentrasjonsmålinger, kliniske kontroller osv.
Akademisk interesse 	Interaksjoner som unntaksvis kan gi kraftige utslag hos enkeltindivider.

Felles for DRUID og mange andre interaksjonsdatabaser er at legemiddelinteraksjoner som bygger på likhetstrekk i bivirkningsprofil, teoretiske forhold eller in vitro metabolisme via samme enzymssystem ikke omtales, så lenge de ikke kan forutsies med stor grad av sikkerhet eller effekten av interaksjonen forventes å være betydelig. Interaksjonsdatabasene viser først og fremst de farmakokinetiske interaksjonene [33].

Interaksjonsdatabasen SFINX

Swedish, Finnish Interaction X-referencing (SFINX) ble introdusert i slutten av 2005. I 2008 inkluderte den over 8000 legemiddelinteraksjoner, og bygget på over 5000 referanser. Alle virkestoff registrert i Sverige og/eller Finland er inkludert, i overkant av 1000 virkestoff totalt

[75]. I mars 2007 var det over 9000 registrerte brukere, og samme år ble det gjort nesten 700,000 enkeltsøk i databasen. Oppdateringer gjøres hvert kvartal av spesialister i klinisk farmakologi. Medbase Ltd (Turku, Finland), Karolinska Institutet (Stockholm, Sverige) og Stockholms läns landsting (Stockholm, Sverige) er ansvarlige for databasen [17]. Tabell 1.4 viser klassifisering av interaksjoner i SFINX. Interaksjoner klassifiseres etter klinisk relevans og dokumentasjonsgrad, og ble utviklet med hensikt å kunne implementeres i kliniske beslutningssystemer. Informasjon om interagerende legemidler inndeles i kapitler for konsekvens, anbefaling, mekanisme og bakgrunn [75].

Tabell 1.4: Klassifisering av legemiddelinteraksjoner i interaksjonsdatabasen SFINX [81].

Klassifisering	Definisjon
A	Interaksjonen mangler klinisk betydning.
B	Interaksjonens kliniske betydning er ukjent og/eller varierer.
C	Klinisk betydningsfull interaksjon som kan håndteres for eksempel ved dosejustering.
D	Klinisk betydningsfull interaksjon som bør unngås.
0	Data fra studier av andre legemidler med liknende egenskaper.
1	Data fra ufullstendige kasuistikker og/eller <i>in vitro</i> studier.
2	Data fra veldokumenterte kasuistikker.
3	Data fra studier på friske forsøkspersoner og/eller pilotstudier på pasienter.
4	Data fra kontrollerte studier på relevant pasientpopulasjon.

2 Hensikt

Det finnes få studier som tar for seg legemiddelinteraksjoner i norske sykehus, inkludert geriatriske avdelinger. Den overordnede hensikten med denne studien var å studere forekomst og alvorlighet av legemiddelinteraksjoner på en akuttgeriatrisk sengepost ved Oslo universitetssykehus (OUS), avdeling Ullevål. Videre var det ønskelig å undersøke årsakssammenhenger mellom interaksjoner og sykehusinnleggelser basert på journalopplysninger, samt i hvilken grad systematisk bruk av DRUID og SFINX som interaksjonsverktøy og tverrfaglig samarbeid mellom farmasøyt og lege kunne bidra til å forebygge ugunstige interaksjoner hos eldre pasienter.

3 Metode

3.1 Design

Studien ble gjennomført som en deskriptiv tverrsnittstudie. Informasjon ble innhentet på en standardisert måte, fra en definert populasjon, over en definert tidsperiode. Det ble i forkant av studien utført en pilot på 10 pasienter som ikke deltok i studien, for å optimalisere metodologiske forhold som blant annet registreringsskjema, arbeidsform og logistikkplan.

3.1.1 Studiepopulasjon

Prosjektet ble utført på Akuttgeriatrisk sengepost, Oslo universitetssykehus, Ullevål, i perioden september 2010 til januar 2011 (13.09.10-25.01.11). Kvinner og menn innlagt i løpet av denne perioden ble inkludert i studien etter samtykke fra enten pasient eller pårørende. Studien ble innlemmet som en del av prosjektet ”Forsknings- og kvalitetsregister ved akuttgeriatrisk sengepost” med tilhørende samtykkeerklæringer.

I denne studien ble bare en av de to visittgruppene ved akuttgeriatrisk sengepost inkludert. Denne avgrensningen ble gjort av praktiske årsaker. Etersom hver visittgruppe består av ca 10 pasienter, ble det før oppstart anslått at nærmere 200 pasienter totalt kunne bli inkludert i studien.

3.1.2 Etikk og personvern

Studien var forhåndsgodkjent av Regional Etisk Komité (REK) og Personvernombudet ved Oslo universitetssykehus (OUS) (Appendiks I). Alle persondata ble aidentifisert, og den tilhørende kodelisten ble oppbevart nedlåst og atskilt fra andre data.

3.1.3 Gjennomgang av legemiddelkurver

Legemiddelkurver til innlagte pasienter ble systematisk gjennomgått med tanke på potensielle legemiddelinteraksjoner i forkant av previsitte tirsdager og torsdager. Kurvene ble primært vurdert med tanke på interaksjoner mellom legemidler pasientene sto på ved innkomst, men det ble også kartlagt i hvilken grad pasientene ble eksponert for nye interaksjoner under sykehusoppholdet. For hver pasient ble det utarbeidet en skriftlig rapport basert på et

standardskjema (Appendiks II+III). Rapporten inneholdt informasjon om styrke og dosering av legemidler pasienten brukte, påviste interaksjoner via databasesøk, interaksjonsmekanismer, mulige kliniske konsekvenser, eventuelle forslag til endringer eller anbefalte forholdsregler. Disse rapportene dannet grunnlaget for den informasjonen legene fikk på previsittene.

3.1.4 Identifisering av potensielle legemiddelinteraksjoner

Den norske interaksjonsdatabasen DRUID og den svensk-finske interaksjonsdatabasen SFINX ble begge brukt systematisk som verktøy for å identifisere legemiddelinteraksjoner. Dette ble bestemt etter å ha gjennomført en prøveperiode over to uker der begge databasene ble brukt rutinemessig. I de tilfellene der interaksjoner ble gitt ulik gradering i de to databasene, ble den høyeste klassifikasjonen gjeldende (se pkt 1.4.5).

3.1.5 Søk i pasientjournaler

Det ble rutinemessig hentet ut standard journalinformasjon for hver pasient underveis i datainnsamlingsperioden. Denne informasjonen omfattet alder, kjønn, innleggelsesårsak(er), sykehistorie, grad av komorbiditet, samt relevante blodprøveresultater (f. eks. Na⁺, K⁺, PT-INR, s-digitoksin, CRP, s-TSH og GFR). Flere av opplysningene var relevante for situasjonsvurderingen av de påviste interaksjonene, da sykehistorie og labverdier ofte er av betydning for klinisk relevans av interaksjoner hos den enkelte pasient.

3.1.6 Deltakelse på previsitt

Alle identifiserte interaksjoner med klinisk relevans-gradering ”Ta forholdsregler” eller ”Bør unngås” i minst en av de to brukte interaksjonsdatabasene (se pkt 3.1.4) ble som hovedregel tatt opp med legene, i motsetning til interaksjoner gradert i databasene til å være av ”akademisk interesse”. Sistnevnte ble bare tatt opp på previsittene dersom det forelå situasjonsforhold som tilsa økt interaksjonsrisiko (for eksempel høy doseintensitet). I forkant av previsittene ble imidlertid situasjonsforhold rundt de påviste interaksjonene diskutert med en veiledende klinisk farmasøyt for å vurdere klinisk relevans i hvert enkelt tilfelle. Enkelte interaksjoner med graderingen ”Ta forholdsregler” ble derfor ikke tatt opp, da situasjonen tilsa at interaksjonen ikke var av potensiell relevans. For eksempel samtidig bruk av

ipratropiumbromid og β_2 -agonister, hvor akutt trangvinkelglaukom synes å skje hovedsakelig hos pasienter som er predisponert og får kombinasjonen via nebulisator [35].

3.1.7 Vurdering av interaksjoner som potensiell innleggelsesårsak

For å undersøke i hvilken grad interaksjoner kunne være en potensiell årsak til innleggelser, ble det også gjort søk i pasientjournaler etter at inklusjon av pasienter var ferdigstilt.

Eventuelle sammenhenger mellom interaksjoner og innleggelsesårsak(er)/symptomer hos pasientene ble undersøkt ved vurdering av innleggelsesnotater/epikriser opp i mot potensielle kliniske konsekvenser av de påviste interaksjonene. I denne vurderingen ble alle de påviste interaksjonene inkludert, uavhengig av alvorlighetsgrad i databasene. Det ble utarbeidet en skriftlig rapport med oversikt over interaksjoner, mulige konsekvenser og symptomer ved innleggelse, som studiens tverrfaglige prosjektgruppe benyttet som grunnlag for å vurdere en potensiell sammenheng mellom interaksjoner og innleggelser (Appendiks IV).

Prosjektgruppen bestod av masterstudent Stine Rognan, farmasøytene Marianne Lea og Espen Molden, samt legene Radojka Koristovic og Torgeir Bruun Wyller. I prosjektgruppens gjennomgang ble sammenhengen mellom innleggelser og interaksjoner grovt sett vurdert som enten 'mulig' eller 'usannsynlig'.

3.1.8 Målevariable

Legemidler ble klassifisert etter Anatomisk terapeutisk kjemisk legemiddelregister (ATC), og interaksjoner av alle alvorlighetsgrader ble registrert i tråd med klassifiseringen i interaksjonsdatabasene SFINX og DRUID. Det ble registrert antall interaksjoner som falt inn i de ulike klassene ("Bør unngås"; D i SFINX, "Ta forholdsregler"; C i SFINX, og "Andre"; B og A i SFINX, "Akademisk interesse" i DRUID). Preparater som ikke var søkbare i interaksjonsdatabasene ble registrert (Appendiks V). Mekanisme til potensielle legemiddelinteraksjoner, i de tilfeller der den var kjent, ble klassifisert som henholdsvis farmakokinetisk eller farmakodynamisk. Mulig klinisk resultat av interaksjonene (risiko for bivirkning eller økt risiko for mangelfull effekt) ble også registrert systematisk. Videre ble det registrert hvilke og hvor mange interaksjoner som førte til endringer, og hvilke typer endringer som ble gjort. Endringer kunne være bytte av legemiddel, dosejustering eller seponering. På samme måte ble det også registrert eventuelle monitoreringstiltak (f.eks. oppfølging av labverdier eller blodsukker), om interaksjon var under kontroll (f. eks. at

labverdier var under kontroll), eller allerede var håndtert (f. eks. legemiddel allerede seponert). Tilfeller det ikke ble gjort noen tiltak ble også registrert. Det ble til slutt laget en egen oversikt over forskjeller mellom de to databasene.

Etter avsluttet inklusjonsperiode ble det registrert i hvilken grad interaksjoner ble mistenkt å ha noe med årsak til sykehusinnleggelse å gjøre. På bakgrunn av forhåndsdefinerte kriterier; 'mulig' eller 'lite sannsynlig', ble interaksjonene plassert i ulike grupper ut ifra sannsynlighet for sammenheng med innleggelsesårsak.

Pasienter innlagt to ganger i løpet av datainnsamlingsperioden ble inkludert i studien, og analysene. Det ble gjort en separat analyse av disse tilfellene til slutt.

3.1.9 Sosiodemografiske variable

I tillegg til informasjon om pasientenes alder, kjønn og legemiddelbruk, ble følgende data samlet inn: varighet av opphold, tidligere innleggelser ved Akuttgeriatrisk sengepost, Ullevål, GER/41011, bosted, årsak til innleggelse og eventuell komorbiditet. Etter at inklusjon av pasienter var avsluttet ble det i tillegg gjort søk i journaler for å undersøke korttidsmortaliteten, dvs. hvor mange av pasientene som var døde 24 dager etter avsluttet inklusjon.

3.1.10 Analyser

Statistiske analyser ble utført ved bruk av programmet Graph Pad Prism®, versjon 5.0. Ikke-parametrisk test av typen Mann-Whitney ble brukt for å sammenlikne gjennomsnittsalder, antall legemidler og legemiddelinteraksjoner hos kvinner og menn. Denne testen ble også benyttet for å se om det var noen forskjeller mellom de døde og de gjenlevende pasientene 24 dager etter avsluttet inklusjon, når det gjaldt alder, liggetid, antall diagnoser, legemidler og legemiddelinteraksjoner. Fischers exact test ble brukt for å estimere odds ratio (OR) mellom frekvens av endring/ikke-endring for interaksjoner av graden 'Bør unngås' og 'Ta forholdsregler', samt farmakodynamiske og farmakokinetiske interaksjoner. Testen ble også benyttet for å sammenlikne andelen menn og kvinner blant de som døde kort tid etter sykehusinnleggelse. Lineær regresjon ble brukt for å undersøke assosiasjon mellom alder og antall legemidler/legemiddelinteraksjoner, samt antall legemidler og antall

legemiddelinteraksjoner. Konfidensintervall og p-verdier ble kalkulert. P-verdi $<0,05$ ble vurdert som statistisk signifikant.

4 Resultater

4.1 Pasient-karakteristika

I tabell 4.1 presenteres en oversikt over karakteristika knyttet til pasientene som ble inkludert i studien. Totalt 126 pasienter ble inkludert i løpet av studieperioden. Kvinner utgjorde 58,7 % og var generelt noe eldre enn menn (gjennomsnitt 85,9 vs. 84,7 år, $p=0,39$).

Aldersspredningen var 65-101 år, og flest pasienter tilhørte bydel Ullern (ca 1/3 av pasientene). I alt 39 av pasientene (31,0 %) hadde tidligere vært innlagt ved akuttgeriatriisk sengepost, og 6 pasienter (4,8 %) hadde to innleggelser i løpet av datainnsamlingsperioden.

I alt 67 av pasientene (53,2 %) kom fra egen leilighet uten daglig hjelp fra det offentlige, 53 (42,1%) kom fra egen leilighet der de hadde daglig hjelp, og 6 (4,8 %) ble innlagt fra sykehjem. Gjennomsnittelig liggetid på avdelingen var 11,2 dager. En faktor som bidro til en relativt høy gjennomsnittelig liggetid, var et langvarig utbrudd av Norovirus på posten mens prosjektet pågikk. I alt 71 av pasientene (56,3 %) ble overført sykehjem ved utskrivelse, enten i form av korttidsopphold for rehabilitering eller permanent plass, mens 46 (36,5 %) ble utskrevet direkte til hjemmet, med eller uten økt hjelp fra det offentlige. Blant de resterende ble 5 pasienter (4,0 %) overført en annen avdeling/post på sykehuset, mens 4 av pasientene (3,2 %) døde på akuttgeriatriisk sengepost.

Den vanligste årsaken til innleggelse var funksjonssvikt og/eller nedsatt allmenntilstand av ulike årsaker. I alt 46 pasienter (36,5 %) hadde ett eller flere fall i forkant av innleggelsen, og 13 av disse tilfellene (28,3 %) hadde resultert i hoftebrudd. Hos 32 av pasientene (25,4 %) ble det påvist en eller annen form for infeksjon ved innleggelse. De fleste av disse hadde enten urinveisinfeksjon eller pneumoni. I alt 34 pasienter (27,0 %) hadde nedsatt nyrefunksjon ($GFR < 60$ mL/min) ved innleggelse eller i løpet av oppholdet.

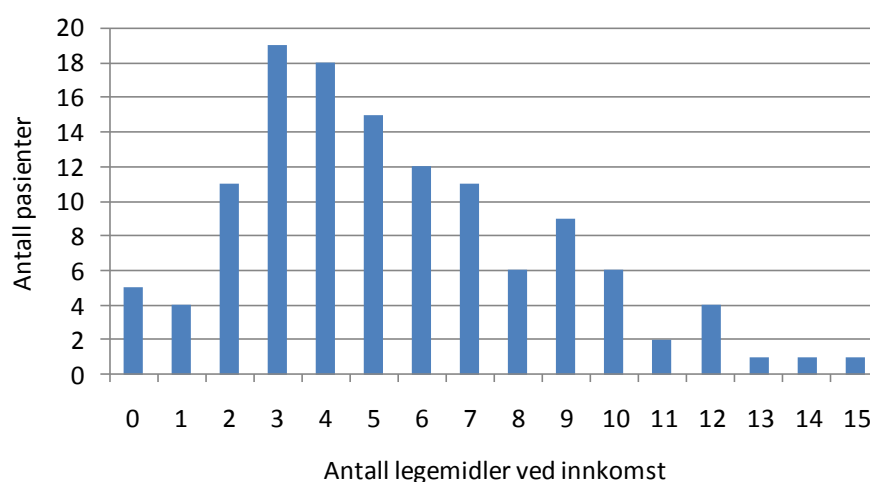
Gjennomsnittelig antall behandlingsindikasjoner per pasient ved innleggelse var 3,7. De vanligste indikasjonene ved innleggelse var hypertensjon (50,8 %) og kognitiv svikt (45,2 %). Diagnoser som angst og depresjon var også frekvent forekommende blant pasientene (Tabell 4.1).

Tabell 4.1. Demografiske data for pasientgruppen basert på opplysninger ved innleggelse.

Totalt antall pasienter	126
Kjønn – (antall pasienter, %)	
Kvinner	74 (58,7)
Menn	52 (41,3)
Gjennomsnittsalder, år (95 % Konfidensintervall (KI))	85,4 (84,2-86,6)
Gjennomsnittelig antall diagnoser (95 % KI)	
Kvinner	3,7 (3,4-3,9)
Menn	3,7 (3,4-4,0)
De mest frekvente diagnosene (antall pasienter, %)	
Hypertensjon	64 (50,8)
Kognitiv svikt	57 (45,2)
Psykiatrisk lidelse	39 (31,0)
Atrieflimmer	39 (31,0)
Gastrointestinale plager	37 (29,4)
Dyslipidemi	35 (27,8)
Hjertesvikt	30 (23,8)
Cancer	27 (21,4)
Osteoporose	26 (20,6)
Astma/KOLS	24 (19,0)
Revmatisme	21 (16,7)
Diabetes	17 (13,5)
Thyreoidesykdom	16 (12,7)
Angina	16 (12,7)
Epilepsi	7 (5,6)
Gjennomsnittelig antall legemidler ved innkost (95 % KI)	
Faste legemidler	5,0 (4,5-5,5)
Behovslegemidler	0,6 (0,4-0,8)
Hospitalisering	
Gjennomsnittelig antall liggedøgn (95 % KI)	11,2 (10,0-12,4)
Tidligere innlagt GER/41011 (antall pasienter, %)	39 (31,0)
Bosted (antall pasienter, %)	
Hjemme u/ daglig tilsyn	67 (53,2)
Hjemme m/ daglig tilsyn	53 (42,1)
Sykehjem	6 (4,8)
Bosted i forhold til bydel i Oslo (antall pasienter, %)	
Gamle Oslo (01)	2 (1,6)
St. Hanshaugen (04)	17 (13,5)
Frogner (05)	1 (0,8)
Ullern (06)	42 (33,3)
Nordre Aker (08)	17 (13,5)
Stovner (11)	35 (27,8)
Alna (12)	12 (9,5)
Frekvente årsaker til innleggelse (antall, %)	
Fall	46 (36,5)
Infeksjon	32 (25,4)
Delirium	22 (17,5)
Hjerne/hjerte infarkt	15 (11,9)
Hoftebrudd grunnet fall	13 (10,3)
Mortalitet (antall døde pasienter, %)	21 (16,7)

4.2 Forskrevne legemidler

Figur 4.1 viser distribusjon av antall registrerte legemidler per pasient ved innkomst. Ved innkomst brukte de 126 pasientene totalt 697 legemidler, der 626 var faste legemidler og 73 var behovslegemidler. I gjennomsnitt brukte hver pasient 5,0 faste legemidler og 0,6 behovslegemidler. Blant menn ble det gjennomsnittlig observert bruk av flere faste legemidler (5,2) enn blant kvinner (4,9), mens det motsatte var tilfelle for behovslegemidler med et gjennomsnitt på hhv. 0,68 og 0,44 blant kvinner og menn. Ingen av disse kjønnsforskjellene var imidlertid statistisk signifikante ($p \geq 0,28$).



Figur 4.1: Antall registrerte legemidler per pasient ved innkomst (sum av faste legemidler og behovslegemidler).

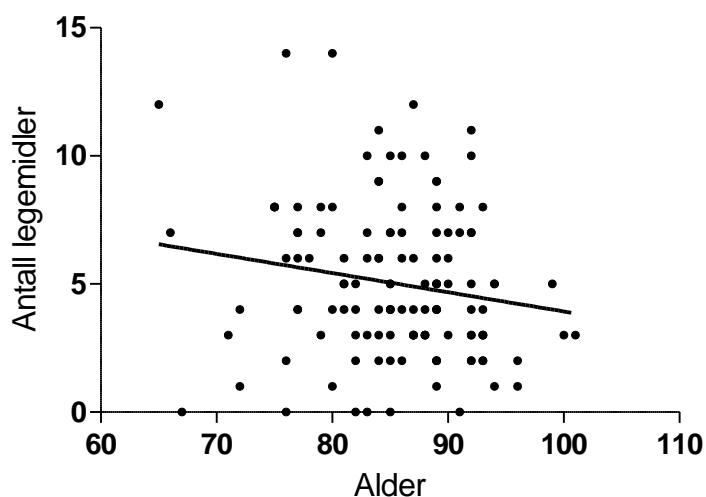
Tabell 4.2 viser de 15 mest brukte legemiddelklassene blant pasientene ved innkomst. Om lag en tredjepart av legemidlene ($n=229$; 32,9 %) ble forskrevet for behandling av sykdomstilstander i hjerte og kretsløp (ATC-gruppe C). De tre andre mest prevalente anatomiske hovedgruppene var legemidler som virket på nervesystemet (ATC-gruppe N, $n=145$; 20,8 %), blod og bloddannende organer (ATC-gruppe B, $n=92$; 13,2 %), fordøyelsesorganer og stoffskifte (ATC-gruppe A, $n=66$; 9,5 %). Disse legemidlene representerte 76,3 % av alle legemidlene ved innleggelse. Acetylsalisylsyre var det enkeltlegemidlet som flest pasienter brukte fast ved innkomst ($n=57$; 45,2 %). Deretter fulgte metoprolol ($n=35$; 27,8 %), paracetamol ($n=29$; 23,0 %), warfarin ($n=25$; 19,8 %), furosemid ($n=24$; 19,0 %) og digitoksin ($n=18$; 14,3 %) som de hyppigst brukte faste legemidlene. Zopiklone ($n=9$; 7,1 %), glyseroltrinitrat ($n=9$; 7,1 %), paracetamol ($n=9$; 7,1 %) og oksazepam ($n=7$; 5,6 %) var de vanligste behovslegemidlene ved innkomst. De mest frekvent

innsatte legemidlene under oppholdet var paracetamol (n=58; 46,0 %), dalteparin (n=37; 29,4 %), oksykodon (n=30; 23,8 %) og oksazepam (n=25; 19,8 %).

Tabell 4.2. De mest brukte legemidlene ved inntak basert på ATC-grupper.

ATC-grupper	Kjemisk terapeutisk gruppe	Antall pasienter (%)
B01A C	Hemmere av blodplateaggregasjon, ekskl. heparin	64 (50,8)
C07A B	Betablokkere, selektive	36 (28,6)
C03C A	Sulfonamider	34 (27,0)
C10A A	HMG-CoA-reduktasehemmere	32 (25,4)
N05C F	Benzodiazepinlignende midler	31 (24,6)
N02B E	Anilider	28 (22,2)
B01A A	Vitamin K-antagonister	25 (19,8)
C09C A, C09D A	Angiotensin II-antagonister	25 (19,8)
C08C A	Dihydropyridinderivater	25 (19,8)
N02A	Opioider	24 (19,0)
A02B C	Protonpumpehemmere	22 (17,5)
C09A A, C09B A	ACE-hemmere	22 (17,5)
N06A B	Selektive serotoninreopptakshemmere	18 (14,3)
C01A A	Digitalisglykosider	18 (14,3)
N05B A, N05C D	Benzodiazepinderivater	18 (14,3)

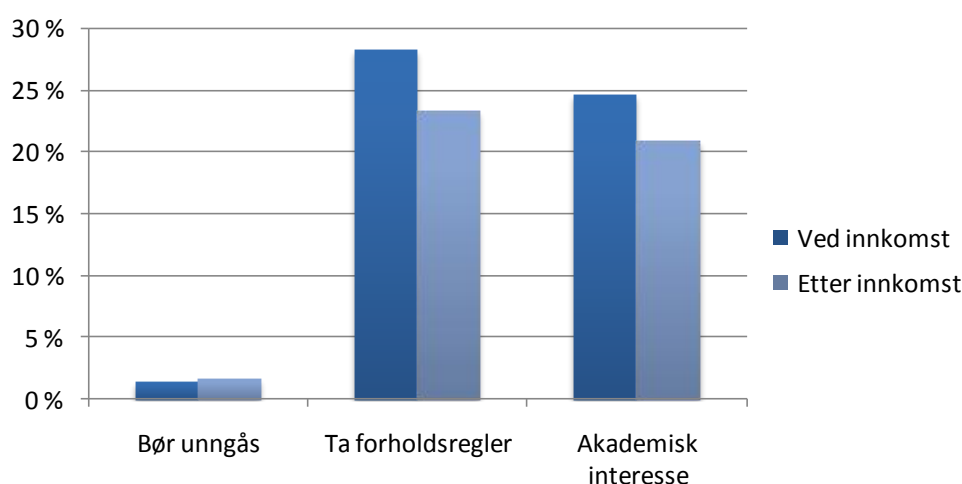
Det ble videre observert en tendens til at de eldste pasientene brukte færre legemidler enn de yngre (Figur 4.2). Tendensen var ganske tydelig, men den lineære korrelasjonsanalysen ga ikke et stigningstall som var signifikant forskjellig fra null ($p=0,0603$).



Figur 4.2. Sammenheng mellom antall faste legemidler og alder (stigningstall for lineær korrelasjonsanalyse ikke signifikant forskjellig fra null, $p=0,0603$).

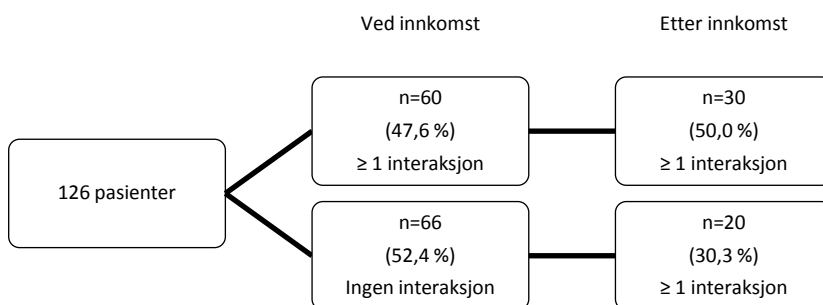
4.3 Forekomst av legemiddelinteraksjoner

Figur 4.3 viser fordeling av totalt antall interaksjoner etter alvorlighetsgrad. Totalt ble det påvist 450 legemiddelinteraksjoner hos 98 pasienter (77,8 %), hvorav 244 interaksjoner (54,2 %) ble påvist ved innkomst, og 206 interaksjoner (45,8 %) ble påvist etter innkomst. Av disse var totalt 245 interaksjoner (54,4 %) klassifisert som enten 'bør unngås' (n=13; 2,9 %) eller 'ta forholdsregler' (n=232; 51,5 %). Fordelingen av førstnevnte var 7 tilfeller (1,6 %) ved innkomst og 6 (1,3 %) tilfeller under opphold, mens tilsvarende tall for 'ta forholdsregler' var 127 (28,2 %) og 105 (23,3 %). Gjennomsnittelig antall interaksjoner av potensiell klinisk relevans per pasient var følgelig 1,9.



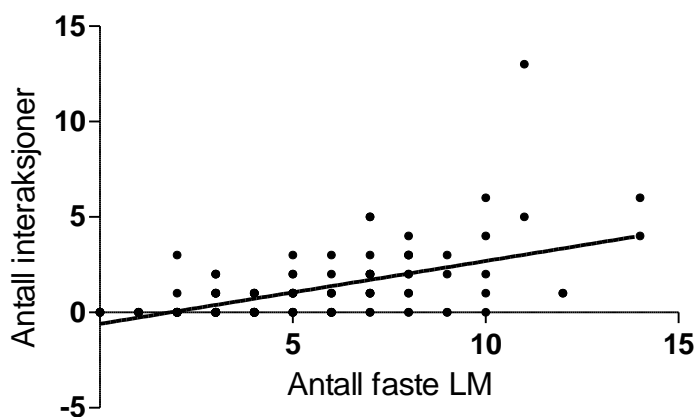
Figur 4.3: Forekomst av interaksjoner ved innkomst (n=244) og under sykehusoppholdet (n=206) etter alvorlighetsgrad i % av det totale antallet interaksjoner (n=450)

Figur 4.4 viser forekomst av legemiddelinteraksjoner av typen 'bør unngås' eller 'ta forholdsregler' (potensielt klinisk relevante interaksjoner) hos pasientene basert på deteksjon ved innkomst og under opphold. Nærmere halvparten av pasientene (n=60; 47,6 %) hadde en eller flere interaksjoner av denne typen ved innkomst, og av disse fikk halvparten (50,0 %) påført ytterligere interaksjon(er) etter innkomst. Av de som ikke hadde interaksjoner ved innkomst (n=66; 52,4 %), fikk en tredjepart (30,3 %) påført en eller flere interaksjoner etter innkomst. Nyoppståtte interaksjoner av potensiell klinisk relevans ble påvist hos 50 pasienter (39,7 %) totalt. Dersom interaksjoner ved innleggelse og opphold ses under ett, fikk 80 pasienter (63,5 %) påvist en eller flere interaksjoner av potensiell klinisk relevans, og hver av disse pasientene hadde 3,1 interaksjoner i snitt. Appendiks VI viser fullstendig oversikt over interaksjoner av typen "bør unngås" og "ta forholdsregler" som ble påvist i løpet av perioden.



Figur 4.4: Forekomst av ≥ 1 legemiddelinteraksjon av typen 'bør unngås' eller 'ta forholdsregler' blant pasientene ved innkomst og under sykehusoppholdet.

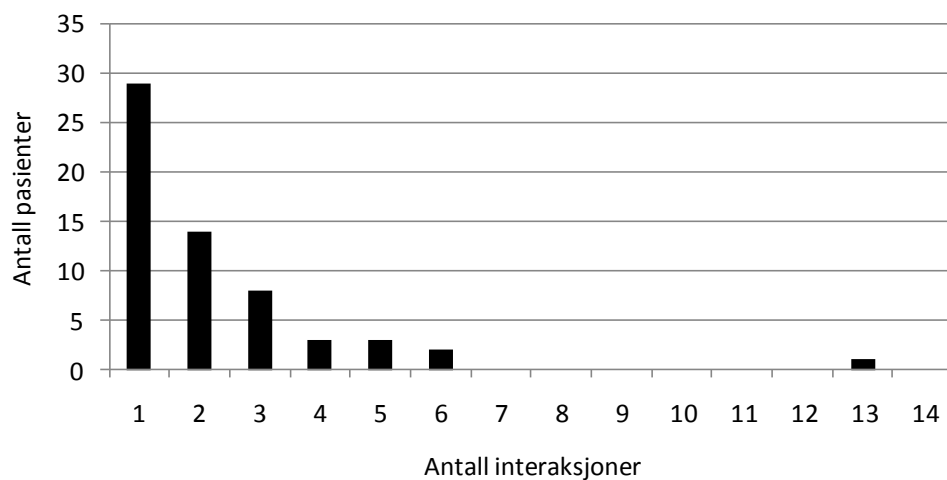
Figur 4.5 viser sammenheng mellom antall faste legemidler og antall legemiddelinteraksjoner hos pasientene ved innkomst. Pasienter med en eller flere potensielt klinisk relevante interaksjoner brukte signifikant flere legemidler enn pasientene som ikke hadde potensielt klinisk relevante interaksjoner (gjennomsnittelig 6,6 vs. 3,6 faste legemidler, $p < 0,0001$). I samsvar med dette, ble det påvist en signifikant korrelasjon mellom antall faste legemidler og antall legemiddelinteraksjoner ($p < 0,0001$).



Figur 4.5. Lineær korrelasjon mellom antall faste legemidler og antall legemiddelinteraksjoner ved innkomst (stigningstall for lineær korrelasjonsanalyse signifikant forskjellig fra null, $p < 0,0001$).

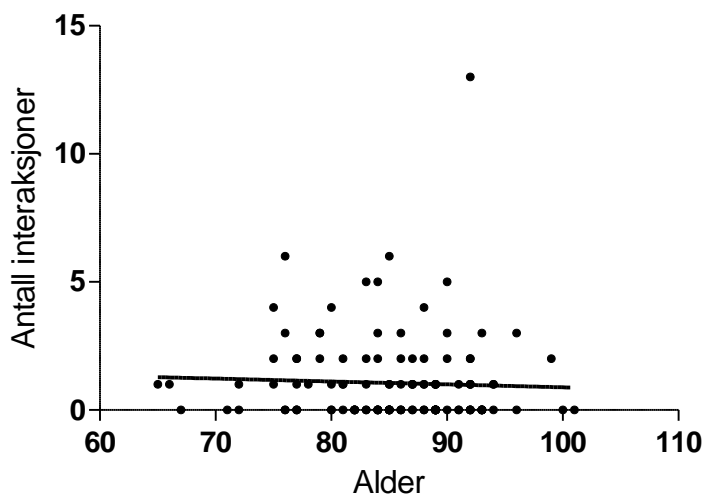
Figur 4.6 viser fordeling av antall potensielt klinisk relevante interaksjoner per pasient ved innkomst. Menn fikk i gjennomsnitt påvist flere interaksjoner klassifisert som enten 'bør unngås' eller 'ta forholdsregler' ($n=2,3$) enn kvinner ($n=1,8$), men forskjellen var ikke

signifikant ($p=0,15$).



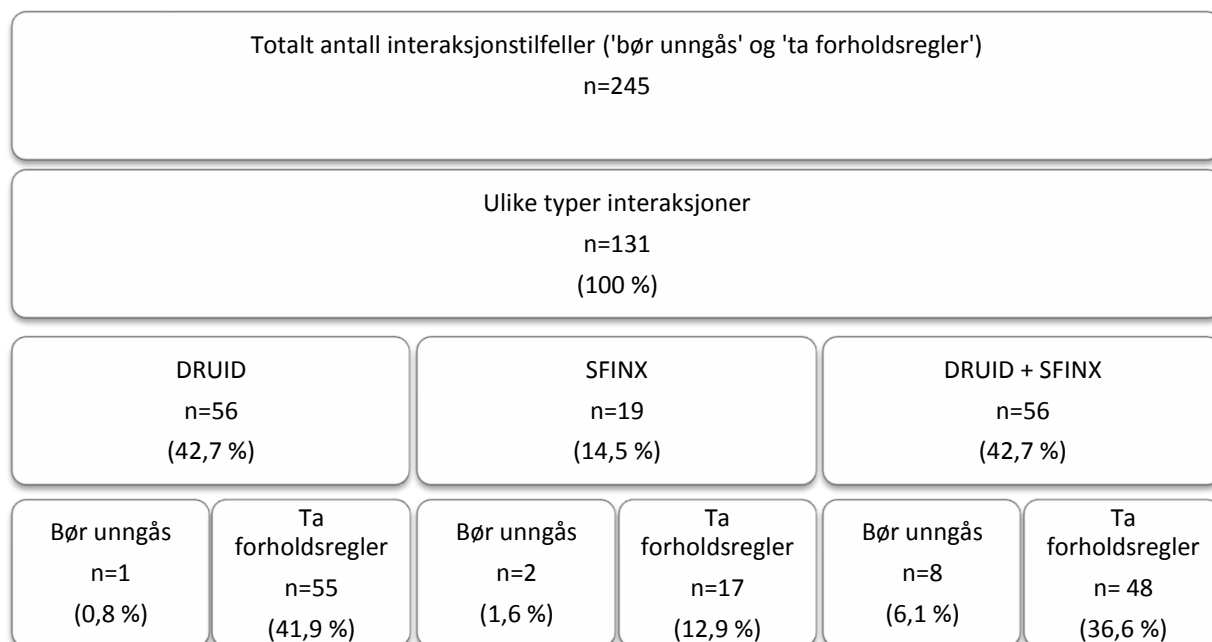
Figur 4.6: Antall legemiddelinteraksjoner av typen 'bør unngås' og 'ta forholdsregler' per pasient ved innkomst.

Figur 4.7 viser fordeling av interaksjoner av potensiell klinisk relevans etter alder på pasientene. Det var ingen signifikant sammenheng mellom alder og antall interaksjoner av potensiell klinisk relevans ($p=0,63$).



Figur 4.7. Sammenheng mellom antall interaksjoner og alder (stigningstall for lineær korrelasjonsanalyse ikke signifikant forskjellig fra null, $p=0,6280$).

De påviste interaksjonene av potensiell klinisk relevans var av 131 ulike typer. DRUID påviste 112 av interaksjonstypene (85,5 %), mens SFINX påviste 75 (57,3 %). En oversikt over hvor stor andel av de respektive interaksjonene som ble påvist i DRUID og SFINX er angitt i figur 4.8.



Figur 4.8: Klassifisering av interaksjoner i interaksjonsdatabasene SFINX og DRUID.

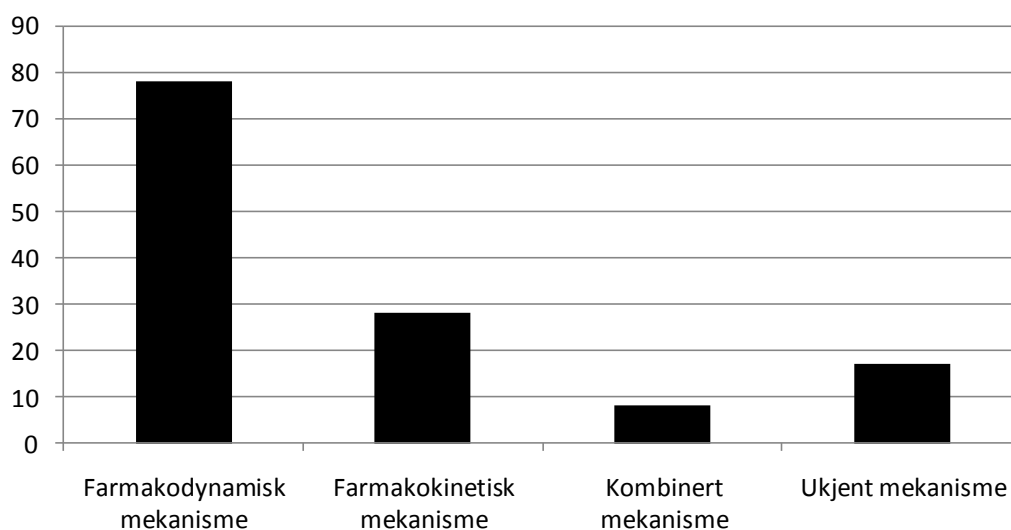
For 19 av interaksjonene (14,5 %) der interaksjonen ble påvist i både DRUID og SFINX var gradering av klinisk relevans ulik i de to databasene. DRUID rangerte 12 av interaksjonene som mer alvorlige enn SFINX, mens forholdet var motsatt for de resterende 7 tilfellene. I alt 7 ulike interaksjoner som ble påvist gjaldt for andre administrasjonsveier enn det som var tilfellet. Disse ble ekskludert fra analysene (Appendiks VII).

Figur 4.9 viser fordeling av interaksjoner etter interaksjonsmekanisme. Av de totalt 131 ulike interaksjonene, hadde 78 (59,5 %) en underliggende farmakodynamisk mekanisme, og 28 (21,4 %) en underliggende farmakokinetisk mekanisme. Begge mekanismer var involvert i åtte potensielle interaksjoner (6,1 %) og for 17 (13,0 %) var mekanismen ukjent.

Interaksjonsdatabasene påviste like mange farmakokinetiske interaksjoner, i DRUID ble det påvist 22 interaksjoner av denne typen, og det samme antallet ble påvist i SFINX. Hver av interaksjonsdatabasene påviste dermed ca 80 % av de farmakokinetiske interaksjonene.

DRUID påviste flere farmakodynamiske interaksjoner (n=67) enn SFINX (n=40). Totalt ble nærmere 90 % de farmakodynamiske interaksjonene påvist i DRUID, mens litt over 50 % ble påvist i SFINX. I alt 25 % av de farmakodynamiske interaksjonene som kun ble påvist i DRUID gjaldt additiv sedasjon av de aktuelle legemidlene.

Det ble observert en tendens til at flere interaksjoner av typen 'bør unngås' ble påvist i SFINX (9 av 10 tilfeller) enn i DRUID (3 av 10 tilfeller) (Se appendiks VI).

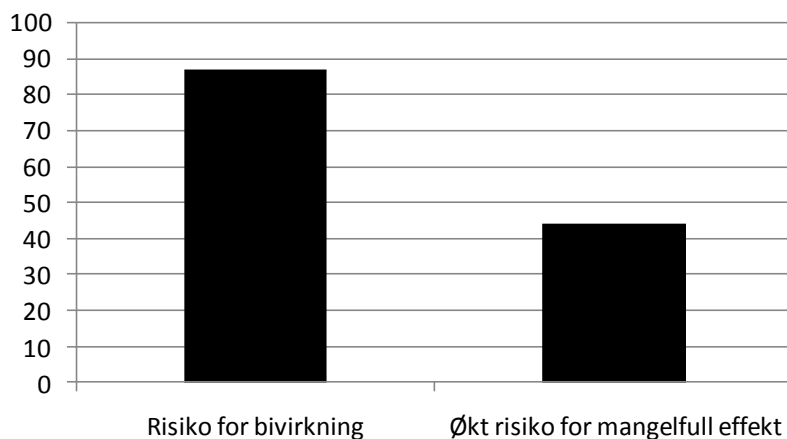


Figur 4.9: Fordeling av de 131 interaksjonene av graden 'bør unngås' og 'ta forholdsregler' etter interaksjonsmekanisme.

Figur 4.10 viser fordeling av interaksjoner etter mulig klinisk konsekvens. Økt bivirkningsrisiko av et eller begge legemidlene kunne forekomme som følge av 87 interaksjoner (66,4 %). De vanligste interaksjonene av denne typen var kombinasjonene opioider + benzodiazepiner/ derivater (n=14; 10,7 %) og antitrombotiske midler + SSRI (n=10; 7,6 %). For de resterende 44 interaksjonene (33,6 %) var økt risiko for mangelfull effekt mulig klinisk konsekvens, eksempelvis kombinasjoner av antihypertensiva + NSAIDs (n=12; 9,2 %), alendronat + kalsium (n=9; 6,9 %), eller interaksjoner som kunne resultere i økt metabolisme ved inhibisjon eller induksjon eller CYP-enzymmer (n=16; 12,2 %).

De mest frekvent involverte enkeltlegemidlene blant de påviste interaksjonene var warfarin, acetylsalisylsyre og digitoksin. Warfarin var involvert i 50 av de påviste interaksjonene av graden 'bør unngås' og 'ta forholdsregler', og det ble påvist 21 ulike interagerende kombinasjoner med warfarin. Tilsvarende var acetylsalisylsyre involvert i 18 av de påviste interaksjonstilfellene (9 ulike interagerende kombinasjoner) og digitoksin i 12 av tilfellene (3 ulike interagerende kombinasjoner).

Enkeltinteraksjonene som ble påvist flest ganger var ipratropiumbromid + salbutamol (n=10; 7,6 %), digitoksin + furosemid (n=9; 6,9 %) og kalsium + alendronat (n=9; 6,9 %)



Figur 4.10: Fordeling av de 131 interaksjonene av graden 'bør unngås' og 'ta forholdsregler' etter mulig klinisk konsekvens.

4.4 Innleggelse som følge av interaksjon

Den tverrfaglige prosjektgruppen kom frem til at legemiddelinteraksjon(er) kunne ha bidratt til eller forårsaket sykehusinnleggelsen hos 30 (23,8 %) av pasientene. Hos 9 (7,1 %) av disse var det flere enn en interaksjon som kunne ha mulig sammenheng med innleggelse.

Appendiks VIII viser fullstendig liste over interaksjoner som ble mistenkt å ha mulig sammenheng med innleggelsesårsak. Det ble i gjennomgangen ikke tatt hensyn til klassifisering av interaksjoner i databasene, dvs. at alle interaksjoner uavhengig av antatt alvorlighetsgrad ble tatt stilling til. Det ble i alt påvist 51 ulike interaksjoner som kunne kobles til innleggelsesårsak. Interaksjoner av typen 'akademisk interesse' ble assosiert med innleggelse i 16 tilfeller (31,4 %), mens interaksjoner av typen 'bør unngås' og 'ta forholdsregler' ble assosiert i hhv. 2 og 26 tilfeller (respektivt 3,9 og 51,0 %). I tillegg ble det i 7 tilfeller (13,7 %) vurdert av prosjektgruppen å være en mulig sammenheng mellom sykehusinnleggelser og farmakodynamiske (additive) interaksjoner, som ikke var inkludert i interaksjonsdatabasene.

4.5 Håndtering av påviste legemiddelinteraksjoner

Figur 4.11 viser håndtering av de 245 interaksjonene av typen 'bør unngås' og 'ta forholdsregler' som ble påvist ved innkomst og under sykehusoppholdet. Det ble totalt sett gjort endringer i medikamentregime for 38 interaksjonstilfeller (15,5 %) etter farmasøytisk intervensjon, og monitoreringstiltak ble gjennomført for 56 potensielt interagerende kombinasjoner (22,9 %). For 68 interaksjoner (27,8 %) ble det ikke gjort noen tiltak. I de resterende tilfellene var interaksjon allerede håndtert (n=47; 19,2 %), eller ble ansett å være under kontroll (n=36; 14,7 %).

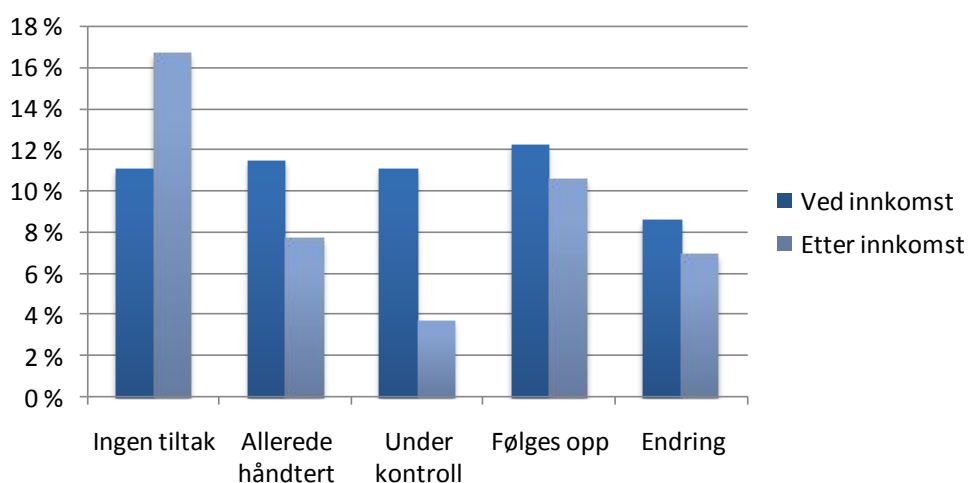


Fig. 4.11: Oversikt over håndteringsutfall for interaksjoner ved innkomst og under sykehusoppholdet vist i % av det totale antallet påviste interaksjoner av typen 'bør unngås' og 'ta forholdsregler' (n=245).

Figur 4.12 gir en nærmere beskrivelse av type endringer som ble gjort som følge av legemiddelinteraksjoner ved innkomst og under sykehusoppholdet. Seponering var det mest vanlige endringstiltaket (n=21; 8,6 %). De øvrige endringstiltakene var dosejustering (n=12; 4,9 %), bytte av legemiddel (n=3; 1,2 %) og nytt legemiddel (n=2; 0,8 %).

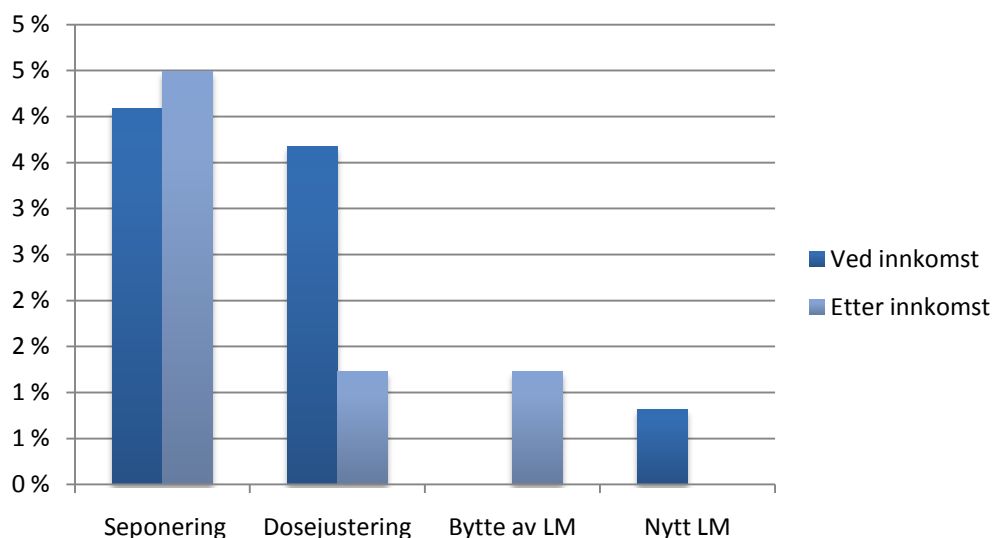


Fig. 4.12. Oversikt over type og antall endringer gjort som følge av farmasøytisk intervensjon, ved innkomst og etter innkomst, vist i % av det totale antallet interaksjoner av typen 'bør unngås' og 'ta forholdsregler' (n=245).

Det ble totalt sett gjort endringer knyttet til interaksjoner av typen 'bør unngås' i 5 av 13 tilfeller (38,5 %) grunnet farmasøytisk intervensjon, og i 6 av tilfellene (46,2 %) var interaksjon allerede håndtert av lege. Som eksempel kan det nevnes at lege allerede hadde håndtert majoriteten av de potensielle interaksjonene som kunne gi økt blødningsrisiko (80 %).

For interaksjoner av typen 'ta forholdsregler', påvist ved innkomst eller under sykehusoppholdet, ble det i 33 av 245 tilfeller (13,5 %) gjort endringer i legemiddelregime grunnet farmasøytisk intervensjon. I alt 33 interaksjonstilfeller (13,5 %) av denne typen var allerede håndtert av lege.

Uavhengig av deteksjon ved innkomst eller opphold, ble endringer utført signifikant oftere ved interaksjoner av typen 'bør unngås' enn 'ta forholdsregler' som følge av farmasøytisk intervensjon (OR=5,0; 95 % KI=1,4-17,2; p=0,017). Det ble i tillegg gjort signifikant flere endringer ved farmakokinetiske enn farmakodynamiske interaksjoner som følge av farmasøytisk intervensjon (OR=3,5; 95 % KI=1,6-7,7; P-verdi=0,0023).

4.5.1 Håndtering av utvalgte interaksjoner

Under følger en oversikt over interaksjonstilfeller av graden 'bør unngås' og 'ta forholdsregler' som det ble påvist flere enn 10 tilfeller av, og håndtering av disse.

Økt blødningsrisiko

Det ble påvist 60 potensielt klinisk relevante interaksjoner (24,5 %) som kunne medføre økt blødningsrisiko, fordelt på 30 ulike interaksjonstyper. Kombinasjon av warfarin og legemidler som ga økt blødningsrisiko ble observert hos 23 pasienter (18,3 %). I alt 15 av de 48 påviste interaksjonstilfellene med warfarin (31,3 %) oppstod grunnet introduksjon av nye legemidler under oppholdet (SSRI, acetylsalisylsyre, paracetamol, tramadol, kodein, antibiotika).

I 10 av tilfellene som innebar økt blødningsrisiko (16,7 %) ble det gjort endringer i legemiddelregime som følge av farmasøytisk intervensjon, og i 9 av tilfellene (15,0 %) var endringer allerede gjort av lege. I 20 av interaksjonstilfellene med økt blødningsrisiko (33,3 %) ble det gjennomført klinisk monitorering som følge av interaksjon.

Additiv sedasjon

Den vanligste farmakodynamiske interaksjonen var opioider + benzodiazepiner/derivater, som innebærer økt risiko for sedasjon og CNS-depresjon [80]. Det ble påvist i alt 33 slike interaksjoner (13,5 %), og majoriteten av disse (n=24; 72,7 %) ble introdusert under innleggelse. Det ble generelt gjort få endringer knyttet til denne typen interaksjon. Det ble i tre tilfeller gjort endringer som følge av farmasøytisk intervensjon, henholdsvis bytte av legemiddel eller seponering. Totalt sett hadde ansvarlig lege allerede gjort endringer i fire interaksjonstilfeller ved innkomst eller under oppholdet.

Digitoksin intoksikasjon

Det ble påvist i alt 19 interaksjoner (7,8 %) der klinisk konsekvens kunne være digitoksin intoksikasjon, som følge av digitoksin i kombinasjon med diuretika eller verapamil. Endring ble gjort i to tilfeller som følge av farmasøytisk intervensjon, henholdsvis seponering og dosejustering.

Redusert antihypertensiv effekt

Det ble påvist 14 interaksjonstilfeller (5,7 %) der potensiell klinisk konsekvens var redusert effekt av antihypertensiva ved bruk av NSAIDs. I alt 13 av disse interaksjonstilfellene (92,9 %) ble håndtert i perioden, som følge av farmasøytisk intervensjon (n=3; 21,4 %) eller leges intervensjon (n=10; 71,4 %).

Enzymhemming og enzyminduksjon

I alt 13 potensielle interaksjonstilfeller (5,3 %) skyldtes inhibisjon eller induksjon av CYP-enzymmer. Eksempel på førstnevnte var haloperidol og tramadol/kodein, og de resterende interaksjonstilfellene involverte karbamazepin/fenytoin og diazepam/oksykodon/zopiklone/paracetamol/atorvastatin. Det ble i syv av tilfellene (53,8 %) gjort endringer som følge av farmasøytisk intervensjon (seponering, bytte av legemiddel og dosereduksjon).

Akutt trangvinkelglaukom

Interaksjoner som kunne gi økt risiko for akutt trangvinkelglaukom ble påvist 11 ganger, og utgjorde (4,5 %) av de påviste interaksjonene av potensiell klinisk relevans. Interaksjonen var imidlertid aldri relevant i denne studien, siden aktuelle situasjonsforhold ikke var tilstede.

Kompleksdannelse

Det ble påvist i alt 11 potensielle interaksjonstilfeller (4,5 %) som kunne resultere i kompleksdannelse mellom legemidler og flerverdige metallioner. De involverte legemidlene var alendronat og antibiotika, samt kompleksbinderne kalsium og magnesium. Det ble i åtte av tilfellene (72,7 %) gjort endringer i doseringsintervall eller gjort pause i dosering av kompleksbindere etter farmasøytisk intervensjon.

4.6 Korttidsmortalitet

Tabell 4.3. gir en oversikt over karakteristika ved pasienter som hhv. var døde eller fortsatt i live 24 dager etter avsluttet inklusjon. Ved dette tidspunktet var 21 pasienter (16,7 %) døde. Av disse var det 10 kvinner (47,6 %) og 11 menn (52,4 %), med gjennomsnittlig alder 85,1 år. Gjennomsnittelig varighet av sykehusoppholdet var noe lengre for de som døde (12,8 dager) sammenliknet med de gjenlevende (11,0 dager), men forskjellen var ikke signifikant ($p=0,15$) i forhold til snittet for de gjenlevende pasientene. I alt 4 dødsfall (19,0 %) skjedde under innleggelse på akuttgeriatriisk avdeling.

De som døde innen 24 dager hadde signifikant flere diagnoser enn de gjenlevende (gjennomsnitt 4,5 versus 3,5; $p=0,012$). De vanligste diagnosene blant pasientene som døde innen 24 dager var kreft ($n=7$; 33,3 %), atrieflimmer ($n=7$; 33,3 %), KOLS ($n=5$; 23,8 %), nyresvikt ($n=6$; 28,6 %) og hjertesvikt ($n=5$; 23,8 %). Til sammenlikning var forekomst av disse diagnosene noe mindre frekvent hos de gjenlevende: Kreft ($n=24$; 23,1 %), atrieflimmer ($n=32$; 30,8 %), KOLS ($n=9$; 8,7 %), nyresvikt ($n=10$; 9,6 %) og hjertesvikt ($n=15$; 14,4 %).

Tabell 4.3: Oversikt over karakteristika ved pasienter som hhv. var døde eller fortsatt i live 24 dager etter avsluttet inklusjon.

	Gruppe 1: Gjenlevende pasienter, antall=104	Gruppe 2: Døde pasienter, antall=21	Forskjell mellom gruppene: p-verdier**	Odds- ratio (95 % KI)
Andel menn	41 /104	11 /21	0,33	0,58 (0,22-1,4)
Alder*	85,5 (84,1-86,8)	85,1 (82,8-87,4)	0,56	-
Faste legemidler ved inntak*	5,2 (4,6-5,8)	7,0 (5,3-8,6)	0,07	-
Interaksjoner † ved inntak *	1,0 (0,7-1,3)	1,3 (0,5-2,2)	0,74	-
Interaksjoner † under opphold *	0,9 (0,6-1,1)	1,2 (0,5-1,9)	0,53	-
Varighet av opphold*	11,0 (9,6-12,3)	12,8 (10-15,6)	0,16	-
Antall diagnoser*	3,5 (3,2-3,7)	4,5 (4,2-4,8)	0,012	-

* Gjennomsnitt, 95 % KI. ** Signifikant når $p < 0,05$.

† 'bør unngås' eller 'ta forholdsregler'

4.7 Reinnleggelser

I Tabell 4.4 presenteres en oversikt over karakteristika knyttet til pasienter som ble innlagt og inkludert i studien to ganger. I totalt 6 tilfeller ble tidligere innlagte pasienter igjen inkludert i studien. Gjennomsnittsalderen til disse pasientene var 86 år. Aldersspredningen var 75-92 år, og halvparten var kvinner og halvparten menn.

Tabell 4.4. Karakteristika knyttet til pasienter som ble inkludert i studien to ganger (n=6).

	Første innleggelse	Andre innleggelse
Antall faste legemidler	7,4	7,4
Antall interaksjoner totalt	28	18
Interaksjoner av typen 'bør unngås'/'ta forholdsregler'	17	8

De kliniske årsakene til re-innleggelsene var synkope, infeksjon, smerter, dårlig mat/væskeinntak, dyspné/ødem, forvirring og høy INR. Hos fire av pasientene var innleggelsesårsak delvis den samme ved begge innleggelsene; synkope, forvirring, dårlig mat/væske inntak og smerter. To av pasientene ble ved en av anledningene innlagt med høy INR og blødninger. Hos den ene pasienten skyldes reinnleggelse at det ikke var gjort endringer i multidose selv om acetylsalisylsyre var blitt seponert ved forrige innleggelse.

5 Diskusjon

Interaksjoner av graden 'bør unngås' (5 %) og 'ta forholdsregler' (95 %) ble påvist hos om lag halvparten av pasientene i forbindelse med innleggelse på den akuttgeriatriske sengeposten der studien ble gjennomført. Disse interaksjonene utgjorde drøyt halvparten av det totale antallet påviste interaksjoner ved innkomst (de resterende klassifisert som 'akademisk interesse'). Resultatene illustrerer at akuttgeriatriske pasienter representerer en populasjon som er eksponert for en betydelig grad av legemiddelinteraksjoner.

Dette er så vidt kjent den første studien som har undersøkt forekomst av interaksjoner blant akuttgeriatriske pasienter. Tidligere studier som har undersøkt forekomst av interaksjoner hos eldre pasienter har blitt gjennomført på sykehus, sykehjem og i allmennpraksis. Disse har rapportert i størrelsesorden 1,3-3 interaksjoner per pasient i gjennomsnitt [18, 54, 59, 67], noe som er rimelig i tråd med denne studien der det ble observert et gjennomsnitt på 1,9 interaksjoner per pasient ved innleggelse. Når det gjelder alvorlighetsgrad, samsvarer også funn i denne studien relativt bra med tidligere studier med eldre personer. Andelen interaksjoner gradert som 'bør unngås' var i denne studien 2,9 % sammenliknet med 4-12 % som har blitt rapportert i sykehus, sykehjem og allmennpraksis [17, 29, 69].

Flere av de mest brukte legemidlene var ofte involvert i interaksjoner. Acetylsalisylsyre ble brukt av nesten halvparten av pasientene, og warfarin, furosemid og digitoksin ble hver brukt av ca 20 % av pasientene. I en tidligere norsk studie av Blix et al. (2008) var også disse faste legemidlene involvert i flest interaksjoner, hos pasienter på indremedisinske avdelinger (geriatri-, hjerte- og lunge-avdeling) [82].

Om lag 25 % av de påviste interaksjonene blant de akuttgeriatriske pasientene innebar økt risiko for blødninger. Liknende forekomst (27 %) er vist i en tidligere studie med 400 pasienter [59]. Hos ca. 20 % av pasientene ble det påvist interaksjoner med økt blødningsrisiko i kombinasjon med warfarin, og så mye som en tredjedel av disse interaksjonene ble påført under sykehusoppholdet. Warfarin er en vitamin K antagonist, som ved hemmet syntese av faktor II, VII, IX og X i leveren nedsetter blodets evne til å koagulere [83]. De påviste interaksjonene med warfarin i denne studien involverte acetylsalisylsyre, NSAIDs, SSRI, tramadol, paracetamol, samt antibiotika. Disse legemidlene kan gi økt blødningstendens ved hemmet blodplateaggregering, enten i form av nedsatt produksjon av

prostaglandiner (acetylsalisylsyre og NSAIDs) eller redusert serotoninaktivitet i blodplater (SSRI og tramadol), samt gi økt INR (paracetamol, antibiotika, enkelte SSRI, tramadol). For de førstnevnte (blodplatehemmerne) er det viktig å være klar over at interaksjonene ikke vil fanges opp ved målinger av INR.

Det ble observert signifikant korrelasjon mellom antall forskrevde legemidler og antall legemiddelinteraksjoner hos pasientene ved innkomst. Dette viser at risiko for potensielle interaksjoner øker for hvert nye legemiddel som legges til medikamentregimet, noe flere tidligere studier også har konkludert med [22, 56, 59]. Å redusere antall legemidler til eldre, både for å begrense risiko for bivirkninger og interaksjoner er derfor generelt sett fornuftig [30].

Ved innkomst hadde nærmere 50 % av pasientene en eller flere interaksjoner av typen 'bør unngås' eller 'ta forholdsregler'. Dersom også påviste interaksjoner under oppholdet tas med i betraktning, ble i overkant av 60 % av pasientpopulasjonen eksponert for en eller flere interaksjoner. Disse resultatene samsvarer med tidligere internasjonale studier på eldre pasienter i sykehus, som har vist en interaksjonsprevalens på 30-70% ved innkomst [56, 59, 60]. Disse studiene har også vist økt prevalens av interaksjoner under oppholdet [60], eller ved utskrivelse [56, 59]. Det at ca. halvparten av de påviste interaksjonene oppsto under sykehusoppholdet er også i tråd med tidligere studier [29, 60]. Det ble i denne studien ikke undersøkt interaksjonsprevalens ved utskrivelse, men basert på at en god del legemiddellendringer ble gjort under oppholdet, er det sannsynlig at interaksjonsprevalensen ved utskrivelse var lavere sammenliknet med ved innkomst og under opphold.

Det er ikke funnet andre studier som i kombinasjon har benyttet interaksjonsdatabasene SFINX og DRUID til identifikasjon av legemiddelinteraksjoner. Bruk av flere interaksjonsdatabaser ga et større vurderingsgrunnlag og bidro til at det ble påvist flere interaksjoner. Ingen av interaksjonsdatabasene påviste 100 % av interaksjonene. DRUID påviste flere interaksjoner enn SFINX, hhv. om lag 80 % og 60 % av det totale interaksjonsgrunnlaget i studien.

Det at DRUID rapporterte flere interaksjoner enn SFINX, skyldtes primært flere farmakodynamiske interaksjoner i DRUID. Farmakodynamiske interaksjoner som innebærer økt sedasjon/CNS depresjon (25 %) ble kun påvist i DRUID. Dette er interaksjoner som er

enkle å forutsi på bakgrunn av legemidlenes effekter, og som kanskje av den grunn ikke er tatt med i SFINX [75].

I tråd med dette ble det påvist flere interaksjoner av graden 'bør unngås' i SFINX (90 %) enn i DRUID (30 %). Sammen viser dette at ulike interaksjonsdatabaser varierer både når det gjelder inklusjon og gradering av interaksjoner. Av den grunn kan det i den kliniske hverdagen være smart å bruke mer enn en database som grunnlag for identifikasjon og håndtering av interaksjoner.

Ulike interaksjonsdatabaser har forskjellige fordeler og ulemper. Når det gjelder databasene som ble anvendt i denne studien, er søkeprosessen i DRUID definitivt enklere enn i SFINX. På den annen side gir interaksjonspåvisning i SFINX mer informasjon om mekanisme og håndtering. En annen potensiell fordel med SFINX er at referanser er oppgitt, noe som gir mulighet for videre lesning om de aktuelle interaksjonene. Totalt sett er det vel riktig å vurdere SFINX som et mer fullstendig og brukervennlig interaksjonsverktøy enn DRUID. Det er derfor uheldig at SFINX, rett etter avslutning av inklusjon i denne studien (mars 2011), ble sperret for norske IP-adresser. Grunnen er visstnok en manglende avtale mellom norske og svensk-finske myndigheter om bruk av databasen.

Internasjonale studier har vist at interaksjoner kan være ansvarlig for nærmere 5 % av sykehusinnleggelsene hos eldre [57]. I denne studien ble det påvist en mulig sammenheng mellom interaksjoner og innleggelse hos drøyt 20 % av pasientene. Grunnen til en høyere estimering i denne studien skyldes trolig mindre strenge kriterier for klassifisering av sammenheng mellom interaksjon og innleggelse sammenliknet med tidligere studier, som ofte har benyttet de såkalte 'Naranjo'-kriteriene for at en sammenheng skal kunne vurderes som sannsynlig. 'Naranjo'-kriteriene har et skåringssystem, som ofte vil kreve at det observeres en klinisk forbedring etter seponering av et av de interagerende legemidlene, for at en sammenheng skal vurderes som sannsynlig (eng. 'probable') basert på totalskåre [84]. I denne studien ble det bare gjort en simpel, kvalitativ vurdering av sammenheng mellom interaksjon og innleggelse (klassifiseringsalternativer: 'mulig' eller 'usannsynlig' sammenheng). Denne vurderingen var i seg selv utfordrende, ettersom det lå komplekse og til del uspesifikke årsaksforhold til grunn for innleggelsene.

Blant interaksjonstilfellene der en sammenheng med innleggelse ble vurdert som 'mulig', var om lag 30 % klassifisert som 'akademisk interesse' i en eller begge interaksjonsdatabaser.

Dette funnet kan tyde på at interaksjoner som ikke er så relevante hos yngre, blir relevante hos eldre ved akutt sykdom og skrøpeligheit. Det er derfor viktig at status for alvorlighet i interaksjonsdatabaser ikke ses på som en 'fasit' og at det gjøres individuelle vurderinger av situasjonsforhold og risikofaktorer når interaksjoner skal håndteres praktisk. Denne typen individuelle vurderinger krever solid farmakologisk og farmakoterapeutisk kompetanse.

Generelt for alle de påviste interaksjonene, var at det ble gjort signifikant flere endringer ved farmakokinetiske enn farmakodynamiske interaksjoner etter farmasøytisk intervensjon. Ingen uhensiktsmessige farmakokinetiske interaksjoner er angitt i kriterier som The Norwegian General Practice (NorGeP) eller Screening Tool of Older People's potentially inappropriate Prescriptions (STOPP) [79, 85]. Det kan indikere at leger er generelt mindre oppmerksomme på farmakokinetiske interaksjoner og dermed gjorde relativt sett flere endringer i forbindelse med påvisning av denne typen interaksjoner etter farmasøytisk intervensjon.

Om lag hvert femte interaksjonstilfelle som ble påvist ved innkomst var allerede håndtert av lege før farmasøytisk intervensjon. Disse interaksjonene var ofte av farmakodynamisk karakter og i stor grad eksempler som omfattes av kriterier for uhensiktsmessige legemidler og kombinasjoner hos eldre i NorGeP (for allmennpraksis) og STOPP (for sykehus). Eksempler på legemidler der det i mange tilfeller allerede var gjort legemiddelendringer som medførte bortfall av interaksjon, var digitoksin, furosemid, dipyridamol og NSAIDs. I STOPP-kriteriene anbefales det å unngå langtidsbehandling med digitoksin ved s-digitoksin utenfor anbefalt nivå, mens furosemid anses som et uhensiktsmessig legemiddel når det ikke finnes kliniske tegn til hjertesvikt, og dipyridamol betraktes som et uhensiktsmessig legemiddel i monoterapi grunnet mangel på evidens når det gjelder kardiovaskulær sekundærforebygging [85]. NSAIDs frarådes generelt ved moderat/alvorlig hypertensjon, hjertesvikt og nyresvikt, og regnes ikke som ideelt ved langtidsbruk til eldre [85].

Ved om lag 25-35 % av interaksjonstilfellene som legene ble presentert for, ble det valgt å ikke gjøre noen tiltak i det hele tatt. Det kunne være flere årsaker til at det ble valgt å ikke håndtere en interaksjon. Spesielle situasjonsforhold kan blant annet medføre at interaksjonene vurderes som lite problematisk rent klinisk, eksempelvis kan lav doseintensitet og andre allerede implementerte forholdsregler (monitorering etc.) innebære at risiko for uønskede effekter er begrenset. Andre tilfeller der interaksjon ikke ble håndtert kan ha skyldtes at additive effekter var tilsiktede eller uunngåelige. Mange av interaksjonene som ble innført under oppholdet var kombinasjoner av opioider/benzodiazepinlignende midler, der det

generelt ble gjort lite endringer. Det samme gjelder for antihypertensiva, der midler med ulik virkningsmekanisme kombineres for å oppnå tilstrekkelig respons. Selv om det i mange tilfeller kan være fornuftig å kombinere legemidler med additive interaksjoner for å oppnå ønsket terapeutisk effekt, er det et poeng at enkelte pasienter kan utvikle plagsomme symptomer av slike kombinasjoner – ikke minst blant eldre personer. Det er derfor viktig at også denne typen interaksjoner fanges opp hos eldre og vurderes systematisk med tanke på nytte, risiko og livskvalitet.

Dette prosjektet viser at farmasøytisk kompetanse integrert i tverrfaglige team med leger og sykepleiere kan bidra til å fange opp og håndtere legemiddelinteraksjoner hos eldre. En internasjonal studie har vist at legemiddelgjennomgang av klinisk farmasøyt kan bidra til å redusere andelen klinisk relevante interaksjoner signifikant med om lag 60-70 %, og dermed oppnå kortere liggetid blant pasientene [86]. Denne positive effekten av å ha farmasøyter integrert i tverrfaglige team er i tråd med norske studier [67, 68, 87, 88]. Et sentralt poeng er at det kreves farmakologisk og farmakoterapeutisk spisskompetanse for å kunne bruke interaksjonsverktøy kritisk, samt gjøre gode situasjonsvurderinger med tanke på interaksjonsrisiko hos den enkelte pasient, for å oppnå god kvalitet på interaksjonshåndteringen. Kliniske farmasøyter besitter denne kompetansen og bør i større grad brukes tverrfaglig i håndtering av interaksjoner og andre legemiddelrelaterte problemer for å bedre behandlingseffekter og redusere bivirkningsproblematikk. Dette gjelder både på sykehus, i allmennpraksis og i kommunehelsetjenesten, og er i tråd med offentlige anbefalinger [9].

Av de 126 pasientene som ble inkludert, var ca. hver femte person død en måned etter avsluttet inklusjon. Det er ukjent hva pasientene døde av, men de som døde brukte i gjennomsnitt flere legemidler, hadde flere interaksjoner, noe lenger liggetid og signifikant flere diagnoser enn de gjenlevende. Dette illustrerer at populasjonen i denne studien representerer en pasientgruppe med høy og kompleks sykелighet, og dermed høy mortalitetsrisiko. Gjennomsnittsalderen til pasientene som ble innlagt ved akuttgeriatrisk sengepost (85 år) speiler den forverringen av helsen som ofte inntreffer etter 80-85 års alder [7]. På samme måte gjenspeiler også diagnosene som flest av pasientene led av, hypertensjon og kognitiv svikt, det som er vanlig for denne aldersgruppen på landsbasis [7]. En gjennomsnittelig norsk 75 åring har 3,5 diagnoser [11], noe som samsvarer med denne studien der det ble observert i gjennomsnitt 3,7 diagnoser per pasient. På bakgrunn av pasientenes

gjennomsnittsalder i studien (85 år), og det at diagnoser ikke ble registrert systematisk etter ICD-systemet, kan det mistenkes at antall diagnoser ble underestimert i studien.

I denne studien ble det observert en tendens til at de eldste pasientene brukte mindre legemidler enn de yngste. En studie utført på flere norske alders- og sykehjem har vist en liknende trend [27]. Det at det ble sett noe lavere gjennomsnittelig antall legemidler hos de eldste kan skyldes at enkelte typer forebyggende behandling ofte avsluttes hos de aller eldste, etter avveining av forventet levetid, tid til effekt, risiko for komplikasjoner ved å ikke behandle, samt pasientens ønsker [11].

På landsbasis er den gjennomsnittelige levealderen for menn fire år lavere enn for kvinner [89], og oversikter fra statistisk sentralbyrå viser at det per 01.01.11 var nesten dobbelt så mange kvinner som menn blant befolkningen over åtti år [90]. Menn over 80 år er også sykere enn kvinner i samme aldersgruppe, og en oversikt publisert av folkehelseinstituttet viser at det blant pasienter over 80 år var flest menn som fikk legemidler på blå resept i 2006 [91]. Disse tendensene ble også observert i studien, da det blant annet var høyere dødelighet blant mennene (21 %) enn kvinnene (14 %). I tillegg ble det inkludert færre menn enn kvinner til studien, og de brukte flere faste legemidler og hadde lavere gjennomsnittsalder enn kvinnene.

Når det gjelder studiens begrensninger og svakheter, var det for det første ikke mulig å si med sikkerhet om legemidlene pasienten stod på ved innkomst var de legemidlene pasienten faktisk brukte. Dette er et generelt problem ved innleggelse på sykehus som har blitt belyst i flere tidligere studier. Blant annet ble det i et prosjekt ved geriatrisk avdeling på St. Olavs Hospital i Trondheim vist at det var avvik mellom informasjon i innkomstjournal, informasjon fra fastlege, eller informasjon fra hjemmesykepleie/ sykehjem i om lag 80 % av tilfellene [92], og i en studie av Efstad et al. ble det rapportert om tilsvarende avvik hos ca. halvparten av pasientene [67]. Avvik innebærer oftest mangelfull legemiddelliste ved innleggelse på sykehus, som i denne studien kan ha medført en mulig underestimering av interaksjonsprevalens.

Når det ble gjort søk i interaksjonsdatabasene, ble alle pasientens legemidler lagt inn uavhengig av om det var faste legemidler eller behovslegemidler. Av den grunn var ikke alltid potensielle interagerende legemidler inntatt samtidig, men siden begge var oppført i kurven til pasienten var det en risiko for at dette kunne skje. Slike interaksjoner ble registrert og tatt opp

med legene på lik linje med interaksjoner som kunne oppstå mellom faste legemidler. Dette innebærer at interaksjonsprevalens kan ha blitt overestimert i studien.

Det hadde vært interessant å ha en kontrollgruppe i studien for å få et bilde på i hvilken grad interaksjoner ville blitt fanget opp og håndtering uten farmasøytisk kompetanse tilgjengelig. Det er imidlertid grunn til å anta at den relativt store andelen av endringer som ble gjort i denne studien er et signal om at de påviste interaksjoner ikke ville ha blitt fanget opp uten en farmasøytisk støttefunksjon. Siden det ikke eksisterte noen rutiner for interaksjonshåndtering på avdelingen fra før, er det lite sannsynlig at det ville ha fremkommet liknende resultater når det gjaldt påviste interaksjoner i den andre gruppen.

Det ble i dette prosjektet ikke gjort noen oppfølging for å se om pasientene hadde noen fordeler av de endringene som ble gjort som følge av de farmasøytiske intervensjonene. På et empirisk grunnlag er det imidlertid rimelig å anta at endringene medførte fordeler for pasientene, i alle fall for en del av pasientene. I en studie av Tulner et al. ble det rapportert om at nærmere 30 % av pasientene med potensielle interaksjoner viste forbedringer (for eksempel forbedret nyrefunksjon) etter at endringer var gjort i legemiddelregime som følge av støttesystemer for å oppdage og håndtere interaksjoner [18].

Det at studien ble gjennomført over fem måneder, og ikke et helt år, kan ført til bias i studien grunnet mulige sesongvariasjoner, eksempelvis når det gjelder hete- og kulderelaterte sykdommer [93]. Det var et tverrsnitt av den akuttgeriatriske populasjonen i Norge som ble studert, og det er ikke mulig å vite med sikkerhet at utvalget som ble studert var representativt for populasjonen.

6 Konklusjon

Det ble observert høy forekomst av legemiddelinteraksjoner hos de akuttgeriatriske pasientene. Om lag 50 % av pasientene hadde klinisk relevante interaksjoner ved innkomst, og nærmere 40 % av pasientene fikk påført nye interaksjoner under sykehusoppholdet. Hos om lag en fjerdedel av pasientene ble det vurdert å være en 'mulig' sammenheng mellom interaksjon(er) og innleggelse. Mange av disse interaksjonene (30 %) var klassifisert som 'akademisk interesse' i en eller begge av de anvendte interaksjonsdatabasene (Druid og Sfinx). Dette kan tyde på at interaksjoner som ikke er så relevante hos yngre, blir relevante hos eldre og mer skrøpelige pasienter.

Studien viste videre at farmasøytisk intervensjon bidro til endringer i om lag 15 % av de påviste interaksjonstilfellene av graden 'bør unngås' eller 'ta forholdsregler', samt klinisk oppfølging av problemstillingene i om lag 20 % av tilfellene. Denne oppgaven illustrerer derfor at farmasøyter kan spille en viktig rolle i tverrfaglige team for å begrense bivirkninger eller mangelfull effekt som følge av legemiddelinteraksjoner hos geriatriske pasienter.

Litteraturliste

1. WHO. *Health of the elderly*. 1995 [cited 2011 03.04]; Available from: <http://www.who.int/>.
2. Rowland, M. and T.N. Tozer, eds. *Clinical pharmacokinetics and pharmacodynamics* 4ed. 2011, Lippincott Williams & Wilkins, a Wolters Kluwer business.
3. Ranhoff, A.H., *Legemidler til eldre – til nytte og skade*. Norsk Farmaceutisk Tidsskrift, 2010(1): p. 18–19.
4. Helsetilsynet. *Gamle i sykehus. Innlagte 75 år og over i medisinsk avdeling*. 1998 [cited 2011 10.04]; Available from: <http://www.helsedirektoratet.no/>.
5. SSB. *Eldre i Norge*. 1999; Available from: http://www.ssb.no/emner/00/02/sa_seniorer/sa32/sa32.pdf.
6. SSB. *Folkemengd, etter alder og fylke. 1. januar 2011. Prosent 2011* [cited 2011 15.04]; Available from: <http://www.ssb.no/folkemengde/arkiv/tab-2011-02-24-02.html>.
7. Folkehelseinstituttet. *Mange flere friske eldre*. [cited 2011 03.04]; Available from: <http://www.fhi.no>.
8. Folkehelseinstituttet. *Helsetilstanden i Noreg: Levealder*. [cited 2010 03.04]; Available from: <http://www.fhi.no>.
9. Helsedirektoratet. *Riktig legemiddelbruk til eldre pasienter/beboere på sykehjem og i hjemmesykepleien. Forslag til tiltak*. 2011 [cited 2011 26.04.11]; Available from: www.helsedirektoratet.no.
10. Legeforeningen. *Statusrapport om situasjonen i helsetjenesten: Når du blir gammel - og ingen vil ha deg...* 2001 [cited 2011 04.05.11]; Available from: <http://www.legeforeningen.no/id/5178.0>.
11. Kristjansson, S.R. and T.B. Wyller, *Avslutning av forebyggende legemiddelbruk hos eldre*. Tidsskr Nor Lægeforen, 2010. **130**(17): p. 1726-1728.
12. SSB. *Døgnopphold og liggedager, etter kjønn og alder. Statistisk Sentralbyrå 2007-2009*. 2010 [cited 2001 10.04]; Available from: <http://www.ssb.no/pasient/>.
13. Regjeringen. *Sosial- og helsedepartementet. Stortingsmelding nr. 43. Om akuttmedisinsk beredskap*. 2000 [cited 2011 10.04]; Available from: <http://www.regjeringen.no/>.
14. Turnheim, K., *Drug Dosage in the Elderly. Is it rational?* *Drugs & Aging*, 1998. **13**(5): p. 357-379.
15. Wyller, T., *Eldre og legemidler*, in *Tverrfaglig geriatri*, M. Bondevik, Editor. 2006, Fagbokforlaget Vigmostad & Bjørke AS. p. 111-122.
16. Viktil, K., et al., *Polypharmacy as commonly defined is an indicator of limited value in the assessment of drug-related problems*. *British Journal of Clinical Pharmacology*, 2006. **63**(2): p. 187–195.
17. Hosa-Randell, H.M.V., S.M. Muurinen, and K.H. Pitkälä, *Exposure to Potentially Inappropriate Drugs and Drug-Drug Interactions in Elderly Nursing Home Residents in Helsinki, Finland*. *Drugs Aging*, 2008. **25**(8): p. 638-692.
18. Tulner, L.R., et al., *Drug-Drug Interactions in a Geriatric Outpatient Cohort. Prevalence and Relevance*. *Drug Aging*, 2008. **25**(4): p. 343-355.
19. Mellbye, K.S. and C. Berg, *Storforbrukere av legemidler – sett fra apotekfarmasøytens ståsted*. *MEDISIN OG VITENSKAP*, 2004. **124**(23): p. 3069–3071.

20. Folkehelseinstituttet. *Eldres helse. Bruk av legemidler*. 2009 [cited 2011 22.04]; Available from: <http://www.fhi.no>.
21. Espnes, K. and V. Vindenes. *Rapport til Legeforeningen fra prosjekt "Trygg legemiddelbehandling"*. 2010 [cited 2011 03.04]; Available from: <http://www.legeforeningen.no/>.
22. Johnell, K. and I. Klarin, *The relationship between number of drugs and potential drug-drug interactions in the elderly: a study of over 600,000 elderly patients from the Swedish Prescribed Drug Register*. *Drug safety : an international journal of medical toxicology and drug experience*, 2007. **30**(10): p. 911-8.
23. Saltvedt, I., et al., *Patterns of drug prescription in a geriatric evaluation and management unit as compared with the general medical wards: a randomised study*. *European Journal of Clinical Pharmacology*, 2005. **61**: p. 921-928.
24. Kirkevold, O. and K. Engedal, *Is covert medication in Norwegian nursing homes still a problem? A cross-sectional study*. *Drugs Aging*, 2009. **26**: p. 333-344.
25. Nygaard, H.A., et al., *Nursing-home residents and their drug use: a comparison between mentally intact and mentally impaired residents. The Bergen district nursing home (BEDNURS) study*. *European Journal of Clinical Pharmacology*, 2003. **59**: p. 463-469.
26. Halvorsen, K.H., et al., *Multidisciplinary intervention to identify and resolve drug-related problems in Norwegian nursing homes*. *Scandinavian Journal of Primary Health Care*, 2010. **28**: p. 82-88.
27. Rørvik, F.B. and K. Laake, *Medisinering hos pensjonærer i alders-og sykehjem*. *Tidsskr Nor Lægeforen*, 1990. **110**(11): p. 1335-1338.
28. Wyller, T. and K. Laake, *Dosering av legemidler til gamle*. *Tidsskr Nor Lægeforen*, 2001. **121**(19): p. 2298-9.
29. Blix, H.S. and K. Viktil, *Legemiddelinteraksjoner hos sykehuspasienter - forekomst og klinisk betydning*. *Norsk Epidemiologi*, 2008. **18**(2): p. 179-184.
30. Delafuente, J.C., *Understanding and preventing drug interactions in elderly patients*. *Critical reviews in oncology/hematology* 2003. **42**(2): p. 133-143.
31. Viktil, K., et al., *Comparison of Drug-Related Problems in Different Patient Groups*. *The Annals of Pharmacotherapy*, 2004. **38**: p. 942-948.
32. Ruths, S., K. Viktil, and H.S. Blix, *Klassifisering av legemiddelrelaterte problemer*. *Tidsskr Nor Lægeforen*, 2007. **127**(23): p. 3073-6.
33. Spigset, O., *Legemiddelinteraksjoner*, in *Felleskatalogen*, B.C.B. Jansen, Editor. 2008: Oslo. p. 1e-142e.
34. von Bahr, C., et al. *Äldres läkemedelsanvändning – hur kan den förbättras? . Statens beredning för medicinsk utvärdering (SBU) 2009*; Available from: www.sbu.se.
35. Baxter, K., ed. *Stockleys Drug Interactions*. 9th ed. Stockleys Drug Interactions, ed. K. Baxter. 2010, The Pharmaceutical Press. 1792.
36. Blume, H., et al., *Pharmacokinetic Drug Interaction Profiles of Proton Pump Inhibitors*. *Drug Safety*, 2006. **29**(9): p. 769-784.
37. Penston, J. and K.G. Wormsley, *Adverse reactions and interactions with H2-receptor antagonists*. *Med Toxicol*, 1986. **1**(3): p. 192-216.
38. Lambs, L., M. Brion, and G. Berthon, *Metal ion-tetracycline interactions in biological fluids. Part 3. Formation of mixed-metal ternary complexes of tetracycline, oxytetracycline, doxycycline and minocycline with calcium and magnesium, and their involvement in the bioavailability of these antibiotics in blood plasma*. *Agents Actions*, 1984. **14**(5-6): p. 743-750.

39. RELIS. *Interaksjonspotensialet mellom esomeprazol og (S)-citalopram, og mellom ciprofloxacin og kalsium*. RELIS database 2008 [cited 2011 10.04]; Available from: www.relis.no/database.
40. RELIS. *Interaksjonspotensiale mellom paracetamol og metoklopramid*. RELIS database 2008 [cited 2011 10.04]; Available from: www.relis.no/database.
41. Tandon, V.R., et al., *P-glycoprotein: Pharmacological relevance*. Indian J Pharmacol, 2006. **38**(1): p. 13-24.
42. Slørdal, L. and O. Spigset, *Grunnleggende farmakokinetikk-distribusjon*. Tidsskr Nor Lægeforen, 2005. **125**(8): p. 1007-8.
43. Spigset, O. and L. Slørdal, *Grunnleggende farmakokinetikk-eliminering*. Tidsskr Nor Lægeforen, 2005. **125**(9): p. 1181-2.
44. Lin, J.H., *CYP Induction-Mediated Drug Interactions: in Vitro Assessment and Clinical Implications*. Pharmaceutical Research, 2006. **23**(6): p. 1089-1116.
45. Molden, E. *CYP450.no*. 2011 [cited 2011 10.04]; Available from: www.cyp450.no.
46. Bertz, R.J. and G.R. Granneman, *Use of in vitro and in vivo data to estimate the likelihood of metabolic pharmacokinetic interactions*. Clin Pharmacokinet, 1997. **32**(3): p. 210-258.
47. Molden, E. and A. Åsberg, *Metabolismeinteraksjoner med statiner*. Tidsskr Nor Lægeforen, 2001. **121**(2): p. 189-193.
48. Verschraagen, M., et al., *P-glycoprotein system as a determinant of drug interactions: the case of digitoxin-verapamil*. Pharmacol Res, 1999. **40**(4): p. 301-6.
49. Spigset, O. *Bruk av legemidler hos eldre*. Utposten - Blad for allmenn- og samfunnsmedisin. 2003 [cited 2011 10.04]; Available from: <http://www.uib.no/isf/utposten/2003nr4/utp03405.htm>.
50. Jansen, B.C.B. *Aricept Pfizer. Felleskatalogen*. 2011 [cited 2011 10.05.11].
51. Jørgensen, H.A., *Antipsykotika og bivirkninger*. Tidsskr Nor Lægeforen, 1998(28): p. 4337-4337.
52. Hartmann, A., K. Midtvedt, and B. Witczak, *Nyreskader og nyresvikt utløst av legemidler*. Tidsskr Nor Lægeforen, 2004. **124**: p. 2765-2766.
53. Bjerrum, L., et al., *Exposure to potential drug interactions in primary health care*. Scandinavian Journal of Primary Health Care, 2003. **21**(3): p. 153-158.
54. Bergendal, L., A. Friberg, and A. Schaffrath, *Potential drug-drug interactions in 5,125 mostly elderly out-patients in Gothenborg, Sweden*. Pharmacy World & Science, 1995. **17**(5): p. 152-157.
55. Secoli, S.-R., et al., *Risk of Potential Drug-Drug Interactions among Brazilian elderly*. Drugs Aging, 2010. **27**(9): p. 759-770.
56. Kohler, G.I., et al., *Drug-drug interactions in medical patients: effects of in-hospital treatment and relation to multiple drug use*. International journal of clinical pharmacology and therapeutics, 2000. **38**(11): p. 504-13.
57. Becker, M.L., et al., *Hospitalisations and emergency department visits due to drug-drug interactions: a literature review*. Pharmacoepidemiology and Drug Safety, 2007(16): p. 641-651.
58. Blix, H.S., et al., *Identification of drug interactions in hospitals - computerized screening vs. bedside recording*. Journal of Clinical Pharmacy and Therapeutics, 2008. **33**: p. 131-139.
59. Straubhaar, B., S. Krähenbuhl, and R.G. Schlienger, *The prevalence of Potential Drug-Drug Interactions in Patients with Heart Failure at Hospital Discharge*. Drug Safety, 2006. **29**(1): p. 79-90.

60. Vonbach, P., et al., *Prevalence of drug-drug interactions at hospital entry and during hospital stay of patients in internal medicine*. European Journal of Internal Medicine, 2008. **19**: p. 413-420.
61. Costa, A., *Potential Drug Interactions in an Ambulatory Geriatric Population*. Family Practice, 1991. **8**: p. 234-236.
62. Bertoli, R.F., et al., *Assessment of potential drug-drug interactions at hospital discharge*. Swiss Medical Weekly, 2010: p. 1424-3997.
63. Bjerrum, L., B.G. Lopez-Valcarcel, and G. Petersen, *Risk factors for potential drug interactions in general practice*. European Journal of General Practice, 2008. **14**: p. 23-29.
64. Saab, Y.B., et al., *Inappropriate medication use in elderly lebanese outpatients: prevalence and risk factors*. Drugs Aging, 2006. **23**(9): p. 743-752.
65. Basic-Vrca, V., et al., *The incidence of potential drug-drug interactions in elderly patients with arterial hypertension*. Pharm World Sci, 2010. **32**(6): p. 815-821.
66. Åstrand, B., et al., *Detection of drug interactions - a model for a national pharmacy register* European Journal of Clinical Pharmacology, 2006. **62**(9): p. 749-756.
67. Efstestad, A.S. and K.E. Moksnes, *Kvalitetssikring av legemiddelbruken*. Norsk Farmaceutisk Tidsskrift, 2010(6).
68. Veggeland, T. and S. Dyb, *The contribution of a clinical pharmacist to the improvement of medication at a geriatric hospital unit in Norway*. Pharmacy Practice, 2008. **6**(1): p. 20-24.
69. Björkmann, I.K., *Drug-Drug interactions in the Elderly*. The Annals of Pharmacotherapy, 2002. **36**(November): p. 1675-1681.
70. Somers, A., et al., *Contribution of drug related problems to hospital admission in the elderly*. The Journal of Nutrition, Health & Aging, 2010. **14**(6): p. 477-482.
71. Kongkaew, C., P.R. Noyce, and D.M. Ashcroft, *Hospital admissions associated with adverse drug reactions: a systematic review of prospective observational studies*. . The Annals of Pharmacotherapy, 2008. **42**(7): p. 1017-25.
72. Ebbesen, J., et al., *Drug-Related Deaths in a Department of Internal Medicine*. Arch Intern Med., 2001. **161**(19): p. 2317-2323.
73. Pirmohamed, M., et al., *Adverse drug reactions as cause of admission to hospital: prospective analysis of 18 820 patients*. BMJ, 2004. **329**(7456).
74. Breen, A.B., et al., *Warfarinbehandling og blødninger*. Tidsskr Nor Lægeforen, 2003. **123**(13): p. 1835-1837.
75. Böttinger, Y., et al., *SFINX - A drug-drug interaction database designed for clinical decision support systems*. European Journal of Clinical Pharmacology, 2009. **65**: p. 627-633.
76. Nielsen, E.W. and K. Dybwik, *Legemiddelinteraksjoner i en intensivavdeling*. Tidsskr Nor Lægeforen, 2004. **124**: p. 2907-8
77. Hohl, C.M., et al., *Polypharmacy, Adverse Drug-Related Events, and Potential Adverse Drug Interactions in Elderly Patients Presenting to an Emergency Department*. Annals of Emergency Medicine, 2001. **38**(6): p. 666-671.
78. Egger, S.S., et al., *Prevalence of potentially inappropriate medication use in elderly patients: comparison between general medical and geriatric wards*. Drugs Aging, 2006. **23**(10): p. 823-837.
79. Rognstad, S., et al., *The Norwegian General Practice (NORGEP) criteria for assessing potentially inappropriate prescriptions to elderly patients*. Scandinavian Journal of Primary Health Care, 2009. **27**: p. 153-159.

80. Spigset, O. (red.) *Drug Information Database (DRUID)* 2011 [cited 2011 17.04.]; Available from: <http://www.interaksjoner.no/>
81. SFINX. *Swedish-Finnish Interaction X-referencing*. 2011; Available from: <http://www.janusinfo.se>.
82. Blix, H.S., *Drug-related problems in hospitalised patients: A prospective bedside study of an issue needing particular attention*, in *Institutt for farmakoterapi*. 2007, Universitetet i Oslo. p. 78.
83. Legemiddelverket. *SPC Marevan 2,5 mg*. 2011 [cited 2011 17.04.]; Available from: http://www.legemiddelverket.no/custom/Preparatsok/prepSearch___80333.aspx.
84. Naranjo, C.A., et al., *A method for estimating the probability of adverse drug reactions*. *Clinical Pharmacology and Therapeutics*, 1981. **30**(2): p. 239-245.
85. Bakken, M.S., et al. *STOPP (Screening Tool of Older People's potentially inappropriate Prescriptions)*. 2010 [cited 2011 26.11.]; Available from: <http://www.legeforeningen.no/id/163164.0>.
86. Rivkin, A. and H. Yin, *Evaluation of the role of the critical care pharmacist in identifying and avoiding or minimizing significant drug-drug interactions in medical intensive care patients*. *Journal of Critical Care*, 2011. **26**: p. 104.e1-104.e6.
87. Davidsson, M., et al., *A multidisciplinary approach to improve drug therapy in nursing homes*. *Journal of Multidisciplinary Healthcare*, 2011. **4**: p. 9–13.
88. Viktil, K. and H.S. Blix, *The Impact of Clinical Pharmacists on Drug-Related Problems and Clinical Outcomes*. *Basic & Clinical Pharmacology & Toxicology*, 2008. **102**: p. 275–280.
89. SSB. *Befolkning*. 2011 [cited 2011 21.04.]; Available from: <http://www.ssb.no/befolkning/>.
90. SSB. *Folkemengd, etter sivilstand, kjønn og alder. 1. januar 2011* 2011 [cited 2011 21.04.]; Available from: <http://www.ssb.no/emner/02/01/10/folkemengde/tab-2011-03-11-30.html>.
91. Folkehelseinstituttet. *7 av 10 fikk legemiddel på resept i 2006*. 2007 [cited 2011 21.04.]; Available from: www.folkehelseinstituttet.no.
92. Wekre, L.J., et al., *Multidose drug dispensing and discrepancies between medication records*. *Qual Saf Health Care*, 2010. **19**: p. 1-4.
93. Ranhoff, A.H., *Eldre personer er sårbare i ekstreme værtilstander*. *Norsk Epidemiologi*, 2004. **14**(2): p. 199-205.

Appendiks

Appendiks I : Forskningsprotokoll til REK

Studie av legemiddelinteraksjoner på akuttgeriatrisk sengepost, Ullevål

Bakgrunn

Eldre er en stor gruppe i samfunnet, og det forventes at det er dobbelt så mange eldre over 80 år i 2050.¹ Denne populasjonen skiller seg blant annet ut fra normalbefolkningen med økt sykkelighet, polyfarmasi, ulik kroppssammensetning og endret metabolisme. LRP (legemiddelrelaterte problemer) forekommer hyppigere blant eldre grunnet legemiddelregimer preget av polyfarmasi, men også aldersbetingede forandringer. Eksempler på LRP er interaksjoner, dosefeil og uhensiktsmessige legemidler. LRP forekommer i sykehjem, sykehus og allmennpraksis,² og kliniske konsekvenser kan være bivirkninger, redusert livskvalitet, morbiditet eller mortalitet. Internasjonal forskning indikerer at om lag 10 % av alle sykehusinnleggelser blant eldre pasienter forårsakes av LRP.³ Ofte kan LRP forebygges eller avverges, men det forutsetter at de oppdages og håndteres. Dette gjelder f eks interaksjoner der , problemer kan forebygges ved bruk av alternative, ikke-interagerende legemidler eller dosetilpasninger.

Legemiddelinteraksjoner regnes generelt som et viktig LRP, både fordi de forekommer hyppig og kan få betydelige kliniske konsekvenser. I internasjonale studier rapporteres det at ca. 0,5-1 % av alle sykehusinnleggelser er forårsaket av legemiddelinteraksjoner.^{4,5} Dette tallet kan potensielt være større blant eldre pasienter, blant annet på grunn av økt legemiddelbruk i denne gruppen.

¹ Stortingsmelding nr. 25 (2005-2006) 6.5: De demografiske utfordringene.

<http://www.regjeringen.no/nb/dep/hod/dok/regpubl/stmeld/20052006/stmeld-nr-25-2005-2006-6/5.html?id=200953> sett 23.02.10.

² Ranhoff, A.H. (2010) Legemidler til eldre – til nytte og skade. <http://www.farmatid.no/id/3427> sett 23.02.10.

³ Kongkaew, C. et al. (2008). Hospital admissions associated with adverse drug reactions: a systematic review of prospective observational studies. *Ann Pharmacother* 42(7):1017-25.

⁴ Pirmohamed, M. et al. (2004). Adverse drug reactions as cause of admission to hospital: prospective analysis of 18 820 patients. *BMJ* 329(7456):15-9.

⁵ Becker, M.L. et al. (2007). Hospitalizations and emergency department visits due to drug-drug interactions: a literature review. *Pharmacoepidemiol Drug Saf* 16(6):641-51.

Det mangler imidlertid studier som tar for seg legemiddelinteraksjoner i norske sykehus, inkludert geriatriske avdelinger. På grunn av ulike tradisjoner når det gjelder medikamentbruk, er det vanskelig å overføre resultater fra studier på legemiddelinteraksjoner i sykehus i andre land til Norge. Det er derfor behov for norske studier som kartlegger forekomst og alvorlighet av interaksjoner på norske sykehus, og samtidig undersøker i hvilken grad de kan håndteres/forebygges. Farmasøyter har farmakologisk spisskompetanse og kan være en viktig ressurs i samarbeid med leger og sykepleiere for å fange opp og håndtere interaksjoner, og derved bedre pasientsikkerheten.

Hensikt

Den overordnede hensikten med denne studien er å studere forekomst og alvorlighet av legemiddelinteraksjoner på en akuttgeriatrisk sengepost ved Oslo Universitetssykehus (OUS), Avdeling Ullevål. Videre er det ønskelig å undersøke årsakssammenhenger mellom interaksjoner og sykehusinnleggelses basert på journalopplysninger, samt i hvilken grad systematisk bruk av et interaksjonsverktøy og tverrfaglig samarbeid mellom farmasøyt og lege kan bidra til å forebygge ugunstige interaksjoner hos eldre pasienter..

Metode

Design

Studien gjennomføres som en deskriptiv tverrsnittstudie av en definert populasjon over en gitt periode.

Studiepopulasjon

Det vil inkluderes menn og kvinner som innlegges på akuttgeriatrisk avdeling på Ullevål i en periode på fire måneder (presumptivt 15. august til 15. desember 2010). Akuttgeriatrisk avdeling er en sengepost med 20 pasienter og gjennomsnittelig liggetid per pasient er 8-10 døgn. Pasientene er inndelt i to visittgrupper, med ca 10 pasienter i hver gruppe. Av praktiske årsaker vil denne studien bare inkludere pasienter fra den ene av visittgruppene. Med en inklusjonsperiode på ca fire måneder, innebærer det anslagsvis 200 pasienter totalt i studien.

Gjennomgang av legemiddelkurver

Data vil samles inn ved at det gjøres en gjennomgang av pasientenes legemiddelkurver 1-5 dager etter innleggelse. Det tas sikte på å delta på previsitten hver tirsdag og torsdag i studieperioden. Kurver til pasienter innlagt torsdag, fredag og mandag gjennomgås og vurderes med tanke på interaksjoner i forkant av previsitten på tirsdag, mens tilsvarende gjøres for pasienter innlagt tirsdag og onsdag før deltagelse på previsitt torsdag. Gjennomgang av

legemiddelkurver, identifisering av potensielle legemiddelinteraksjoner og utarbeidelse av løsningsforslag gjøres av masterstudent. Basert på dette arbeidet vil det bli utarbeidet en kortfattet skriftlig rapport for hver pasient basert på et standardskjema. Rapporten vil inneholde informasjon om interagerende legemidler, mulige kliniske konsekvenser, legemiddelalternativer uten interaksjon, og eventuelle forslag til dosejustering. Disse rapportene vil danne grunnlaget for den informasjonen som legene vil få på previsittene. Denne informasjonen vil framlegges på previsitten av masterstudenten, men en rutinert klinisk farmasøyt ved Ullevål vil fungere som en praktisk veileder i dette arbeidet og også være tilstede på previsittene. På ettermiddagen før previsitten vil den samme kliniske farmasøyten se igjennom pasientenes legemiddelkurver for å se om det er foreliggende andre, åpenbare LRP enn de som har med interaksjoner. I så fall vil også disse bli tatt opp på previsitten neste dag, men resultatet av dette arbeidet regnes ikke som en del av datamaterialet i studien og vil ikke registreres systematisk.

Identifisering av potensielle legemiddelinteraksjoner

Det finnes ulike elektroniske databaser som kan benyttes for å identifisere legemiddelinteraksjoner. Den norske databasen DRUID (www.interaksjoner.no) er et eksempel, men en ulempe med denne er at det ikke gis løsningsforslag på interaksjoner. Den svensk-finske databasen SFINX ('Swedish-Finnish interaction database'; tilgjengelig via www.janusinfo.se) er en annen, og enda mer omfattende database enn DRUID, som også inkluderer tips på alternative legemidler som ikke medfører interaksjon. SFINX er internasjonalt anerkjent og vil bli benyttet som det primære verktøyet for å identifisere interaksjoner i denne studien. Som supplement til SFINX, vil den norske apotekdatabasen APRIORI (tilgjengelig via www.apotek.no) og 'Beers List' benyttes.

Interaksjonene i SFINX rangeres etter et system av bokstaver (A-D, indikerer alvorlighetsgrad) kombinert med tall (1-4; indikerer dokumentasjonsgrad). C og D interaksjonene er de potensielt mest alvorlige, og vil rutinemessig tas opp med legene på previsittene. A og B interaksjonene er generelt mindre alvorlige, og vil bare bli tatt opp på previsittene dersom det foreligger situasjonsforhold som tilsier økt interaksjonsrisiko (f. eks. høy doseintensitet). Eventuelle interaksjoner som identifiseres ved bruk av APRIORI/Beer List tas også opp basert på vurdering av situasjonsforhold.

Søk i pasientjournaler

For å undersøke i hvilken grad interaksjoner kan være en sannsynlig årsak til sykehusinnleggelser blant pasientene, vil det bli gjort søk i pasientjournaler. Dette arbeidet vil

av praktiske årsaker (tilgjengelig tid) bli gjort hovedsaklig etter at inklusjon av pasienter er ferdigstilt. Eventuelle sammenhenger mellom interaksjoner og symptomer hos pasientene vil undersøkes ved vurdering av innleggelsesnotater opp i mot potensielle bivirkninger av de interagerende legemidlene. I de tilfeller der interaksjoner mistenkes å være en årsak til innleggelser, vil dette bli diskutert med involverte leger i prosjektet for å få en klinisk vurdering av hvor sannsynlig sammenhengen er.

I forbindelse med søk i pasientjournaler vil også epikriser (utskrivelsesnotater) gjennomgås for å få tallfestet i hvilken grad endringsforslag angående identifiserte interaksjoner i studien tas til følge.

Målevariable

Identifiserte interaksjoner registreres i tråd med klassifiseringen i interaksjonsdatabasen Sfinx. Det registreres antall interaksjoner som faller inn i de ulike klassene (A,B,C og D), hvilke og hvor mange interaksjoner som fører til endringer, og hvilke type endringer som gjøres. Type endringer kan være bytte av legemiddel, dosejustering og seponering. Det registreres også i hvilken grad interaksjoner mistenkes å ha noe med årsak til sykehusinnleggelse å gjøre.

Sosiodemografiske variable

I tillegg til informasjon om pasientenes alder og kjønn, registreres årsaken til innleggelsen og eventuell komorbiditet.

Etikk

Dette er en studie potensiell nytteverdi for den enkelte pasient i form bedre legemiddelbehandling. Det vil gjøres kritiske vurderinger av pasientenes legemiddelregimer med hensikt å optimalisere behandlingen og oppnå best mulig pasientsikkerhet. Risikoen knyttet til deltagelse i studien vil på sin side være minimal, da det er spesialister innen geriatri som vil foreta beslutninger om evt. endringer. Ettersom endringene vil gjøres under selve sykehusoppholdet, vil de også kunne følges opp av leger og annet helsepersonell. Totalt sett vurderes derfor det forskningsetiske grunnlaget for studien som godt.

Prosjektet vil bli meldt til Regional Etisk Komité (REK) og Personvernombudet på Ullevål. Videre vil det innhentes samtykke fra den enkelte pasient eller pårørende. Prosjektet gjennomføres som et delprosjekt under den pågående registreringen av pasienter i et forsknings- og kvalitetsregister ved akuttgeriatriisk sengepost. Dette registeret er basert på informert samtykke fra pasienten, eller fra nærmeste pårørende i de tilfellene der den pårørende ikke er samtykkekompetent. Prosedyren for samtykke og informasjonshåndtering i

registeret er tidligere godkjent av Datatilsynet. Registeret er også fremlagt for Regional etisk komité, som uttalte at registeret som sådan ikke var meldepliktig til REK, men at forskningsprosjekter utført med utgangspunkt i data fra registeret vil være det. Dette prosjektet meldes derfor på ordinær måte til REK. Samtykke til å foreta vurdering av legemiddelkurver og søk i pasientjournal vil bli eksplisitt inkludert som en del av samtykkeerklæringen som gis i forbindelse med deltagelse i "Forsknings- og kvalitetsregister ved akuttgeriatrisk sengepost" i den perioden dette delprosjektet pågår. Alle opplysninger vil bli behandlet konfidensielt. Data oppbevares på sykehusets sikrede forskningsserver, bare identifisert ved et løpenummer som er unikt for pasientregisteret. Kodelisten som kobler pasientidentitet til løpenummer oppbevares nedlåst og atskilt fra andre data. Data slettes når studien er ferdigstilt.

Statistiske analyser

Analysene vil bli utført ved hjelp av deskriptiv statistikk og logistisk regresjon. SPSS (Statistical Package for the Social Sciences) vil bli benyttet som statistisk verktøy.

Prosjektgruppe

Stine E. Rognan	Masterstudent, Farmasøytisk Institutt, Universitetet i Oslo
Espen Molden	Professor (hovedveileder, prosjektleder), Farmasøytisk Institutt, Universitetet i Oslo
Torgeir Wyller	Professor/Avdelingsoverlege (medveileder, forskningsansvarlig), Geriatrisk avdeling, Ullevål Universitetssykehus.
Silje Engdal	Dr scient (medveileder), Sykehusapotekene HF (Ullevål)
Maren Nordsveen	Klinisk farmasøyt (medveileder), Sykehusapotekene HF (Ullevål)
Radojka Koristovic	Seksjonsoverlege (medveileder), Akuttgeriatrisk sengepost, Ullevål Universitetssykehus.

Appendiks III: Eksempel på standard skjema

Pasient Nr: 1
 Fødselsår: 1919
 Kjønn: M

Dato: 14.10.10

Legemiddelliste:		Tid: 8,13,17,20-21	Legemiddelliste:		Tid: 8,13,17,20-21
→	Tafloprost øyedråper Tafutan	0+0+0+1 Gitt 17/10	Behov:		
→	Timolol øyedråper Oftan	1+0+0+0	→	Zopiclone 5 mg p.o. Imovane	
→	Warfarin 12 tabl/uke Marevan	0+1+0+0 12/uke	15/10	Oksikodon 5 mg p.o. Oxynorm	19+20/10
→	Furosemid 20 mg p.o. Diural	1+0+0+0	15/10	Metoklopramid 10 mg p.o. Afipran	
→	Glimepirid 2 mg p.o.	1+0+0+0	16/10	Insulin 4IE v/bglu>16 mmol/L Novorapid	
→	Kaliumklorid 750 mg p.o. Kaleorid	1+0+0+0			
→	Losartan + Hydroklortiazid 50/12,5 mg Losartan HCT	1+0+0+0			
→	Metformin 500 mg p.o.	0+1+0+0	Notater:		
→	Digitoxin 50 µg p.o. +ons+lør Sep.	1+0+0+0	Diagnose: Atrieflimmer, Ischas-smerter, hypertensjon, diabetes, glaukom.		
→	Paracetamol 1 g p.o. Sep.	1+1+1+1	Aktuelt: Redusert almenntilstand. Ryggsmarter i korsrygg etter hagearbeid. Subkonjunktival blødning høyre øye, neseblod. Pyelonfritt? Høy INR,>8 ved innleggelse. Somac gitt pga GI blødning sannsynlig. Annet:1 glass vin/dag.		
→	Paracetamol 1 g p.o. Sep.	1+1+1+1	19/10: De skal minne pasienten på å ikke bruke ibux hjemme og høre om bruk av naturmidler. Vurderes å sette på en betablokker. Seponert digitoxin grunnet ikke hjertesvikt og at det ikke er så bra for eldre. Lav puls. Lav INR: tillegg av fragmin.		
→	Ibuprofen 400 mg p.o. Sep.	1+1+1+1	20/10: Diural seponert grunnet står allerede på kombinasjonen ACE hemmer+tiiazid og det finnes ikke ytterligere indikasjon for diural. Legenotat: Dersom hun blir vedvarende hypertensiv kan man starte selo zok, forutsett at pulsen tillater det.		
→	Selexid 400 mg p.o. Sep.				
→	Nobligan 50 mg p.o. Sep.	1+0+1+1			
→	Somac 40 mg i.v. Sep.	1+0+1+0			
→	Pantoprazol 40 mg p.o. Sep.	1+0+0+1			
→	Oksikodon 5 mg p.o. Oxycontin	07+0+0+1			
→	Calcigran Forte 1000/800 E	0+0+0+1			
→	Laktulose 15 ml	1+0+0+1			
→	Metformin 500 mg p.o.	1+1+0+0			
→	Paracetamol 1 g p.o. Sep.	1+0+1+0			
→	Paracetamol 1 g p.o. Sep.	1+0+1+0			
→	Dalteparin 5000 E s.c. Fragmin	0+0+1+0 [19/10] [20/10]			
→	Laxoberal draper 10-20 stk. P.o.	0+0+0+1			
Legemiddelinteraksjon:		Grad:	Mulig konsekvens:	Forslag til oppfølging:	*
→	Warfarin-Paracetamol	C4 Δ	↑ Blødningsrisiko v/ paracetamoldoser over 2 g/døgn. Mekanismen er ikke fullstendig forstått. Ved bruk av paracetamol 1g x 4 i 3-4 dager øker INR med i gjennomsnitt 0,6 enheter (druid)	Paracet kan brukes sammen med warfarin i doser på 2 g/døgn eller mindre ved hyppig INR måling. Endring: Paracet endret til 1 g x 2	3
→	Warfarin-Ibuprofen	D4 ⊗	NSAIDs+warfarin kan gi alvorlige blødninger. Risiko for GI blødning er 2-3 ganger forhøyet ift kun warfarin. Monitorering av INR er ikke tilstrekkelig for å overvåke blødningsrisiko da trombocytffunksjonen også påvirkes av NSAIDs	NSAIDs bør unngås til marevaniserte pasienter. Allerede håndtert: Ibux seponert. MULIG ÅRSÅK TIL INNLEGGELSE!	5
→	Hydroklortiazid-Ibuprofen	C4 Δ	Diuretisk og antihypertensiv effekt av tiazider kan reduseres ved samtidig bruk av NSAIDs. BT økningen er som regel mild til moderat, men risiko for komplikasjoner øker hos eldre pasienter.	Monitorering av BT og vekt. Kan være nødvendig å monitorere dosen av tiaziddiuretika. Evt skifte til kalsiumkanalblokker dersom behandling av BT. (påvirkes ikke av NSAIDs) Allerede håndtert: Ibux seponert.	5
→	Furosemid-Ibuprofen	C4 Δ	Effekt av loopdiuretika kan bli dårligere ved samtidig behandling med NSAIDs. Redusert diurese og forverring av hjertesvikt har blitt rapportert ved samtidig behandling.	Monitorering av BT, vekt og diurese. Diuretikadose kan trenge å justeres. Evt skifte til kalsiumkanalblokker dersom behandling av BT. (påvirkes ikke av NSAIDs) Allerede håndtert: Ibux seponert	5
→	Warfarin-Tramadol	C2 Δ	↑ effekt av warfarin, ↑ blødningsrisiko Ukjent mekanisme. Mulig relatert til variasjon i CYP genotype	Kombinasjon bør unngås. Evt kodein istedenfor tramadol. Allerede håndtert: Tramadol seponert	5
→	Timolol-Ibuprofen	C0 Δ	NSAIDs kan i visse tilfeller redusere antihypertensiv effekt av betablokkere.	Ikke relevant, gjelder enteral eller parenteral administrering.	1
→	Timolol-Glimepirid	C0	Ikke selektive betablokkere kan motvirke den hypoglykeme effekten av sulfonureider og øke risikoen for hypoglykemi	Ikke relevant, gjelder enteral eller parenteral administrering.	1
→	Losartan-Ibuprofen	C0	NSAIDs reduserer den antihypertensive effekten av angiotensin II blokkere (sartaner). Risiko for nyrsvikt (+hyperkalemi) er forhøyet når disse kombineres. NSAIDs hemmer syntesen vasodilaterende prostaglandiner. NSAIDs og ACE-hemmere har en additiv effekt på økningen i S-kalium og kan føre til forverret nyrefunksjon.	Monitorering av BT, serumkreat og elektrolytter. Allerede håndtert: Ibux seponert	5
→	Digitoxin-Furosemid Digitoxin-Diural	B4 Δ	Furosemid kan gi hypokalemi som kan gi økt risiko for digitalisvirkninger(uevhet, brekninger, arytmier)	Under kontrollt: Kalium OK +Seponert digitoxin fordi hun ikke har hjertesvikt og at det ikke er så bra for eldre.	4
→	Digitoxin-Hydroklortiazid Digitoxin-Losartan HCT	B4 Δ	Hydroklortiazid kan gi hypokalemi som kan gi økt risiko for digitalisvirkninger(uevhet, brekninger, arytmier)	Under kontrollt: Kalium OK + Seponert digitoxin fordi hun ikke har hjertesvikt og at det ikke er så bra for eldre.	4
16/10	Timolol-Insulin	B3	Risiko for hypoglykemi kan øke. Gjelder også for øyedråper (topikalt).	Behandling skjer normalt uten komplikasjoner.	1
→	Metformin - warfarin Glimepirid - warfarin	Δ Δ	Økt kons av warfarin, økt INR.	Under kontroll: INR lav	4
→	Warfarin-Piwmecllinam Marevan-Selexid	Δ	Økt antikoagulasjonseffekt med økt INR.	Ingen	1
→	Metformin-Iosartan	Δ	Mulig økt risiko for laktacidose, særlig ved på forhånd nedsatt nyrefunksjon.	Følges opp: Nyrefunksjon	2
→	Metformin-Hydroklortiazid Insulin-hydroklortiazid Glimepirid-hydroklortiazid	AK AK AK	Forverrelse av diabetes (gjelder tiazider i høye doser)	Ingen	1
15/10	Metoklopramid-Paracetamol	A3 ak	Økt absorpsjonshastighet av paracetamol.	Ingen	1

Appendiks IV:

Bakgrunn for vurdering av mulig sammenheng mellom interaksjoner og sykehusinnleggelseser

2: 'Mulig' sammenheng.

3: 'Usannsynlig' sammenheng.

Pasient	Interaksjoner ved innkomst	Mulige konsekvenser	Årsak til innleggelse	Sanns	Interaksjon
1	K 1923 Ta forholdsregler: 1:C4 og Druid: Furosemid-Diclofenac Andre/ Akademisk interesse: 2:B3:Diclofenac-diazepam	1. ↓BT senkende effekt (↓renal PG syntese, ↓natriurese, forstyrret Cl transport) Risiko for forverring av hjertesvikt. 2. ↑[diclofenac], ukjent mekanisme	Hoftebrudd	3	
2	K 1934 Ta forholdsregler: 1:C4:Iprratropium -Salbutamol 2:C0:Pantoprazol-Dipyramidol 3:Metoprolol-Salbutamol 4:Enalapril-Acetylsalisylsyre 5:Metformin-Enalapril 6:Insulin-Enalapril Andre/ Akademisk interesse: 7:Metformin-Metoprolol 8:Insulin-Metoprolol 9:Metformin-Acetylsalisylsyre 10:Insulin-Acetylsalisylsyre	1: akutt trangvinkelglaukom 2: ↓biotilgjengelighet av dipyramidol i høy pH 3: Nedsatt effekt av beta 2 agonist (men metoprolol selektiv beta 1 blokker) 4: ↓ Antihypertensiv effekt. ASA hemmer renal produksjon av prostaglandiner (vasodilatorer) og prostaglandinmedierte hemodynamiske effekter av ACE hemmere. Mindre risiko for lavdose ASA <100 mg/dag. Her: 75 mg. 5: Mulig økt risiko for lactacidose (pH<7,5), særlig ved på forhånd nedsatt nyrefunksjon. 6-10:Hypoglykemi	Nedsatt almenntilstand Akutt respirasjonssvikt UVI Hyponatremi (pga prednisolon+ACE) Farmakodynamisk som ikke står i database Hypoglykemi (Ble bedre etter seponering av Metformin)	2	Metoprolol-Salbutamol (resp svikt) Insulin-Enalapril Metformin-Metoprolol Insulin-Metoprolol Metformin-Acetylsalisylsyre Insulin-Acetylsalisylsyre (hypoglykemi) Prednisolon + enalapril (står ikke i database) (hyponatremi)
3	K 1918 Ta forholdsregler 1:Druid:Oxazepam-Fentanyl	1. Økt sedasjon/CNS depresjon	Fall og forvirring (journal: fentanyl medvirkende) Delir, ryggsmertor	2	Oxazepam-Fentanyl (Fall og forvirring)
4	K 1910	-	Fall, tretthet		
5	K 1928	-	Funksjonssvikt		
6	K 1930	-	Venøs insuffiensi		
7	K 1929 Ta forholdsregler: 1:Toletrodiin-Donepezil	1. Tolterodiin antikolinerg. Kan gi dårligere effekt av kolinesterasehemmeren donepezil (aricept) som gir økt acetylkolin	Fall, nesefraktur. Kardiell synkope, brystsmertor	3	
8	M 1922 Andre/ Akademisk interesse: 1:B4:Digitoxin-furosemid 2:Ak:Digitoxin-carvedilol	1. Hypokalemi, hypomagnesemi øker myokardets følsomhet for digitalis, obs økt effekt og bivirkninger. K+OK (4,4) 2. Bradykardi/ AV blokk (additive effekter) Kan gi svimmelhet, forvirring og besvimmelse	Fall Kognitiv svikt NSTEMI?	2	Digitoxin-carvedilol (forvirring, svimmelhet, besvimmelse)
9	M 1920 Ta forholdsregler: 1:C4+druid:Escitalopram-Acetylsalisylsyre 4:Druid:Acetylsalisylsyre-Enalapril Andre/ Akademisk interesse: 2:B4:Digitalis-furosemid 3:B2:Escitalopram-Furosemid	1: ↓serotonin i blodplater (viktig rolle i hemostase) + ↓TXA2 og irritasjon av mucosa lokalt gir økt blødningsrisiko 4: : ↓ Antihypertensiv effekt. ASA hemmer renal produksjon av prostaglandiner (vasodilatorer) og prostaglandinmedierte hemodynamiske effekter av ACE hemmere. Mindre risiko for lavdose ASA <100 mg/dag. 3: hyponatremi, risiko størst hos eldre kvinner. Bivirkning av SSRI høy sekresjon av antidiuretisk hormon (ADH) → mindre utskillelse av vann, mer utskillelse av natrium. 2: Hypokalemi, hypomagnesemi øker myokardets følsomhet for digitalis, obs økt effekt og bivirkninger. Kalium 3,3 (3,6-5,0) 2/9 ↑ 3,6 29/8. Furosemid økt fra 40-60 mg, ikke hatt lav kalium etter dette.	Forhøyet digitoxinspeil (38 nmol/L (8-15) v/ innkomst 27/8. Da var kalium 4,2 (normal) Kalium 3,3 (3,6-5,0) 2/9 ↑ 3,6 29/8. Furosemid økt fra 40-60 mg, ikke hatt lav kalium etter dette. Atrieflimmer Pneumoni	3	
10	K 1931 Ta forholdsregler: 1:Fenytoin-zopiclone 2:C0:Kalsium-Alendronat	1: Induksjon av CYP3A4 kan gi ↓zopiclone 2: ↓Absorpsjon av alendronat (ble inntatt samtidig)	Redusert almenntilstand Pneumoni Kvalme	3	
11	K 1920 Ta forholdsregler: 1:C4:Hydroklortiazid-Ibuprofen 2:C4:Iprratropium-Salbutamol 3:C3:Magnesium-Gabapentin	1+7:Prostaglandiner kan virke som vasokonstriktorer → redusert BT senkende effekt. Var hypotensiv v/ innleggelse.	Pneumoni Dehydrering Akutt nyresvikt Astma	2	Hydroklortiazid-Ibuprofen Kandesartan-ibuprofen (reduert filtrasjon,

Pasient	Interaksjoner ved inntak	Mulige konsekvenser	Årsak til innleggelse	Sanns	Interaksjon	
	4:C3+Druid:Acetylsalisylsyre-Ibuprofen 5:C2:Magnesium-levotyroxin 6:C2:1pratropium-Terbutalin 7:C0:Kandesartan-Ibuprofen	Redusert filtrasjon 2: Akutt trangvinkeglaukom 3: ↓Neurontin. Gjelder antacida, det var kun magnesium som ble gitt her. 4: ↓Platehemmende/kardioprot eff av ASA, Ibux binder ikke irreversibelt men reversibelt til COX 1 5:↓Levaxin (komplekسدannelse) 6: Akutt trangvinkeglaukom	Delir		akutt nyresvikt Hydroklortiazid-kandesartan (dehydrering)	
12	M 1922 Ta forholdsregler: 1:C4+druid:Escitalopram-Acetylsalisylsyre 2:Druid:Digitoxin-Furosemid 3:Druid:Metoprolol-Escitalopram 4:Druid:Levotyroxin-Digitoxin Andre/ Akademisk interesse: 2:B4:Digitoxin-Furosemid 3:B3:Metoprolol-Escitalopram 4:B2:Levotyroxin-Digitoxin 5:B2:Levaxin-Simvastatin 6:B2:Escitalopram-Furosemid 7:Ak:Digitoxin-Metoprolol 8:Ak:Metformin-Acetylsalisylsyre 9:Ak:Glimepirid-Metoprolol	1: ↓serotonin i blodplater (viktig rolle i hemostase) + ↓TXA2 og irritasjon av mucosa lokalt gir økt blødningsrisiko 2: Hypokalemi, hypomagnesemi øker myokardets følsomhet for digitalis, obs økt effekt og bivirkninger. K+4,5 (3,6-5) 3:Økt metoprolol. Hemming av CYP2D6 (metaboliserer escitalopram) 4:Redusert digitoxin (ukjent mekanisme) 5:Redusert levaxin(ukjent mekanisme) 6: Hyponatremi bivirkning av SSRI. Kan gi uhensiktsmessig høy sekresjon av anti-diuretisk hormon (ADH) → mindre utskillelse av vann, mer utskillelse av natrium. Natrium her OK. 7: Bradykardi, AV blokk (additive effekter) 8+9: Hypoglykemi	Førverret hjerte og nyresvikt Ødemer Dyspne Delir Brystsmerter	3		
13	M 1925	-	-	Tungpusthet, smerter i bena, ↑Ustø og glemsom, cancersuspekt hudforandring, blod i avføring		
14	K 1926	Andre/ Akademisk interesse: 1:Ak:Acetylsalisylsyre-Nifedipin	1:Økt hemming av blodplatefunksjon. Svekket BT senkende effekt av kalsiumkanalblokker.	Smerter i bryst og venstre legg	3	
15	M 1925	-	-	Angst og depresjon Hyponatremi		
16	K 1930	-	-	Fall, økende svimmelhet, dysartri. NSEMI. Atrieflimmer, hjertesvikt.		
17	K 1933	Ta forholdsregler: 1: Druid: Metoprolol-Donepezil 2:Druid: Donepezil-Haloperidol Andre/ Akademisk interesse: 3:A3:Metoprolol-Magnesium 4:Ak:Glimepirid-Metoprolol 5:Ak:Metformin-Metoprolol	1: Bradykardi 2:Ekstrapyramidale bivirkninger. Haloperidol har en spesifikk dopaminblokkerende effekt, +Donepezil kan gi EPB hos noen. 3:Økt metoprolol (gjelder ikke her, kun antacida som interagerer med absorpsjon) 4+5: Økt hypoglykemisk effekt. (plasmaglukose 1,6 (4-6) , HbA1c 6,4 % (<9%)) Usikkert om tatt amaryl, skal ha blitt seponert av fastlege tidligere.	Legemiddelutløst hypoglykemi (glimepirid) Akutt forvirring UVI Atrieflimmer	2	Glimepirid-Metoprolol Metformin-Metoprolol (Legemiddelutløst hypoglykemi)
18	K 1925	Ta forholdsregler: 1:C3+druid: Digitoxin-Verapamil	1: Økt digitoxin (30-40%), verapamil kan hemme p-glycoprotein mediert metabolisme. Digitoxinspeil 22 nmol/L (8-15) ved innleggelse → ukedose ble redusert	Ortostatisk hypotensjon Fall, hodepine, brystsmerter	2	Digitoxin-Verapamil (besvimelse)
19	M 1925	Andre/ Akademisk interesse: 1: Warfarin-Simvastatin	1: Økt blødningsrisiko: mulig mekanisme at simvastatin fortrenger warfarin fra proteinbindingssteder.	Dyspne betinget i angst/hyperventilasjon Depresjon	3	
20	K 1921	Andre/ Akademisk interesse: 1: B2:Verapamil-Kalsium	1:↓ verapamileffekt når kalsium tilføres (verapamil)↑influx+frisetting)	Hoftebrudd	3	
21	K 1914	-	-	Hoftebrudd		
22	K 1922	-	-	↓AT, svimmelhet, kvalme, dehydrering, bradykardi hypotensjon, ødemer i uex, UVI. Nyoppstått akutt forvirring+ lever+nyresvikt (Furix,UVI,statin,GI blødn)		
23	K 1924	Andre/ Akademisk interesse: 1:B3:Omeprazol-levotyroxin	1.Redusert opptak av levaxin grunnet kompleksdannelse. S-TSH: 1,33 (0,2-4,5) OK	↓AT. Akutte ryggsmertor (kompresjonsfraktur)i. økende ødemer i uex, tungpusthet, tretthet. Svimmel og ustø i flere år.	3	
24	M 1925	-	-	Fall, Pneumoni, dehydrering,funksjonssvikt		
25	K 1921	Ta forholdsregler: 1:C0+druid:Alendronat+kalsium Andre/ Akademisk interesse: 2:Ak:Lerkandipin-Simvastatin	1: Redusert opptak av alendronat (begge ble inntatt morgen) 2: Simvastatineksponering kan øke med 50-60 % . Ukjent mekanisme.	Akutt funksjonssvikt Ortostatisk hypotensjon Cerebralt insult Redusert korttids hukommelse	3	
26	M 1923	Andre/Akademisk interesse: 1:B1:Acetylsalisylsyre-Prednisolon	1: Økt risiko for GI blødning	Funksjonssvikt, fall, økende falltendens, UVI	3	

Pasient	Interaksjoner ved inntak	Mulige konsekvenser	Årsak til innleggelse	Sanns	Interaksjon
27	K 1916 Ta forholdsregler: 1:Druid:Digitoxin-furosemid Andre/Akademisk interesse: 1:B4:Digitoxin-Furosemid 2:Ak:Digitoxin-Metoprolol	1: Hypokalemi, hypomagnesemi øker myokardets følsomhet for digitalis, obs økt effekt og bivirkninger. K+ OK 2: Økt risiko for bradykardi og AV blokk (additive effekter)	Dyp venøs trombose? Rødt og hovent ben, hevelse.	3	
28	M 1921 -	-	Akutt dyspne (resp. svikt). KOLS? Pneumoni, Hypotensjon. Tidvis atrieflimmer, hypokalemi, magesmerter		
29	K 1911 Ta forholdsregler: 1:C4+Druid:Verapamil-Digitoxin 2:Druid:Digitoxin-Furosemid Andre/Akademisk interesse: 2:B4:Digitoxin-Furosemid	1: Økt digitoxin (30-40%), verapamil kan hemme p-glycoprotein mediert metabolisme. S-digit: 18 (8-15) 2: Hypokalemi, hypomagnesemi øker myokardets følsomhet for digitalis, obs økt effekt og bivirkninger (brekninger, arytmier). Upåfallende elektrolytter	Fall → Stabil bekkenfraktur med moderat smerteproblematikk UVI	2	Digitoxin-Verapamil (besvimelse)
30	K 1928 -	-	Fall, Ryggsmarter, ↓AT, Funksjonssvikt, Pneumoni		
31	K 1920 Ta forholdsregler: 1:C4+Druid:Citalopram-Diclofenac 2:C4+Druid:Citalopram-Acetylsalisylsyre	1+2:Risiko for GI blødninger øker markant. Begge svekker trombocyttaggregering: ↓Serotonin i blodplater (viktig rolle i hemostose)+↓TXA2 (viktig for plateaggregering) og lokal irritasjon av mucosa 2: Gir alene 5-7 x økt risiko for GI blødning. Hb 8,4-8,8	↓AT, vektapp, reflux, svimmelhet, kvalme, obstipasjon Falltendens: Ortostatisme. Smerter i hender, hofter, u.ex: RA. Brukt voltaten i 2 mnd. Over tid: svart avføring. Jerntilskudd pga anemi. Benekter friskt blod. Tidligere GI blødning. Positiv hemo-fec (skal bli positiv ved blødninger mer enn 5ml/døgn fra colon, mindre sensitiv v/ ventrikkelblødning.) Gastroskopi: Ingen tegn til blødn kilde, coloscopi viste divertikler. Divertikulose kan være årsak til anemi med blødning i slimhinner.	2	Citalopram-Diclofenac Citalopram-Acetylsalisylsyre (GI blødning)
32	M 1929 Ta forholdsregler: 1:C4:Iprratropium-Salbutamol	1:Akutt trangvinkelglaukom	Brystsmerter. KOLS forverring. Ortostatisme, Funksjonssvikt	3	
33	K 1921 Akademisk interesse: 1:Ak:Acetylsalisylsyre-Dipyramidol (Persantin®)	1. Økt hemming av blodplatefunksjon.	Akutt hjerteinfarkt (NSTEMI), lungeødem, Hyperventilering. Nummen i fingre og tær. Høyt BS	3	
34	K 1914 Ta forholdsregler: 1:Druid:Ketobemidon-diazepam 2: Druid: Kodein-Diazepam 3: Druid: Morfin-Diazepam Andre/Akademisk interesse: 4:B3:Metoprolol-Diazepam 5:Ak:Digitoxin-Metoprolol	1,2,3:Økt sedasjon/CNS depresjon 4:Plasmakonsentrasjon av diazepam kan øke. (hemmet metabolisme) 5:Økt risiko for bradykardi og AV blokk. (additive effekter)	Nedsatt allmenntilstand etter FCF i august Fase ut behandling og behandle palliativt? Meget kort forventet levetid.	3	
35	M 1925 Andre/Akademisk interesse: 1:Ak:Digitoxin-Metoprolol	Økt risiko for bradykardi og AV blokk. (additive effekter)	Forvirring mulig grunnet UVI	3	
36	K 1926 Ta forholdsregler: 1:C4:Acetylsalisylsyre-Sertralin 2:C2:Sertralin-Metoklopramid Andre/Akademisk interesse: 4:B3:Sertralin-Metoprolol 3:B2+Druid: Hydroklortiazid-Sertralin	1: Risiko for GI blødninger øker 5-7x. Begge svekker trombocyttaggregering: ↓Serotonin i blodplater (viktig rolle i hemostose)+↓TXA2 (viktig for plateaggregering) og lokal irritasjon av mucosa 2: Dersom gitt samtidig økt risiko for ekstrapyramidale symptomer og serotoner aktivitet. LM har samme bivirkningsprofil, mekanisme ukjent. 3: hyponatremi, risiko størst hos eldre kvinner. Bivirkning av SSRI høy sekresjon av antidiuretisk hormon (ADH) → mindre utskillelse av vann, mer utskillelse av natrium. 4: ↑ plasmakons av metoprolol, sertralin hemmer CYP2D6	Funksjonssvikt. Magesmerter (pga nerver?) Ingen tegn til lleus/subileus. Divertikulose. Kvalme, forstoppelse, ↑dyspne, UVI, Slimhoste, feber. Lavt BT Hyponatremi: Sep. normorix mite	2	Hydroklortiazid-Sertralin (hyponatremi)
37	K 1918 -	-	Akutt delir. Funksjonssvikt Dehydrering, UVI		
38	K 1927 Ta forholdsregler: 1:C3+Druid:Digitoxin-Verapamil 2:C2+Druid:Warfarin-Paroxetin 3:Druid:Digitoxin-Hydroklortiazid 4:Druid:Warfarin-Dicloxacillin 5:Druid:Hydroklortiazid-Paroxetin Andre/Akademisk interesse: 3:B4:Digitoxin-Hydroklortiazid 4:B2:Warfarin-Dicloxacillin 5:B2:Hydroklortiazid-Paroxetin	1: Økt digitoxin (30-40%), verapamil kan hemme p-glycoprotein mediert metabolisme. 2: Økt risiko for blødning: ↓serotonin+Vitamin K 3. Hypokalemi øker myokardets følsomhet for digitalis, obs økt effekt og bivirkninger (brekninger, arytmier). Kalium 4,2=normal 4: J-effekt av warfarin, ↑ hepatisk metabolisme 5: hyponatremi. Natrium er i nedre grense 137 (137-145)	Akutt forvirring: Hjernemetastasebettinget Gangren Høyt digitoxinspeil 29 nmol/L. Ble konkludert med at det kan skyldes levermetastase også.	2	Digitoxin-Hydroklortiazid (høyt digitoxinspeil)
39	K 1919 Andre/Akademisk interesse: 1:B1:Prednisolon-Acetylsalisylsyre 2:Ak:Amlodipin-Simvastatin 3:B2:Acetylsalisylsyre-Dexametason	1. Økt risiko for GI blødning 2. Økt eksponering for simvastatin. 3: Ikke relevant. Dexametason	Akutt funksjonssvikt Ryggsmarter	3	

Pasient	Interaksjoner ved inntak	Mulige konsekvenser	Årsak til innleggelse	Sanns	Interaksjon
	4: Ak: Amlodipin-Acetylsalisylsyre	øvedråper. 4: Økt hemming av blodplatefunksjon			
40	M 1935 Ta forholdsregler: 1: C0+Druid: Warfarin-Betametason 2: Druid: Simvastatin-Warfarin Andre/Akademisk interesse: 2: B4: Simvastatin-Warfarin 3: B3: Metoprolol-Diazepam	1. Økt risiko for GI blødning 2. Økt blødningsrisiko: mulig mekanisme at simvastatin fortrenger warfarin fra proteinbindingssteder 3. Plasmakonsentrasjon av diazepam kan øke. Man har sett 18 % redusert clearance og 25 % økt AUC.	Erysipelas (hudinfeksjon) DVT?	3	
41	K 1918 Ta forholdsregler: 1: Druid: Ketobemidon-Nitrazepam	1. Økt sedasjon/CNS depresjon Ketorax brukes pga kroniske magesmerter. Observert påfølgende kraftig forvirring når gitt ved en anledning på sykehuset. Mulig grunn til fall. "journal: falltendens ikke klassifisert annet sted"	Fall mulig grunnet nitrazepamoverdose (speil 320 (<300)). Delir Funksjonssvikt, dehydrering, underernæring Smerter i nakke, ben, tinning.	2	Ketobemidon-Nitrazepam (fall)
42	K 1938	-	Hoftebrudd.		
43	K 1918 Bør unngås: 1. D4+Druid: Warfarin+Ibuprofen Ta forholdsregler: 2: C4+Druid: Warfarin-Paracetamol 3: C4+Druid: Ibuprofen-Hydroklortiazid 4: C4+Druid: Furosemid-Ibuprofen 5: C2+Druid: Warfarin-Tramadol 6: C0+Druid: Timolol-Ibuprofen 7: C0: Timolol-Glimepirid 8: C0: Losartan-Ibuprofen 9: Druid: Warfarin-Pivmecillinam 10: Druid: Metformin-Warfarin 11: Druid: Glimepirid-Warfarin 12: Druid: Metformin-Losartan 13: Druid: Digitoxin-Furosemid 14: Druid: Digitoxin-Hydroklortiazid Andre/Akademisk interesse: 13: B4: Digitoxin-Furosemid 14: B4: Digitoxin-Hydroklortiazid 15: Ak: Metformin-Hydroklortiazid 16: Ak: Insulin-Hydroklortiazid 17: Ak: Glimepirid-Hydroklortiazid	1. Risiko for alvorlig blødning 2. ↑Blødningsrisiko v/ paracetamoldoser over 2 g/døgn. 3+4. ↓BT senkende effekt (↓ renal PG syntese, ↓natriurese, forstyrret Cl transport) Risiko for forverring av hjertesvikt. 5. ↑effekt av warfarin, ↑ blødningsrisiko. 6.+7. - 8. Risiko for nyresvikt. Additiv ↑S-kalium Prostaglandinsyntese økes av ACE hemmer og hemmes av NSAIDs. 9. økt INR pga nedsatt produksjon av vitamin K fra tarmbakterier 10. ↑[Warfarin], økt INR 11. ↑[Warfarin], Økt INR 12. økt risiko for laktacidose, men nyrefunksjon OK 13+14 Hypokalemi øker myokardets følsomhet for digitalis, obs økt effekt og bivirkninger (brekninger, arytmier). (s-digitoxin 22 (8-15), kalium 3,5 (3,6-5,0)) 15+16+17. Risiko for forverring av diabetes (gjelder tiazider i høye doser)	↓AT, Ryggsmerter. Legemiddelsubstanser i terapeutiske doser som årsak til bivirkning/uønsket virkning (Warfarin, digitoxin) INR>8; (subkonjunktival blødning, neseblod, blåmerker på overarmen og skinnlegg.) Langsom atrieflimmer Hjertesvikt (Halsvenstuving, perifere ødemer)	2	Warfarin+Ibuprofen (blødning) Warfarin-Paracetamol Warfarin-Tramadol Warfarin-Pivmecillinam (økt INR, økt blødningsrisiko) Digitoxin-Furosemid Digitoxin-Hydroklortiazid (arytmier)
44	K 1923	-	↓AT, synkope Funksjonssvikt		
45	M 1923 Andre/Akademisk interesse: 1: B4: Klopido-grel (Plavix®)-Pantoprazol (Somac®)	1: ↓effekt av klopido-grel Ukjent klinisk betydning. Pantoprazol foretrukket dersom man skal ha PPI.	Respirasjonsstans Muligens costafRACTUR etter HLR. Mistenkt pneumoni.	3	
46	M 1917	-	Pneumoni residiv. ↓AT.		
47	M 1928	-	↓AT, ↑hodepine, dyspne Alzheimer forverring 2-4 fenazon koffein daglig		
48	K 1925	-	Funksjonssvikt etter fall. Epilepsi?		
49	K 1939	-	Synkoperer. Fraktur. Vondt i ansikt etter slag.		
50	K 1921	-	Intox. Fentanylplaster x 3		
51	M 1933	-	Ryggsmerter		
52	M 1921	-	Lungeødem (tungpust)		
53	M 1934 Ta forholdsregler: 1: Hydroklortiazid-karbamazepin 3: Druid: Karbamazepin-Zopiclone 4: Druid: Hydroklortiazid-Ramipril Andre/Akademisk interesse: 1: B2: Hydroklortiazid-karbamazepin 2: A0: Esomeprazol-Karbamazepin	1. Karbamazepin kan gi tap av natrium. Risiko for hyponatremi. (natrium 137 (137-145) 3. ↓[Zopiclone]. Karbamazepin ↑ CYP3A4, som metaboliserer zopiclone. 2. ↑[Karbamazepin] Pga begge substrat for CYP3A4. ±speil. 4. Risiko for ekstrem hypotensjon. Additative effekter.	Pneumoni residiv. Begynnende kognitiv svikt? ↓AT medikamentmisbruk Fare for sterke kogn bivirkninger av karbamazepin	2	Esomeprazol-Karbamazepin (kognitive bivirkninger av karbamazepin)
54	M 1933 Ta forholdsregler: 1: C0+Druid: Ibuprofen-Metoprolol 2: C0+Druid: Ibuprofen-Enalapril	1+2. ↓ Antihypertensiv effekt. NSAIDs hemmer renal produksjon av prostaglandiner (vasodilatorer) og kan også gi væskeretensjon	UVI, feber, influensa A. ↓AT. Økende kognitiv svikt.	3	
55	M 1923 Ta forholdsregler: 1: Druid: Warfarin-Simvastatin Andre/Akademisk interesse: 1: B4: Warfarin-Simvastatin 2: B4: Digitoxin-Furosemid	1: ↑[Warfarin]. Men INR er lav her. 2: Hypokalemi øker myokardets følsomhet for digitalis, obs økt effekt og bivirkninger (brekninger, arytmier). Kalium OK.	Økende hevelse u.ex Hjertesvikt Demens Obstipasjon	3	

Pasient	Interaksjoner ved innkomst	Mulige konsekvenser	Årsak til innleggelse	Sanns	Interaksjon
56	M 1926 Bør unngås: 1:D0+Druid:Acetylsalisylsyre-Warfarin Ta forholdsregler: 2:C3:Levotyroxin-Warfarin 3:C1+Druid:Prednisolon-Warfarin 4:C0+Druid:Kortison-Warfarin 5: Druid:Warfarin-Simvastatin Andre/Akademisk interesse: 5:B4:Warfarin-Simvastatin 6:B2:Simvastatin-Levotyroxin 7:B1:Prednisolon-Acetylsalisylsyre 8:B0:Kortison-Acetylsalisylsyre 9:Ak:Glimperid-Metoprolol 10:Ak:Furosemid-Prednisolon 11:Ak:Furosemid-Kortison	1.Risiko for alvorlig blødning. ↓produksjon av koagulasjonsfaktorer, ↓trombocyt aggregering og produksjon av mucosaprotektive prostaglandiner. 2:Økt følsomhet for warfarin. Levotyroxin øker nedbrytning av koagulasjonsfaktorer. Ok så lenge warfarindose innstilt etter INR. 3+4. Hemmet prostaglandinsyntese i mageslimhinne+økt blødningstendens. Mest risiko ved høye doser prednisolon. (her: 2,5 mg) 5: ↑[Warfarin]. INR stabil ved innleggelse. 6: ↓[levaxin] grunnet påvirkning av absorpsjon eller clearance. TSH OK. 7+8: Økt risiko for GI blødning 9-11: Økt hypoglykemisk effekt. OK BS.	Funksjonssvikt Fall Pneumoni Delir Rask atrieflimmer Dehydrering	3	
57	K 1926 -	-	Hoftebrudd		
58	K 1918 Andre/Akademisk interesse: 1:B1:Prednisolon-Acetylsalisylsyre	1: Økt risiko for GI blødning.	Delir pga smerter, dårlig sirkulasjon, sårinfeksjon, jernmangelanemi, elektrolyttforstyrrelser? Oppkast, kvalme (paracet)	2	Prednisolon-Acetylsalisylsyre (blødning-jernmangelanemi)
59	M 1930 Bør unngås: 1:Druid:Metotrexat-Acetylsalisylsyre Ta forholdsregler: 2:Druid:Acetylsalisylsyre-Enalapril 3:Druid:Kodein-Flunitrazepam 6:Druid:Kodein-Oxazepam Andre/Akademisk interesse: 4:B0:Budesonid-Amiodaron 5:Ak:Bumetanid-Prednisolon	1: ↑[metotrexat] (30-40 prosent), økt risiko for bla. benmargdepresjon. ↓CL MTX. (salisylater kompetitive). NSAIDs ↓ (PEG2) → ↓renal perfusjon. NSAIDs kan også ↓nyrefunksjon → akkumulering. Risiko mindre for lavdose MTX. (høydose ≥150 mg. Her: 7,5 mg/uke) Nyrefunksjon hos denne pasienten ganske god. (GFR>60, kreatinin 79 (60-100)) 2: ↓Antihypertensiv effekt. ASA hemmer renal produksjon av prostaglandiner (vasodilatorer) og prostaglandinmedierte hemodynamiske effekter av ACE hemmere. Mindre risiko for lavdose ASA <100 mg/dag. 3+6: Økt sedasjon/CNS depresjon. 4.Plasmakonsentrasjonen av budesonid kan øke, økt risiko for Cushings syndrom. 5. Økt risiko for hyokalemi. Kalium OK.	↓AT Suicidalforsøk Legemiddelintoksikasjon (pinex forte+sobril) --- ikke terapeutisk bruk Hypotyreose (cordarone) ↑BS (prednisolon)	3	
60	K 1917 Andre/Akademisk interesse: 1:A3:Metoprolol-Magnesium	1. ↑[metoprolol] plasma. Mekanisme: forsinket GI tømning, økt pH eller kompleksdannelse: ↓abs.	Delirium, fall. Hyponatremi, kalemi, magnesemi (Sep.Furix)	3	
61	K 1925 Ta forholdsregler: 1:C0+Druid:Kalsium-Alendronat	1: Redusert opptak av alendronat (begge ble inntatt morgen)	Pneumoni, forvirring ↓hukommelse, obstipasjon	3	
62 =75	K 1921 Andre/Akademisk interesse: 1:B0:Amitryptilin-Brimonidin 2:Ak:Nifedipin-Acetylsalisylsyre	1: teoretisk risiko for kardiovaskulære bivirkninger. (gjelder enteral eller parenteral amitryptilin og topikal brimoratio) 2: Økt hemming av blodplatefunksjon	Fall: Epileptisk anfall? Ustøhet UVI	3	
63	M 1922 Ta forholdsregler: 1:C4+Druid:Warfarin-Paracetamol 2:C3+Druid:Warfarin-Ciprofloxacin Andre/Akademisk interesse: 3:B3:Paracetamol-Ciprofloxacin	1: ↑Blødningsrisiko v/ paracetamoldoser over 2 g/døgn. 2: økt INR pga nedsatt produksjon av vitamin K fra tarmbakterier 3: Effekt av paracetamol kan forsinkes	↑svimmelhet, ↓AT Falt x 3. Akutt prerenal nyresvikt. Nyoppd skjulletmetastase INR > 8 ved innleggelse, lav Hb. Subduralt hematom. CT-caput: Ikke fersk blødning/ cerebralt insult	2	Warfarin-Paracetamol Warfarin-Ciprofloxacin (økt INR)
64	M 1917 Andre/Akademisk interesse: 1:Ak:Amlodipin-Acetylsalisylsyre	1: Økt hemming av blodplatefunksjon	Erysipelas Endret avføringsmønster	3	
65	M 1938 Ta forholdsregler: 1:Druid:Hydroklortiazid-Sertralin Andre/Akademisk interesse: 1:B2:Hydroklortiazid-Sertralin 2:B1:Olanzapin-Sertralin	1: hyponatremi, risiko størst hos eldre kvinner. Bivirkning av SSRI høy sekresjon av antidiuretisk hormon (ADH) → mindre utskillelse av vann, mer utskillelse av natrium. 2: Risiko for forlenget QTc-intervall (arytmier)	Stumt infarkt? Delir Urineretnsjon, dysuri UVI Dehydrering Smerter	3	
66	K 1926 -	-	Hoftebrudd		
67	M 1918 Ta forholdsregler: 1:C3+Druid:Digitoxin-Verapamil 2:C1+Druid:Warfarin-Citalopram Andre/Akademisk interesse: 3:B2+Ak:Mianserin-warfarin	1: Økt digitoxin (30-40%), verapamil kan hemme p-glycoprotein mediert metabolisme. 2: Økt risiko for blødning: ↓serotonin+Vit K 3: Økt eller redusert effekt av warfarin (finnes tre tilfeller av økt effekt og et tilfelle av redusert effekt) INR OK	Akutt forvirring, kognitiv svikt. Atrieflimmer, depresjon, underernæring Høyt digitoxinspeil (30 (10-25/8-15) redusert verapamildose under oppholdet)	2	Digitoxin-Verapamil (forvirring, atrieflimmer, depresjon, tap av appetitt)

Pasient	Interaksjoner ved inntak	Mulige konsekvenser	Årsak til innleggelse	Sanns	Interaksjon	
68	K 1919	-	-	Funksjonssvikt, UVI atrieflimmer, dehydrering		
69	K 1924	Ta forholdsregler: 1:C4+Druid:Spironolaktin+Lisinopril 2:C0+Druid:Alendronat-Kalsium 3:Druid:Allopurinol-Lisinopril	1: ↑risiko for hyperkalemi. Additiv reduksjon av renal kalium eliminasjon. Kalium OK 2: Redusert opptak av alendronat (begge ble inntatt morgen) 3: ↑risiko for hypersensitivitetsrx, (hudutslett+leukopeni), spes pasienter m/ nedsatt nyrefunksjon (Her:OK). Kan også skyldes allopurinol alene.	Funksjonssvikt Red almenntilstand UVI	3	
70	K 1926	Ta forholdsregler: 1:C0+Druid:Alendronat-Kalsium 2:Druid:Metformin-Losartan	1:Under kontroll 2: Mulig økt risiko for laktacidose, særlig ved på forhånd nedsatt nyrefunksjon. OK nyrefunksjon.	Funksjonssvikt. Lav Hb. NSTEMI. UVI	3	
71	M 1935	Ta forholdsregler: 1:Druid:Warfarin-Simvastatin 2:Druid:Digitoxin-Bumetanid Andre/Akademisk interesse: 1:B4:Warfarin-Simvastatin 3:Ak:Digitoxin-Metoprolol 4:A3:Metoprolol-Magnesium	1. ↑[Warfarin]. INR stabil ved innleggelse. 2. Hypokalemi øker myokardets følsomhet for digitalis, obs økt effekt og bivirkninger (brekninger, arytmier). Kalium OK 3. Økt risiko for bradykardi og AV blokk. 4. ↑[metoprolol] plasma. Mekanisme: forsinket GI tømning, økt pH eller kompleksdannelse: ↓ abs.	Funksjonssvikt Hypoaktivt delir? Syncope Nylig pneumoni, fortsatt ↓AT	2	Digitoxin-Metoprolol (syncope)
72	K 1927	Ta forholdsregler: 1:Druid:Allopurinol-Ramipril Andre/Akademisk interesse: 2:B2:Klopidogrel-Simvastatin	1: ↑risiko for hypersensitivitetsrx, (hudutslett+leukopeni), spes pasienter m/ nedsatt nyrefunksjon (Her:OK). 2: ↓ [Klopidogrel] Prodrug. Bla avh av CYP3A4 (CYP2C19 viktigst) Simvastatin kompetitiv hemmer av CYP3A4.	Funksjonssvikt, fall. Cerebralt insult? Nei, ingen holdepunkter for dette.	3	
73	K 1922	Ta forholdsregler: 1:C1+Druid:Prednisolon-Warfarin	1:Hemmet prostaglandinsyntese i mageslimhinne+økt blødningstendens. Mest risiko ved høye doser prednisolon. (her: 5 mg)	Fall; rygg+hoftraume. Funksjonssvikt, atrie- flimmer, akutt forvirring	3	
74	M 1929	Ta forholdsregler: 1:Druid:Insulin-Enalapril 2:Druid:Hydroklortiazid-Enalapril Andre/Akademisk interesse: 3:Ak:Insulin-Hydroklortiazid	1: Økt hypoglykemisk effekt. ACE hemmere kan øke insulinfølsomhet. 2: risiko for ekstrem hypotensjon (additiv effekt) 3:Forverring av diabetes	Funksjonssvikt Fall Slag? Forvirring Sekundær hyperparatyreoidea: Hypomagnesemi, vit-d mangel, hypokalsemi	2	Insulin-Enalapril (Fall) Hydroklortiazid-Enalapril (Fall)
75	K 1921	Andre/Akademisk interesse: 1:B0:Amitryptilin-Brimonidin 2:Ak:Nifedipin-Acetylsalisylsyre	1: teoretisk risiko for kardiovaskulære bivirkninger. (gjelder enteral eller parenteral amitryptilin og topikal brimoratio) 2: Økt hemming av blodplatefunksjon	Bevissthetstap (sanns ubehandlet epilepsi, igangsatt behandling)	3	
76	M 1933	Ta forholdsregler: 1:Druid:Acetylsalisylsyre-Ramipril Andre/Akademisk interesse: 2:Ak:Digitoxin-Carvedilol 3:Ak:Dipyramidol-Acetylsalisylsyre	1: ↓ Antihypertensiv effekt. ASA hemmer renal produksjon av prostaglandiner (vasodilatorer) og prostaglandinmedierte hemodynamiske effekter av ACE hemmere. Mindre risiko for lavdose ASA <100 mg/dag. 2: Økt risiko for bradykardi og AV blokk. (additive effekter) 3: Økt hemming av blodplatefunksjonen	UVI Nedsatt matlyst Forvirring Diare	3	
77	K 1924	-	-	Hoftebrudd, infeksjon, lav blodprosent		
78	M 1918	Ta forholdsregler/ Andre/Akademisk interesse: 1:Druid:Warfarin-Allopurinol	1.Økt antikoagulanteffekt. Ukjent mekanisme	Mistanke om kronisk GI blødning (Hb=8, pos hemofec, divertikler, INR OK. Sep. warfarin)	2	Warfarin-Allopurinol (blødning)
79	M 1935	Bør unngås 1:D4+Druid:Acetylsalisylsyre-Warfarin Ta forholdsregler: 2:Druid:Warfarin-Doxycyklin 3:Druid:Digitoxin-Bumetanid 4:Druid:Metoprolol-Rivastigmin Andre/Akademisk interesse: 2:B2:Warfarin-Doxycyklin 5:A2:Bumetanid-Doxyxyklin 6:Ak:Digitoxin-metoprolol	1: Økt blødningsrisiko. ↓TXA2 (viktig for plateaggregering) og lokal irritasjon av mucosa +↓vitamin K 2: økt INR pga nedsatt produksjon av vitamin K fra tarmbakterier 3: Hypokalemi øker myokardets følsomhet for digitalis, obs økt effekt og bivirkninger (brekninger, arytmier). Kalium OK 4:Økt risiko for bradykardi (bivirkning av rivastigmin) 5:Doxycyklin påvirker ikke plasmaureanivåene som andre tetracykliner.(OK ved red nyrefunksjon) 6:Økt risiko for bradykardi og AV blokk.	Hypoaktivt delir INR =4 Neseblødning (I følge datter i lang tid før oppstart av antikoag beh hatt tendens til neseblødn. Sykehuset oppfatter kombinasjonen marevan+albyl E+antibiotika som medvirkende årsak) Funksjonssvikt Dårlig mat og væskeinntak (rivastigmin-vagusstim., ASA-GI irritasjon~kvalme, digitoxin)	2	Acetylsalisylsyre-Warfarin Warfarin-Doxycyklin (Blødning) rivastigmin-Acetylsalisylsyre-digitoxin (kvalme grunnet vagusstimuli, GI irritasjon og digitoxin)
80	M 1926	-	-	Infeksjonsutløs delir. Malignitet i urinblære eller prostata. Sanns cancer prostata m/		

Pasient	Interaksjoner ved inntak	Mulige konsekvenser	Årsak til innleggelse	Sanns	Interaksjon	
81	K1921	-	-	skjellettmetastaser. Hematuri.		
82	K 1931	<p>Ta forholdsregler: 1:C0+Druid:Warfarin-Escitalopram 2:Druid:Digitoxin-Hydroklortiazid 3:Druid:Metoprolol-Escitalopram</p> <p>Andre/Akademisk interesse: 2:B4:Digitoxin-Hydroklortiazid 3:B3:Metoprolol-Escitalopram 4:B3:Metoprolol-Diazepam 5:B3:Hydroklortiazid-Escitalopram 6:Ak:Digitoxin-Metoprolol 7:Ak:Hydroklortiazid-Budesonid</p>	<p>1: Økt risiko for blødning: Jserotonin+Vit K 2: Kalium OK. Ikke tatt cozaar på et halvt år, og digitoxin seponert. 3. Opptil doblet kons av metoprolol. Escitalopram en svak hemmer av CYP2D6, som metaboliserer metoprolol 4: Plasmakonsentrasjonen av diazepam kan øke. Mekanismen er ukjent, men det er mulig pga hemmet diazepam metabolisme. 5:hyponatremi, risiko størst hos eldre kvinner. Bivirkning av SSRI høy sekresjon av antidiuretisk hormon (ADH) → mindre utskillelse av vann → mer utskillelse av natrium. Na+ 137(137-145) 6:Økt risiko for bradykardi og AV blokk. 7:Risiko for hypokalemi. Kalium OK</p>	<p>Hoftebrudd</p> <p>Atrieflimmer Hjertesvikt (stuvning) Dyspne Høyt digitoxinspeil (28 (10-25/8-15), seponert av fastlege 2 dager før innleggelse)</p>	3	
83	K 1924	<p>Bør unngås: 1:D4+Druid:Esomeprazol+Klopidogrel (Nexium®-Plavix®) Andre/Akademisk interesse: 2:B4:Amlodipin-Klopidogrel 3:B3:Simvastatin-Klopidogrel 4:A4:Amlodipin-Simvastatin 5:Ak:Amlodipin-Acetylsalisylsyre</p>	<p>1: ↓[klopidogrel]. Esomeprazol hemmer CYP2C19 som omdanner klopidogrel til aktiv metabolitt 2: ↓[klopidogrel]. Amlodipin hemmer CYP3A4 3: ↓[klopidogrel]. Simvastatin hemmer CYP3A4 3: ↑ [simvastatin]Amlodipin hemmer CYP3A4 4.: Økt hemming av blodplatefunksjonen</p>	<p>↓AT, funksjonssvikt, svimmelhet Hyponatremi Depresjon Ingen relevante organfunn</p>	3	
84	M 1917	-	-	Bystsmerter, ingen effekt av nitrox 3 Ingen problemer med brystmerter på sykehuset.		
85	M 1921	<p>Ta forholdsregler: 1:C4+Druid:Warfarin-Paracetamol Andre/Akademisk interesse: 2:Ak:Metoklopramid-Paracetamol</p>	<p>1: ↑Blødningsrisiko v/ paracetamoldoser over 2 g/døgn. 2: Økt absorpsjonshastighet av paracetamol.</p>	<p>↓AT, svimmelhet. Smerter fra rygg. Atrieflimmer Depresjon</p>	3	
86	M 1919	<p>Ta forholdsregler: 1:Druid:Metformin-Losartan Andre/Akademisk interesse: 2:Ak:Metformin-Hydroklortiazid 3:Ak:Metformin-Atenolol</p>	<p>1: Metformin kan hope seg opp i kroppen. Mulig økt risiko for laktacidose, særlig ved på forhånd redusert nyrefunksjon. Losartan kan gi nedsatt nyrefunksjon, men også være nyreprotektiv, kreatinin 194, 77 kg →GFR 21 2: Risiko for forverrelse av diabetes. 3: Økt hypoglykemisk effekt.</p>	<p>Funksjonssvikt Veldig ustø Økende demens siste tiden</p>	3	
87	M 1918	-	-	Hypertensjon Funksjonssvikt Dyspne Moderate ankelødemer		
88	M 1932	<p>Ta forholdsregler: 1:Druid:Karbamazepin-Hydroklortiazid Andre/Akademisk interesse: 1:B2:Karbamazepin-Hydroklortiazid 2:Ak:Dipyramidol-Acetylsalisylsyre</p>	<p>1: Karbamazepin kan gi tap av natrium. Risiko for hyponatremi Natrium OK 2: Økt hemming av blodplatefunksjonen</p>	<p>Syncope? Oppfattes som epilepsi Dyspne Makrocytær anemi</p>	3	
89	M 1916	<p>Ta forholdsregler: 1:C4+Druid:Citalopram-Acetylsalisylsyre</p>	<p>1: Risiko for GI blødninger øker 5-7x. Begge svekker trombocyttagregering: JSerotonin i blodplater (viktig rolle i hemostose)+JTXA2 (viktig for plateaggregering) og lokal irritasjon av mucosa</p>	<p>Hjerteinfarkt (NSTEMI) Fall</p>	3	
90	M 1933	-	-	↓AT, Nedsatt matlyst. Norovirus		
91	M 1931	<p>Ta forholdsregler: 1:Druid:Metformin-Enalapril 2:Druid:Digitoxin-Bumetanid 3:Druid:Allopurinol-Enalapril Andre/Akademisk interesse: 4:Ak:Digitoxin-Metoprolol 5:Ak:Metoprolol-Metformin</p>	<p>1:Metformin kan hope seg opp i kroppen. Mulig økt risiko for laktacidose, særlig ved på forhånd redusert nyrefunksjon. ACE hemmere kan øke insulinfølsomhet → også risiko for Økt hypoglykemisk effekt 2: Hypokalemi øker myokardets følsomhet for digitalis, obs økt effekt og bivirkninger (brekninger, arytmier). Kalium OK 3: ↑risiko for hypersensitivitetsrx, (hudutslett+leukopeni), spes pasienter m/ nedsatt nyrefunksjon (Her:OK). 4: Økt risiko for bradykardi og AV blokk. 5: Økt hypoglykemisk effekt.</p>	<p>Hjertesvikt Økende forvirring Cerebralt insult Delirium</p>	3	
92	M 1916	-	-	Diare		

Pasient	Interaksjoner ved inntak	Mulige konsekvenser	Årsak til innleggelse	Sanns	Interaksjon	
93	M 1934	-	-	Funksjonssvikt, fall		
94	K 1921	Ta forholdsregler: 1:C3+Druid:Levotyroxin-Kalsium 2:B2:Simvastatin-Levotyroxin	1: Kalsium kan redusere opptaket av levaxin (kompleksdannelse) 2: ↓[levaxin] grunnet påvirkning av absorpsjon eller clearance.	Dyspnoe, fall.	3	
95	K 1927	-	-	Funksjonssvikt, Hofte smerter, ↓AT, Treg avføring, Vekttap		
96	M 1944	Ta forholdsregler: 1:Druid:Acetylsalisylsyre-Ramipril	1: ↓ Antihypertensiv effekt. ASA hemmer renal produksjon av prostaglandiner (vasodilatorer) og prostaglandinmedierte hemodynamiske effekter av ACE hemmere. Mindre risiko for lavdose ASA <100 mg/dag.	NSTEMI	3	
97	K 1934	-	-	Causa sosialis (avh av 93 hjemme)		
98	M 1925	-	-	Hoftebrudd		
99	M 1925	Bør unngås: 1:D3+Druid:Warfarin-Etoricoxib Ta forholdsregler: 2:C4+Druid:Warfarin-Paracetamol 3:C0+Druid:Warfarin-Escitalopram 4:Druid:Etoricoxib-Enalapril 5:Druid:Timolol-Rivastigmin 6:Druid:Morfine-Oxazepam Andre/Akademisk interesse: 4:B2:Etoricoxib-Enalapril 7:B0:Timolol-Etoricoxib 8:B0:Timolol-Nifedipin	1: Økt blødningsrisiko. ↓vit K+ skade av GI mucosa + konkurranse om CYP2C9 metaboliserende enzym. 2: ↑Blødningsrisiko v/ paracetamoldoser over 2 g/døgn. 3: Økt risiko for blødning: ↓serotonin+Vit K 4: ↓ antihypertensiv effekt av ACE-hemmere. Kombinasjonen øker risikoen for nedsatt nyrefunksjon samt ødem. (har litt nedsatt nyrefunksjon) 5+7+8: Ikke relevant, timolol øyedråper. 6: Økt sedasjon/CNS depresjon	Fall. Trett, slapp. Funksjonssvikt Demens Hjernelagsequele	2	Morfine-Oxazepam (Økt sedasjon)
100	K 1922	-	-	Dyspne, pleuravæske		
101	M 1922	-	-	Syncope Kvalme. Dysfasi.		
102	M 1919	Ta forholdsregler: 1:Druid:Insulin-Ramipril 2:Druid:Glipizid-Ramipril Andre/Akademisk interesse: 3:Ak:Insulin-Metoprolol 4:Ak:Glipizid-Metoprolol	1-4: Økt hypoglykemisk effekt (HbA1c= 7,4)	Funksjonssvikt, hjertesvikt, anemi, leggsår, pneumothorax, pleuravæske.	3	
103	K 1928	-	-	Fall, ankelfraktur. Pneumoni. Norovirus. Ny kognitiv svikt.		
104	K 1944	-	-	Hoftebrudd		
105	K 1918	Ta forholdsregler: 1:C4+Druid:Warfarin-Paracetamol 2:Druid:Warfarin-Pivmecillinam 3:Druid:Metformin-Losartan	1: ↑Blødningsrisiko v/ paracetamoldoser over 2 g/døgn. 2: Økt risiko for blødning 3: Mulig økt risiko for laktacidose, særlig ved på forhånd nedsatt nyrefunksjon. (nyref OK)	Rescidiv av ryggmerter (=samme som pas 43). Lettgradig hyponatremi og hyperkalsemi.	3	
106	K 1929	-	-	Kronisk subduralt hematom. TIA. Klassisk sensorisk afasi.		
107	K 1918	-	-	↓AT. Dehydrering. Fall. Nekroser på fingrene.		
108	K 1927	Andre/Akademisk interesse: 1:B3+Ak:Risperidon+Sertralin	1: Risiko for ekstrapyramidale bivirkninger. Eksponering for risperidon kan øke. Sertralin hemmer CYP3A4 som er involvert i metabolismen av Risperidon. Mest aktuelt for sertalin i doser over 100 mg.	Hoftebrudd	2	Risperidon+Sertralin (↓motorisk kontroll)
109	K 1934	Andre/Akademisk interesse: 1:B3:Kalsium-Esomeprazol	1:↓Abs av kalsium. Over flere år øker risiko for frakturer	Cerebralt insult? Sterke hodesmerter. Svimmel, uvel, kvalm, desorientert. ↓AT. Vekttap.	3	
110	K 1946	Ta forholdsregler: 1:Druid:Fentanyl-Oxazepam Andre/Akademisk interesse: 2:B1:Prednisolon-ASA 3:Ak:Fentanyl-Alimemazin 4:Ak:Teofyllin-Oxazepam 5:Ak:Oxazepam-Alimemazin 6:Ak:Formoterol-Teofyllin	1+3+5: Økt sedasjon/CNS depresjon 2: Økt risiko for GI blødning. 4: Nedsatt sedasjon av oxazepam. 6: Økt betaadrenerg effekt	Dyspne Kols exacerbasjoner (FEV1 0,53 (25%)) Smerter i magen (har kroniske smerter til vanlig, magesmerter avtatt under oppholdet) + fentanyl og teofyllin kan også gi	2	Prednisolon-ASA Fentanyl-Teofyllin (smerter i magen)
111	K 1931	Ta forholdsregler: 1:C1+Druid:Warfarin-Citalopram Andre/Akademisk interesse: 2:B3:Hydrokortiazid-Citalopram 3:B2:Citalopram-Furosemid 4:Ak:Citalopram-Klorprotixen(truxal®) 5:Ak:Oxazepam-Klorprotixen	1: Økt risiko for blødning: ↓serotonin+Vit K 2+3+5: hyponatremi, risiko størst hos eldre kvinner. Bivirkning av SSRI høy sekresjon av antidiuretisk hormon (ADH) → mindre utskillelse av vann → mer utskillelse av natrium. 4:Økt risiko for ekstrapyramidale bivirkninger	UVI, urosepsis. Nyresvikt (oppfattes som å være prerenalt grunnet dehydrering) tiaid + furix. Ikke i database! Immobilisering, nyoppstått urininkontinens.	2	Hydrokortiazid-Furosemid (dehydrering)
112	M 1918	-	-	Brystmerter		
113	K 1930	Andre/Akademisk interesse: 1:B0:Levotyroxin-Pantoprazol	1: ↓abs av levotyroxin ved langtidsbehandling. Mekanisme: Endret pH.	Imovaneintox i suicidalhensikt	3	
114	K 1923	-	-	NSTEMI + hjerteinfarkt. Dysartri+hodepine.		
115	M 1922	Ta forholdsregler:	1:Hemmet prostaglandinsyntese i	INR >8	2	Warfarin-Amoxicillin

Pasient	Interaksjoner ved inntak	Mulige konsekvenser	Årsak til innleggelse	Sanns	Interaksjon
	1:C1+Druid: Prednisolon-Warfarin Andre/Akademisk interesse: 2:B2:Warfarin-Amoxicillin	mageslimhinne+økt blødningsstendens. Mest risiko ved høye doser prednisolon. Her: 40 mg i 1 uke 2: Økt antikoagulasjonseffekt med økt INR mulig pga. nedsatt produksjon av vitamin K fra tarmbakterier	(Nylig økt fra 8-9 t warfarin/uke grunnet lav INR. Ingen tegn til blødning. Andre Prednisolon og amoxicillin 6 dager før innleggelse pga nedre luftveisinfeksjon)		(Høy INR)
116	K 1924 Ta forholdsregler+ Andre/Akademisk interesse: 1:Druid+B3:Escitalopram-Metoprolol	1: . Opptil doblet kons av metoprolol.--> hypotensjon Escitalopram en svak hemmer av CYP2D6, som metaboliserer metoprolol	Funksjonssvikt. Demens. Akutt forvirring og svimmelhet	2	Escitalopram-Metoprolol (hypotensjonssvimmelhet)
117	K 1925	-	Hoftebrudd Akutt posthemoragisk anemi.		
118	K 1924 Ta forholdsregler: 1:Druid:Digitoxin-Furosemid Andre/Akademisk interesse: 1:B4:Digitoxin-Furosemid 2:A3:Amitriptylin-Mirtazapin 3:Ak:Digitoxin-Metoprolol 4:Ak:Metoprolol-Amitriptylin	1: Hypokalemi øker myokardets følsomhet for digitalis, obs økt effekt og bivirkninger (brekninger, arytmier). Kalium OK 2: Endret farmakokinetikk av begge 3: Økt risiko for bradykardi og AV blokk. 4: Økt BT senkende effekt	Utspilt mage (Obstipasjon hele colon) Kan komme av furosemid som gir dehydrering og amitriptylin som er antikolinerg. Interaksjon som ikke står i database. ↓AT Nyresvikt Pneumoni	2	Furosemid-amitriptylin (obstipasjon)
119	M 1929 Andre/Akademisk interesse: 1:Ak:Glimperid-Metoprolol 2:Ak:Metformin-Metoprolol	1+2: Økt hypoglykemisk effekt	Hoftebrudd	3	
120	K 1910 Andre/Akademisk interesse: 1:B0:Pantoprazol-Kalsium	1: Absorpsjon av kalsium kan minke. Ved langtidsbehandling og høye doser av protonpumpemhemmer over flere år øker risikoen for frakturer	Vekttap. Smarter i larynx, svelgevansker Dyspnoe+slimhoste Funksjonssvikt	3	
121	K 1928 Ta forholdsregler: 1:Druid:Insulin-Enalapril 2:Druid:Hydroklortiazid-Enalapril Andre/Akademisk interesse: 3:B0:Zopiklon-Moksonidin 4:Ak:Insulin-Hydroklortiazid 5:Ak:Insulin-Metoprolol 6:Ak:Acetylsalisylsyre-Felodipin	1: Økt hypoglykemisk effekt. ACE hemmere kan øke insulinfølsomhet. 2: Risiko for ekstrem hypotensjon 3: Forverrelse av diabetes 4: Forverrelse av diabetes 5: Økt hypoglykemisk effekt. 6: Økt hemming av blodplatefunksjonen 3: Additivt svekket psykomotorisk ytelse → Kognitiv funksjon kan nedsettes.	Funksjonssvikt; slapp og trett Blodig oppkast, høy CRP. Nyresvikt (enalapril, hydroklortiazid, metoprolol, felodipin senker trykk. Interaksjon som ikke står i database.) Redusert hukommelse	2	Enalapril, hydroklortiazid, metoprolol, felodipin (nyresvikt)
122	K 1919 Andre/Akademisk interesse: 1:B3:Metoprolol-Lerkanidipin 2:B2:Acetylsalisylsyre-Dexametason 3:B1:Prednisolon-Acetylsalisylsyre 4:A3+Ak:Metoklopramid-Paracetamol 5:Ak:Lerkanidipin-Acetylsalisylsyre	1: ↓[Lerkanidipin] ukjent mekanisme 2+3: Økt risiko for GI blødning. 4: Økt absorpsjonshastighet av paracetamol 5: Økt hemming av blodplatefunksjonen	Smarter i thorax, hofte, bekken.	3	
123	K 1925 Ta forholdsregler: 1:C4+Druid:Warfarin-Paracetamol 2:C0+Druid:Alendronat-Kalsium	1: ↑Blødningsrisiko v/ paracetamoldoser over 2 g/døgn. 2: Redusert opptak av alendronat (begge ble inntatt morgen)	Funksjonssvikt, ryggsmarter. Nytilkommen kompresjonsfraktur.	2	Alendronat-Kalsium (fraktur)
124	K 1921 Andre/Akademisk interesse: 1:B2:Furosemid-Karbamazepin	1: Karbamazepin kan gi tap av natrium. Risiko for hyponatremi. Nullet furosemid. --> normal natrium. Karbamazepinspeil normalt.	Fall, syncop: Natrium var lav v/innleggelse. epileptisk anfall? (mest sannsynlig aortastenose, oppstår i forbindelse med fysisk aktivitet) Hodeskade. Utredes for svimmelhet. Orker lite og blir fort sliten.	2	Furosemid-Karbamazepin (hyponatremi – fall)
125	M 1922	-	Cerebralt insult? Muligens TIA 2 uker siden. Fall x flere. Ortostatisme grunnet nyoppstartet losartan? Dysartri.		
126	M 1926	-	Fall. Akutt forvirring. Redusert allmenntilstand. Dysartri. Sanns UVI. Subduralt hematom.		

Legemiddelinteraksjonene er funnet ved søk i interaksjonsdatabasene DRUID og SFINX

Interaksjonene i SFINX rangeres etter et system av bokstaver (A-D, indikerer alvorlighetsgrad) kombinert med tall (1-4; indikerer dokumentasjonsgrad). En D4 interaksjon vil etter dette systemet være vurdert å ha en høy alvorlighets- og dokumentasjonsgrad.

Interaksjonene i DRUID rangeres etter et system av symboler; Bør unngås, ta forholdsregler og akademisk interesse.

Appendiks V:**Preparater oppført i kurve som ikke var søkbare i SFINX eller DRUID**

Virkestoff	Handelsnavn	Ikke søkbar i:
Benserazid	Madopar®	SFINX
Bimatoprost	Lumigan®	SFINX
Dexchlorfeniramin	Polaramin®	SFINX
Ernæring		SFINX, DRUID
Flumazenil	Anexate®	SFINX
Fosfat		SFINX
Glukose	Glucos ®	SFINX
Jern	Duroferon ®	SFINX
Kalsipotriol	Daivonex ®	SFINX
Kalsitriol	Silkis ®	SFINX
Laktulose	Laktulose®	SFINX
Latanoprost	Xalatan ®	SFINX
Metanaminhippurat	Hiprex®	SFINX
Mucopolysakkaridpolysulfat	Hirudoid®	SFINX
NaCl	Ringer-acetat®	SFINX, DRUID
Natriumpikosulfat	Laxoberal®	SFINX
Nystatin	Mycostatin®	SFINX
Sennosid A+B	Pursennid®	SFINX
Tiotropium	Spiriva®	SFINX
Tran		SFINX, DRUID
Vitaminer	Nycoplus Multi®	SFINX
Vitamin B (cyanocobalamin)	Afi B-total®	SFINX
Vitamin B (cyanocobalamin)	B-kombin®	SFINX
Vitamin B (cyanocobalamin)	Triobe®	SFINX
Vitamin B (cyanocobalamin)	Vitamin B12 ®	SFINX
Vitamin C (cyanocobalamin)	Nycoplus C- vitamin®	SFINX
Vitamin K (Phytomenadion)	Konaktion®	SFINX

Appendiks VI:

Fullstendig liste over legemiddelinteraksjoner påvist i perioden

Interaksjon	Mulig konsekvens	Antall	FK	FD	FK+FD	Ukjent	Potensert	Redusert	Database
D- Bør unngås									
Warfarin – Acetylsalisylsyre	Økt blødningsrisiko	3		3			3		D4, Δ
Warfarin –Etoricoxib	Økt blødningsrisiko	1			1		1		D3, Δ
Warfarin –Ibuprofen	Økt blødningsrisiko	1			1		1		D4, ∞
Esomeprazol-Klopidogrel	↓ [Klopidogrel]	1	1					1	D4, ∞
Metotrexat-Acetylsalisylsyre	↑ [Metotrexat]	1	1				1		C3, ∞
Fenytoin-Oxykodon	↓ [Oxykodon]	1	1					1	D0, Δ
Haloperidol-kodein	↓ [kodein]	2	2					2	D3
Karbamazepin-Diazepam	↓ [diazepam]	1	1					1	D0
Magnesium-Doxycyklin	↓ [doxycyklin]	1	1					1	D0, Δ
Kalsium-Ciprofloxacin	↓ [ciprofloxacin]	1	1					1	D3, Δ
C- ta forholdsregler									
Acetylsalisylsyre-Ibuprofen	Økt blødningsrisiko	1		1			1		C3, Δ
Acetylsalisylsyre-Escitalopram	Økt blødningsrisiko	3		3			3		C4, Δ
Acetylsalisylsyre-Paroxetin	Økt blødningsrisiko	1		1			1		C2, Δ
Acetylsalisylsyre-Citalopram	Økt blødningsrisiko	2		2			2		C4, Δ
Acetylsalisylsyre-Sertralin	Økt blødningsrisiko	1		1			1		C4
Warfarin-Escitalopram	Økt blødningsrisiko	4			4		4		C0, Δ
Warfarin-Citalopram	Økt blødningsrisiko	2			2		2		C1, Δ
Warfarin-Paroxetin	Økt blødningsrisiko	1			1		1		C2, Δ
Warfarin-Tramadol	Økt blødningsrisiko	3			3		3		C2, Δ
Warfarin-Paracetamol	Økt blødningsrisiko	9				9	9		C4, Δ
Warfarin-Prednisolon	Økt blødningsrisiko	3		3			3		C1, Δ
Warfarin-Kortison	Økt blødningsrisiko	1		1			1		C0, Δ
Warfarin-Ciprofloxacin	Økt blødningsrisiko	3				3	3		C3, Δ
Warfarin-Cefuroxim	Økt blødningsrisiko	2				2	2		Δ
Warfarin-Pivmecillinam	Økt blødningsrisiko	2				2	2		Δ
Warfarin-Dicloxacillin	Økt blødningsrisiko	1				1	1		Δ
Warfarin-Doxycyklin	Økt blødningsrisiko	2				2	2		B2, Δ
Warfarin-Piperacillin	Økt blødningsrisiko	1				1	1		Δ
Warfarin-Levotyroxin	Økt blødningsrisiko	1		1			1		C3
Warfarin-Simvastatin	Økt blødningsrisiko	5	5				5		B4, Δ
Warfarin-Metformin	Økt blødningsrisiko	1				1	1		Δ
Warfarin-Glimepirid	Økt blødningsrisiko	1				1	1		Δ
Warfarin-Allopurinol	Økt blødningsrisiko	1	1				1		Δ
Citalopram-Diclofenac	Økt blødningsrisiko	1		1			1		C4, Δ
Escitalopram-Dalteparin	Økt blødningsrisiko	1		1			1		C0
Citalopram-Dalteparin	Økt blødningsrisiko	1		1			1		C0
Sertralin-Dalteparin	Økt blødningsrisiko	1		1			1		C0
Escitalopram-Tramadol	Serotonergt syndrom	1		1			1		C1, Δ
Citalopram-Tramadol	Serotonergt syndrom	1		1			1		C1, Δ
Diclofenac-Furosemid	↓antihypertensiv effekt	1		1			1		C4, Δ
Ibuprofen-Furosemid	↓antihypertensiv effekt	1		1			1		C4, Δ
Ibuprofen-Bumetanid	↓antihypertensiv effekt	1		1			1		C4, Δ
Ibuprofen-Hydroklortiazid	↓antihypertensiv effekt	2		2			2		C4, Δ
Ibuprofen-Kandesartan	↓antihypertensiv effekt	1		1			1		C0
Ibuprofen- Losartan	↓antihypertensiv effekt	1		1			1		C0, Δ
Ibuprofen-Lisinopril	↓antihypertensiv effekt	1		1			1		C0, Δ
Ibuprofen-Enalapril	↓antihypertensiv effekt	1		1			1		C0, Δ
Ibuprofen-Spironolakton	↓antihypertensiv effekt	1		1			1		C0, Δ
Ibuprofen-Karvedilol	↓antihypertensiv effekt	1		1			1		C0, Δ

Interaksjon	Mulig konsekvens	Antall	FK	FD	FK+FD	Ukjent	Potensert	Redusert	Database
Ibuprofen-Metoprolol	↓antihypertensiv effekt	1		1			1		C0, Δ
Etoricoxib-Enalapril	↓antihypertensiv effekt	1		1			1		B4, Δ
Acetylsalisylsyre-Enalapril	↓antihypertensiv effekt	4		4			4		Δ
Acetylsalisylsyre-Ramipril	↓antihypertensiv effekt	2		2			2		Δ
Hydroklortiazid-Ramipril	Hypotensjon	1		1			1		Δ
Hydroklortiazid-Enalapril	Hypotensjon	5		5			5		Δ
Furosemid-Enalapril	Hypotensjon	1		1			1		Δ
Metoprolol-Escitalopram	Hypotensjon (↑[Metoprolol])	3	3				3		Δ
Metoprolol- Citalopram	Hypotensjon (↑[Metoprolol])	1	1				1		Δ
Digitoxin-Furosemid	Hypokalemi	9		9			9		B4, Δ
Digitoxin-Bumetanid	Hypokalemi	3		3			3		B4, Δ
Digitoxin-Hydroklortiazid	Hypokalemi	3		3			3		B4, Δ
Kalium-Ramipril	Hyperkalemi	1		1			1		Δ
Spirolakton-Lisinopril	Hyperkalemi	1		1			1		C4, Δ
Hydroklortiazid-karbamazepin	Hyponatremi	2		2			2		B2, Δ
Paroxetin-Hydroklortiazid	Hyponatremi	1		1			1		B2, Δ
Sertralin-Hydroklortiazid	Hyponatremi	2		2			2		B2, Δ
Metformin-Losartan	Laktacidose	4		4			4		Δ
Metformin-Enalapril	Laktacidose	2		2			2		Δ
Gentamycin-Furosemid	Nefrotoksisitet og ototoksisitet	1		1			1		C3, Δ
Furosemid-Cefalotin	Nefrotoksisitet	1				1	1		Δ
Furosemid-Cefotaxim	Nefrotoksisitet	1				1	1		Δ
Furosemid-Cefuroxim	Nefrotoksisitet	1				1	1		Δ
Insulin-Enalapril	↑hypoglykemisk effekt	4		4			4		Δ
Insulin-Ramipril	↑hypoglykemisk effekt	1		1			1		Δ
Glipizid-Ramipril	↑hypoglykemisk effekt	1		1			1		Δ
Glimepirid-Trimetoprim	↑hypoglykemisk effekt	1				1	1		C1
Timolol-Glimepirid	Maskert hypoglykemi	1		1				1	C0
Glimepirid-Hydrokortison	Forverrelse av diabetes	1		1				1	C0
Metformin-Hydrokortison	Forverrelse av diabetes	1		1				1	Δ
Insulin-Hydrokortison	Forverrelse av diabetes	1		1				1	Δ
Glimepirid-Prednisolon	Forverrelse av diabetes	1		1				1	Δ
Metformin-Prednisolon	Forverrelse av diabetes	1		1				1	Δ
Insulin-Prednisolon	Forverrelse av diabetes	4		4				4	Δ
Oxazepam-Fentanyl	Økt sedasjon/ CNS depresjon	2		2			2		Δ
Oxazepam-Oxykodon	Økt sedasjon/ CNS depresjon	3		3			3		Δ
Oxazepam-Ketobemidon	Økt sedasjon/ CNS depresjon	3		3			3		Δ
Oxazepam-Kodein	Økt sedasjon/ CNS depresjon	2		2			2		Δ
Oxazepam-Morfin	Økt sedasjon/ CNS depresjon	5		5			5		Δ
Diazepam-Oxykodon	Økt sedasjon/ CNS depresjon	3		3			3		Δ
Diazepam-Ketobemidon	Økt sedasjon/ CNS depresjon	4		4			4		Δ
Diazepam-Morfin	Økt sedasjon/ CNS depresjon	3		3			3		Δ
Diazepam-Kodein	Økt sedasjon/ CNS depresjon	2		2			2		Δ
Nitrazepam-Ketobemidon	Økt sedasjon/ CNS depresjon	1		1			1		Δ
Flunitrazepam-Kodein	Økt sedasjon/ CNS depresjon	1		1			1		Δ
Midazolam-Morfin	Økt sedasjon/ CNS depresjon	1		1			1		Δ
Midazolam-Buprenorfin	Økt sedasjon/ CNS depresjon	2		2			2		Δ
Zopiclon-Morfin	Økt sedasjon/ CNS depresjon	1		1			1		Δ
Esomeprazol-Diazepam	Økt sedasjon (↑[Diazepam])	1	1				1		A0, Δ
Oxykodon-Verapamil	Økt sedasjon (↑[Oksykodon])	1	1				1		Δ
Metoklopramid-Sertralin	Ekstrapyramidale bivirkninger	2			2		2		C2
Metoklopramid-Ranitidin	Ekstrapyramidale bivirkninger	1		1			1		C4
Donepezil-Haloperidol	Ekstrapyramidale bivirkninger	1		1			1		Δ
Rivastigmin-Haloperidol	Ekstrapyramidale bivirkninger	2		2			2		Δ
Rivastigmin-Metoprolol	Bradykardi	2		2			2		Δ
Rivastigmin-Timolol	Bradykardi	1		1			1		Δ
Donepezil-Metoprolol	Bradykardi	1		1			1		Δ
Allopurinol-Lisinopril	Hypersensitivitetsreaksjoner	1				1	1		Δ
Allopurinol-Ramipril	Hypersensitivitetsreaksjoner	1				1	1		Δ

Interaksjon	Mulig konsekvens	Antall	FK	FD	FK+FD	Ukjent	Potensert	Redusert	Database
Allopurinol-Enalapril	Hypersensitivitetsreaksjoner	1				1	1		Δ
Ipratropium-Salbutamol	Akutt trangvinkelglaukom	10		10			10		C4
Ipratropium-Terbutalin	Akutt trangvinkelglaukom	1		1			1		C2
Digitoxin-Levotyroxin	↓ effekt av digitoxin	1	1					1	B2, Δ
Tolterodin-Donepezil	↓[Donepezil]	1		1				1	Δ
Salbutamol-Atenolol	↓[Salbutamol]	1		1				1	Δ
Salbutamol-Metoprolol	↓[Salbutamol]	2		2				2	Δ
Fenytoin-zopiclone	↓[Zopiklone]	1	1					1	Δ
Karbamazepin-Zopiclone	↓[Zopiklone]	2	2					2	Δ
Karbamazepin-Paracetamol	↓[Paracetamol], akkumulering	2	2					2	C3, Ak
Paracetamol-Ondansetron	↓[Paracetamol]	1	1					1	C0, Δ
Haloperidol-Tramadol	↓[Tramadol]	3	3					3	C3
Karbamazepin-Atorvastatin	↓[Atorvastatin]	1	1					1	C1, Δ
Fenytoin-Mirtazapin	↓[Mirtazapin]	1	1					1	C3, Δ
Kalsium-Alendronat	↓[Alendronat]	9	9					9	C0, Δ
Kalsium-Levotyroxin	↓[Levotyroxin]	1	1					1	C3, Δ
Fenytoin-Paracetamol	↓[Paracetamol], akkumulering	1	1					1	C3, Ak
Digitoxin-Verapamil	↑ effekt av digitoxin	4			4		4		C3, Δ
Teofyllin-Amiodaron	↑[Teofyllin]	1	1				1		C1
Amoxicillin-Metotrexat	↑ [Metotrexat]	1	1				1		C2, Δ
Ciprofloxacin-Levotyroxin	↓[Levotyroxin]	1				1		1	C2, Δ
Pantoprazol-Dipyramidol	↓[Dipyridamol]	1	1					1	C0
Esomeprazol- Dipyramidol	↓[Dipyridamol]	2	2					2	C0
Sum		245	48	149	18	30	178	67	

Appendiks VII:**Påviste interaksjoner som gjaldt for andre administrasjonsveier/formuleringer**

Interaksjon	Antall	Forklaring
Warfarin-Betametason	1	Gjelder ikke for betametason liniment, kun enteralt/ peroralt
Magnesium-Gabapentin	1	Gjelder ikke for magnesiumtilskudd, kun antacida.
Magnesium-levotyroxin	1	Gjelder ikke for magnesiumtilskudd, kun antacida.
Magnesium-Dexametason	1	Gjelder ikke for dexametason øyedråper, kun enteralt/ peroralt
Haloperidol-Sigarettøyk	1	Sigarettøyk klassifiserer ikke som legemiddel
Ibuprofen-Timolol	1	Gjelder ikke for timolol øyedråper, kun enteralt/ peroralt.
Warfarin-Dexametason	1	Gjelder ikke for dexametason øyedråper, kun enteralt/ peroralt

Appendiks VIII:

Interaksjoner som ble funnet å ha en mulig sammenheng med innleggelsesårsak

Symptomer	Interaksjoner	Interaksjonsgrad
Økt sedasjon/Fall (8 pasienter)	Furosemid-Karbamazepin	Akademisk interesse
	Risperidon-Sertralin	Akademisk interesse
	Morfin-Oxazepam	Ta forholdsregler
	Insulin-Enalapril	Ta forholdsregler
	Digitoxin-Metoprolol	Akademisk interesse
	Ketobemidon-Nitrazepam	Ta forholdsregler
	Digitoxin-Karvedilol	Akademisk interesse
	Oxazepam-Fentanyl	Ta forholdsregler
	Hydroklortiazid-Enalapril	Ta forholdsregler
Magesmerter/ høy INR/ blødning (8 pasienter)	Warfarin-Amoxicillin	Akademisk interesse
	Warfarin-Doxycyklin	Ta forholdsregler
	Warfarin-Ciprofloxacin	Ta forholdsregler
	Warfarin-Paracetamol	Ta forholdsregler
	Warfarin-Tramadol	Ta forholdsregler
	Warfarin-Pivmecillinam	Ta forholdsregler
	Citalopram-Acetylsalisylsyre	Ta forholdsregler
	Warfarin-Acetylsalisylsyre	Bør unngås
	Warfarin-Allopurinol	Ta forholdsregler
	Warfarin-Paracetamol	Ta forholdsregler
	Prednisolon-Acetylsalisylsyre (n=2)	Akademisk interesse
	Warfarin-Ibuprofen	Bør unngås
	Citalopram-Diclofenac	Ta forholdsregler
Fentanyl-Teofyllin	*	
Forvirring/ atrieflimmer/ depresjon/ tap av apetitt/ høyt digitoxinspeil (5 pasienter)	Digitoxin-Verapamil (n=3)	Ta forholdsregler
	Digitoxin-Furosemid	Ta forholdsregler
	Digitoxin-Hydroklortiazid (n=2)	Ta forholdsregler
Dehydrering/dårlig matinntak (3 pasienter)	Hydroklortiazid-Furosemid	*
	Rivastigmin-Acetylsalisylsyre-Digitoxin	*
	Hydroklortiazid-Kandesartan	*
Kognitiv svikt (2 pasienter)	Esomeprazol-Karbamazepin	Akademisk interesse
	Digitoxin-Karvedilol	Akademisk interesse
Hypoglykemi (2 pasienter)	Glimepirid-Metoprolol	Akademisk interesse
	Metformin-Metoprolol (n=2)	Akademisk interesse
	Insulin-Enalapril	Ta forholdsregler
	Insulin-Metoprolol	Akademisk interesse
	Metformin-Acetylsalisylsyre	Akademisk interesse
	Insulin-Acetylsalisylsyre	Akademisk interesse
Hyponatremi (2 pasienter)	Hydroklortiazid-Sertralin	Akademisk interesse
	Prednisolon-Enalapril	*
Nyresvikt (2 pasienter)	Enalapril- Hydroklortiazid- Metoprolol- Felodipin	*
	Hydroklortiazid-Ibuprofen	Ta forholdsregler
	Kandesartan-Ibuprofen	Ta forholdsregler
Kompresjonsfraktur (1 pasient)	Alendronat-Kalsium	Ta forholdsregler
Svimmelhet/hypotensjon (1 pasient)	Escitalopram-Metoprolol	Ta forholdsregler
Obstipasjon (1 pasient)	Furosemid-Amitryptilin	*
Respirasjonssvikt (1 pasient)	Metoprolol-Salbutamol	Ta forholdsregler

* Interaksjoner ikke påvist i interaksjonsdatabase

Appendiks IX: Poster fra farmakologisk vintermøte



Incidence and severity of drug interactions in an acute geriatric ward.

A descriptive cross-sectional study.

ROGNAN S¹, LEA M², MOLDEN E¹

¹School of Pharmacy, University of Oslo

²Farmasøytiske Tjenester, Stor-Oslo, Sykehusapotekene HF

Background:

Because of the complexity of the pharmacotherapy, geriatric patients are at risk for drug-drug interactions (DDIs). Polypharmacy, multimorbidity and age-related changes in pharmacokinetics and pharmacodynamics may all contribute to an increased risk of DDIs.¹

Aim:

To investigate the incidence and severity of drug-drug interactions (DDIs) among geriatric patients admitted to an acute geriatric ward.

Methods:

The study was carried out at an acute geriatric ward at Oslo universitetssykehus, Ullevål. Patients were included over a 4 month period. At admittance, each patient's drug regimen was systematically reviewed to identify DDIs using the electronic databases DRUID (www.interaksjoner.no) and SFINX (www.janusinfo.se). DDIs identified as 'avoid' or 'take precautions' in either of the two databases were systematically discussed with the physicians at 'pre-rounds', including possible solutions to manage the DDIs. After the pre-rounds, the physicians response and possible actions to manage the DDIs were registered.

Results:

In total, 98 patients were included (54 women and 44 men; mean age 85,3 years). The patients used 486 regular drugs by admission, that is an average of 4,9 drugs used on regular basis. DDIs classified as 'avoid' (n=11) or 'take precautions' (n=188) were identified in 66 patients (67,3 %) (Fig 1, 2). Overall, actions to manage the interactions were performed in 81 (40,7%) of the interaction cases. The actions taken were as follows: clinical monitoring, n=51 (25,6%), drug removal, n=13 (6,5%), dose adjustment, n=12 (6,0%), drug switch, n=3 (1,5%), and addition of a new drug, n=2 (1,1%) (Fig 3). The drugs most frequently involved in this DDIs were antihypertensives, antidepressants, platelet inhibitors, anticoagulants, chelating agents, antiepileptics, digitalis glycosides antibacterials, bisphosphonates and antidiabetics (Fig 4).

Conclusions:

Most of the patients admitted to the acute geriatric ward were exposed to DDIs with potential serious consequences according to classifications in electronic databases. This illustrates the importance of focusing on DDIs to avoid adverse drug reactions in older patients.

References:

1. Straubhaar, B., S. Krahenbuhl, et al. (2006). "The prevalence of potential drug-drug interactions in patients with heart failure at hospital discharge." *Drug Safety* 29(1): 79-80.



Fig. 1: Identified DDIs among the 98 patients

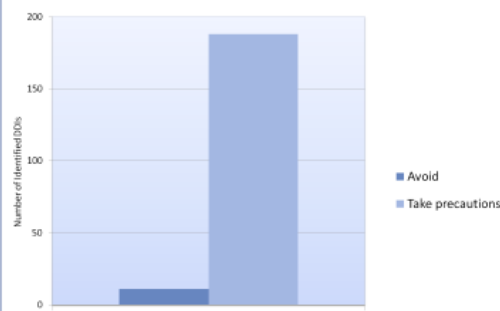


Fig 2: Distribution of identified DDIs

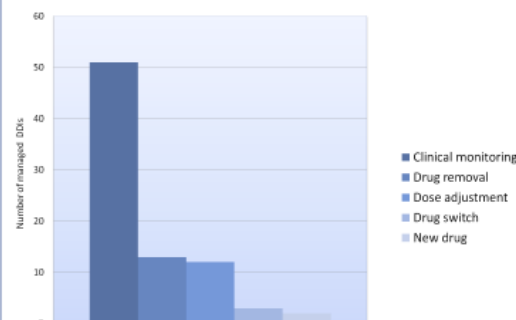


Fig 3: Actions to manage DDIs

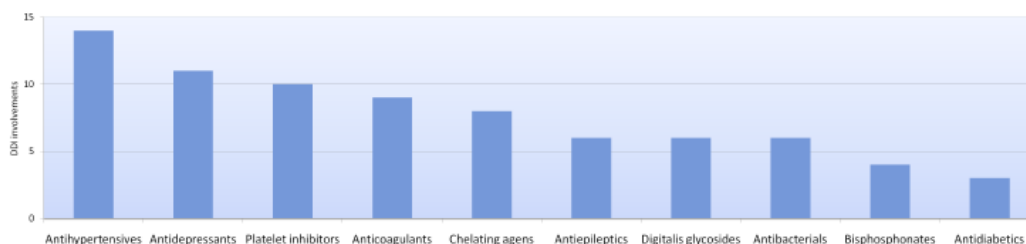


Fig 4: The drugs most frequently involved in DDIs where actions were taken

Appendiks X:**Lysbilder fra den fjerde norske kongressen i geriatri**

Forekomst og alvorlighet av legemiddelinteraksjoner på en akuttgeriatriisk sengepost

Oslo universitetssykehus, Ullevål

Masteroppgave i Farmasi 2010/2011

Prosjektgruppe:
 Masterstudent Stine E. Rognan
 Professor Espen Molden
 Klinisk farmasøyt Marianne Lea
 Professor/avdelingsoverlege Torgeir Bruun Wyller
 Seksjonsoverlege Radojka Koristovic





Hensikt

- Studere forekomst og alvorlighet av legemiddelinteraksjoner (innkomst/opphold) ved systematisk bruk av interaksjonsdatabaser
- Kartlegge mulige årsakssammenhenger mellom interaksjoner og sykehusinnleggelse
- Undersøke i hvilken grad tverrfaglig samarbeid mellom farmasøyt og lege kan bidra til å unngå ugunstige interaksjoner hos eldre pasienter

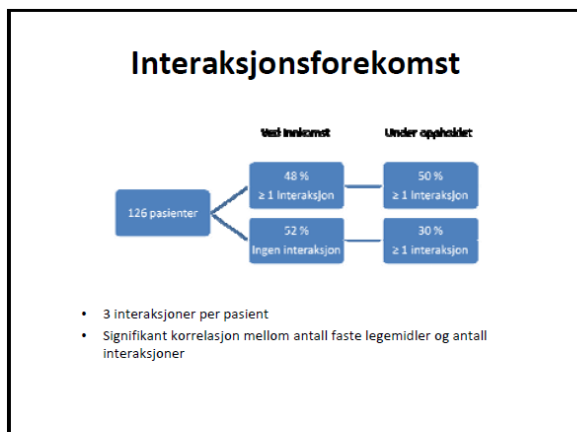
Metode

- September 2010 – Januar 2011
- Systematisk bruk av interaksjonsdatabasene DRUID og SFINX
- Interaksjoner ble diskutert på previsitt to ganger i uken
- Registrering av håndtering
- Prosjektgruppen vurderte i samarbeid sannsynligheten for at påviste interaksjoner var koblet til innleggelse

Populasjon

- 126 pasienter (74 kvinner og 52 menn)
- Gjennomsnittsalder 85 år
- Majoriteten fra Oslo vest (60 %)
- 3,7 diagnoser i gjennomsnitt
- Gjennomsnittlig liggetid 11 dager
- 17 % av pasientene var døde en måned etter at studien var avsluttet

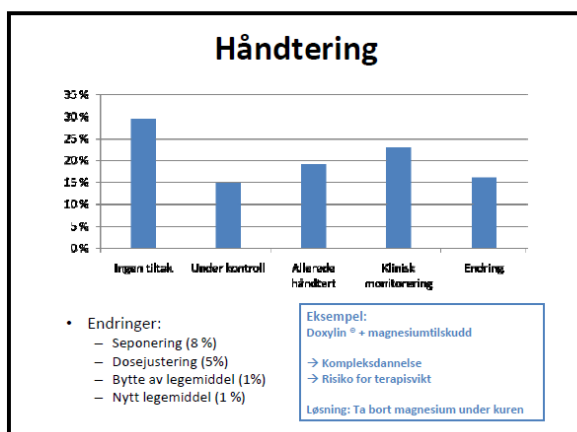
Lysbilder fra den fjerde norske kongressen i geriatri



Sykehusinnleggelser

- Usikker tolkning; flere komplekse årsaksforhold ved innleggelse
- Interaksjon kunne ha mulig sammenheng med innleggingsårsak hos 1 av 4 pasienter

Eksempel:
92 år gammel dame
Brukte Marevan fast
Fikk Ibox, paracet og selexid på legevakten
INR > 8, neseblod, subkonjunktival blødning ved innleggelse



Konklusjon

- Høy forekomst av legemiddelinteraksjoner hos akuttgeriatriske pasienter (ca. 50 %)
- Mistenkt sammenheng mellom interaksjon og innleggelse hos 25 % av pasientene
- Tverrfaglig samarbeid kan bidra til å redusere interaksjonsproblematikk hos eldre