

Legemidler og pasientsikkerhet – fokus på eldre

Ellen Hagesæther, Cecilie Johannessen Landmark, Inger-Lise F. Neslein og Anne Gerd Granås
Institutt for naturvitenskapelige helsefag, Fakultet for helsefag, Høgskolen i Oslo og Akershus, Oslo
E-post: ellen.hagesather@hioa.no

SAMMENDRAG

Hensikt

Eldre står for en stor andel av det totale legemiddelbruket og bruker ofte flere ulike legemidler samtidig. Legemiddelbruk hos eldre er dermed et stort og viktig område. Hensikten med denne oversiktsartikkelen er å peke på utfordringer relatert til legemiddelbruk hos eldre og vise hvordan feil legemiddelbruk kan oppstå og mer optimal behandling kan tilstrebes.

Materiale og metode

Artikkelen favner bredt og dekker ulike fagområder som samfunnsfarmasi, galenisk farmasi, farmakologi og legemiddelanalyse. Den er basert på utvalgte forskningsartikler publisert i internasjonale eller norske vitenskapelige tidsskrifter. Egen forskning er trukket frem særskilt.

Resultater

Sannsynligheten for feil og uhensiktsmessig bruk av legemidler øker hos pasienter med høy alder. Høy alder medfører også ofte polyfarmasi, noe som øker sannsynligheten for feil ytterligere. Fysiologiske endringer kan føre til endret farmakokinetikk, svelgevansker, og at det blir vanskeligere for pasienten å sette seg godt inn i sin egen medikamentelle behandling for dermed å kunne oppdage eventuelle feil. Ulike utfordringer følger av dette, og kan relateres til forskrivningssituasjonen, utfordringer relatert til skifte mellom ulike omsorgsnivå, legemiddelhåndtering og etterlevelse.

Konklusjon

Optimal legemiddelbruk hos eldre er en utfordrende problemstilling. Valg av indikasjon og legemiddel, formulering, dosering, behov for informasjon og hvorvidt legemiddellistene er samstemte bør vurderes kritisk. En god balanse mellom effekt og tolerabilitet og total legemiddelbelastning bør tilstrebes.

HOVEDBUDSKAP

Optimal legemiddelbruk som gir høy nytteeffekt og som samtidig har lav risiko for unødvendige bivirkninger og ubehag, er utfordrende hos eldre på grunn av endret fysiologi og hyppig polyfarmasi.

Utfordringene er av forskjellig art og kan relateres til forskrivningssituasjonen, skifte mellom ulike omsorgsnivåer, legemiddelhåndtering og etterlevelse.

Vi peker også på ulike tiltak for å tilpasse behandlingsregimet og mener at farmasøyter med sin helhetlige faglige forståelse for legemidler har mye å bidra med.

BAKGRUNN OG HENSIKT

Legemiddelbruk hos eldre er et stort og viktig område. Stort fordi eldre står for cirka 50 prosent av den totale legemiddelbruken (1). Viktig fordi sannsynligheten for feil og uhensiktsmessig bruk av legemidler øker hos pasienter med høy alder. Høy alder medfører også ofte polyfarmasi, noe som øker sannsynligheten for feil ytterligere (2). De fysiologiske parametere kan endre seg og det kan bli vanskeligere for pasienten å sette seg godt inn i sin egen medikamentelle behandling for dermed å kunne oppdage eventuelle feil. Dette har Norsk Farmaceutisk Tidsskrift også tidligere fokusert på (3).

Undersøkelser både i Norge og internasjonalt viser at uhensiktsmessig bruk av legemidler utgjør en av de hyppigste årsakene til pasientskade. Helsetilsynet mener feil legemiddelhåndtering utgjør en vesentlig helse- og sikkerhetsrisiko for befolkningen (4). Det anslås at minst én av ti sykehusinnleggelse av eldre på medisinsk avdeling skyldes feil bruk av legemidler (5). Dette kan tyde på kvalitetssvikt i legemiddel-

behandlingen av denne pasientgruppen.

Hensikten med denne oversiktsartikkelen er å peke på utfordringer relatert til legemiddelbruk hos eldre og vise hvordan feil legemiddelbruk kan oppstå og hvordan mer optimal behandling kan tilstrebes. Vi vil også peke på områder hvor det fremdeles kun finnes begrenset kunnskap.

MATERIALE OG METODE

Vår forskningsgruppe jobber med kartlegging av ulike utfordringer relatert til legemiddelbruk, hensiktsmessig valg av preparat og administrasjonsvei og avvik i legemiddelhåndtering. Vårt fokus er på sårbare grupper. Vi dekker ulike fagområder og kombinerer farmakoepidemiologi, terapeutisk legemiddelmonitorering og kvalitativ pasientnær forskning i sykehjem og hjemmetjenesten. Denne oversiktsartikkelen er basert på utvalgte forskningsartikler, inkludert egen forskning, med relevans for å belyse hensikten med artikkelen.

FORSKRIVNINGSSITUASJONEN

Ved forskrivning av legemidler til eldre må det tas hensyn til en eventuell endret fysiologi, noe som kan ha betydning både for valg av legemiddel, formulering, dosering og om legemiddelet overhode bør forskrives.

Det er mye som er ukjent angående *farmakodynamiske endringer* med økende alder; endringene på virkestedet. Men eldre har svekkede homøostatiske responser og kan dermed tåle mindre og opplever flere bivirkninger av legemidler; de er mere sensitive. For eksempel svekkes blodtryksreguleringen i presisjon og tempo, noe som kan føre til ortostatisk hypotensjon og eventuelt fall. Eldre er også følsomme for legemidler som påvirker acetylkolin og dopamin i hjernen (6). Det er også velkjent at beroligende og sovemedisiner kan gi agitasjon hos eldre, for eksempel beskrevet

i preparatomtalen til benzodiazepiner.

De aldersrelaterte *farmakokinetiske endringer* er velkjente. Tabell 1 gir en oppsummering og eksempler på tilfeller hvor dette har fått klinisk betydning. Tabellen viser at alder har størst betydning for distribusjon og eliminasjon, mens absorpsjon og metabolisme endres i mindre grad.

Fysiologiske endringer kan også ha betydning for *administrasjonsveien*. Svelgevansker hos eldre er et utbredt problem (7, 8) og prevalenstillene varierer fra cirka 10 til 30 prosent (9). Intravenøs, intramuskulær og subkutan administrasjon kan være mere utfordrende hos eldre (7). Foreløpig vet man lite om hvordan absorpsjonen av legemiddel gjennom hud endres med alder. Man vet imidlertid at absorpsjon gjennom hud kan variere med applikasjonssted, eksempelvis for Exelon depotplaster mot Alzheimers demens (ifølge preparatomtalen). Eldre har ofte tørrere hud og dårligere blodtilførsel til huden, og dette kan føre til en økt barriere for hydrofile legemidler (8).

Cirka 5–10 prosent av eldre har en pH-verdi i magesekken som konstant ligger høyere enn pH 5 (10). Den høye pH kan skade en eventuell enterodrasjering for tidlig eller redusere løseligheten til legemidler som er avhengig av et surt miljø for å løse seg. I tillegg har eldre lavere magetømmingshastighet enn yngre. Det er rapportert at enterotabletter som ikke henfaller har blitt værende i magesekken til eldre i opptil ukesvis, med manglende innsettende effekt av legemiddelet som konsekvens (10). Også for ikke-enterotabletter kan en lav magetømmingshastighet føre til forsinket effekt av legemidler da absorpsjonshastigheten er mye høyere i tarmen (på grunn av større absorpsjonsareal).

Tiltak

Både indikasjon og dosering skal vurderes kritisk. Helsepersonell bør observere om effekt oppnås og eventuelle bivirkninger, for eksempel CNS-relaterte. Acetylkolin er viktig for hukommelse og læring, og man bør være oppmerksom på total antikolinerg belastning ved legemiddelbruk hos eldre (6).

Farmakokinetisk variasjon kan korrigeres for og noen ganger kan det være nødvendig å måle serumkonsentrasjon ved bruk av terapeutisk legemiddelmonitorering. Dermed kan man følge hver pasient over tid og tilpasse doseringen til den enkelte (11).

Visse hensyn bør tas ved valg av formulering og administrasjonsvei. Ikke-henfallende enterotabletter, for

eksempel Albyl-E og Napren-E, bør brukes med forsiktighet (10). Hvis parenteral administrasjon blir vanskelig, kan dermal eller nasal, eventuelt rektal, administrasjon vurderes (7).

Helsepersonell bør også være oppmerksomme på grad av sengeliggning og eventuelle svelgeproblemer, som kan vise seg ved symptomer som sikling eller hyppige lungeinfeksjoner. Hvis en pasient har svelgevansker, bør ikke vanlige tabletter forskrives. Små og filmdrasjerte tabletter er lettere å svelge enn udrasjerte (12). Smeltetabletter trekkes ofte frem som et godt alternativ, hvis tilgjengelig, dog med forsiktighet ved munntørrhet. Andre muligheter er dispergerbare, oppløselige eller brusetabletter, mikstur, eller mindre granulat. Formuleringer som depotplaster og bukkal- og sublingvaltabletter vil ikke påvirkes av svelgevansker.

BYTTE MELLOM OMSORGSNIVÅ OG FORSKRIVNINGSKVALITET

For noen pasienter samarbeider flere aktører om legemiddelbehandlingen, noe som kan øke sannsynligheten for feilbehandling. I Sverige studerte de hva som skjedde med legemiddellistene til eldre pasienter etter innleggelse på og utskrivning fra sykehus (13). I gjennomsnitt genererte et slikt bytte av behandlingsnivå to legemiddelfeil. Som oftest involverte en innleggelse at et legemiddel falt ut av listen, og en utskrivning at nye legemidler var kommet på listen. I Norge er det funnet avvik mellom hjemmetjenestens og fastlegens legemiddellister for 52 prosent av pasientene. Hjerter-/karmidler og psykofarmaka var ofte involvert i avvikene (14).

Det kan være meget uheldig for pasienter hvis det oppstår en såkalt «forskrivningskaskade», hvor u hensiktsmessig forskrivning ikke rettes opp, men istedenfor forsøkes «behandlet» med et nytt legemiddel.

I Oslos sykehjem bruker hver pasient i gjennomsnitt 7 legemidler (15). Våre egne undersøkelser har avdekket at cirka en tredjedel av eldre sykehjemspasienter bruker minst ett u hensiktsmessig legemiddel og potensielt alvorlige legemiddelinteraksjoner ble avdekket hos 10 prosent av pasientene. Utstrakt bruk av sovemedisin ved ulike pleiehjem er et velkjent internasjonalt fenomen, og det ble også gjenspeilt i denne studien (16).

Mange eldre bruker fortsatt anti epileptika med et stort interaksjonspotensial (17), og vår gruppe har også avdekket en stigende bruk av anti epileptika mot andre

indikasjoner hos eldre. For eksempel brukes særlig gabapentin og pregabalin i smertebehandling, og ofte i kombinasjon med andre CNS-aktive legemidler (17, 18). Dette kan gi u hensiktsmessige interaksjoner med andre legemidler og økt forekomst av kognitive/sedative bivirkninger.

Tiltak

Foruten at legemiddellistene må være samstemte og oppdaterte, kan systematiske legemiddelgjennomganger som følger fastlagte kriterier for oppstart (START) og seponering (STOPP) av legemidler, være et nyttig redskap. Et alternativ er NorGeP (Norwegian General Practice) som er en liste over eksplisitte kriterier for u hensiktsmessige forskrivninger til eldre pasienter (> 70 år) i allmennpraksis.

Vi har vist at legemiddelgjennomganger i tverrfaglige team resulterte i en gjennomsnittlig reduksjon av 1,5 forskrevne legemidler per pasient (19).

Kombinasjonen av enzyminduserende anti epileptika som karbamazepin med warfarin kan få et farlig utfall ved redusert effekt av warfarin (20). Jevnlige INR-målinger er da avgjørende.

LEGEMIDDELHÅNDTERING

Feil legemiddelhåndtering kan forekomme både av pasienten selv og av omsorgspersoner, og vil kunne føre til lav etterlevelse. Det er ikke uvanlig at eldre, på grunn av nedsatt kognitiv funksjon, må overlate håndteringen av behandlingsregimet til faglærte eller ufaglærte omsorgspersoner, noe som kan utgjøre en risiko (21). For eksempel i Oslo oppdager og registrerer Sykehjemsetaten i gjennomsnitt mer enn én feil- eller utelatt medisiner per dag ved sine kommunale sykehjem. Blant annet har Nozinan blitt forvekslet med Nobligan og intravenøs infusjon har blitt satt subkutan (15).

Det finnes også eksempler på at generisk bytte fører til feil fra helsepersonell sin side. I 2008 ble det oppdaget at flere pasienter som brukte «Metoprolol Sandoz» depottabletter (etter generisk bytte fra «Selo-Zok» depottabletter) ved en feiltakelse ble satt over på metoprolol «vanlige» tabletter ved innleggelse på sykehus (22). Dette vil føre til unødvendig store fluktuasjoner i serumkonsentrasjonen, med potensielt uheldige, dog ikke-dokumenterte, kliniske konsekvenser.

Det er også vanlig at tabletter deles eller knuses eller at kapsler åpnes og innholdet tas ut. Dette gjøres ofte av pasienten selv, omsorgspersoner eller helsepersonell.

Tabell 1. Eksempler på mulige fysiologiske endringer som følge av alder og potensielle påfølgende farmakokinetiske endringer.

| | |
|--|--|
| <p>Oppløselighet¹</p> | <ul style="list-style-type: none"> • Munntørrhet. • Klinisk betydning: En langsommere bukkal absorpsjon av nitroglyserin i eldre på grunn av mindre spyttproduksjon er observert. • Lang transittid kan øke totalt oppløst dose. • Svak peristaltikk og mindre væske i mage-tarmsystemet kan nedsette oppløselighetshastigheten. |
| <p>Absorpsjon¹</p> | <ul style="list-style-type: none"> • Lang transittid kan øke totalt absorbert dose. Bruk av for eksempel opioider og trisykliske antidepressiver kan nedsette transittiden i mage-tarmkanalen ytterligere. • Nedbrytningsenzymene i tarmvegg og lever (førstepassasjemetabolisme) er mindre aktive i eldre. • Mindre areal i tarmen kan nedsette totalt absorbert dose. • Transportører involvert i aktiv absorpsjon avtar i eldre. <p>Klinisk betydning: I 2003 ble det avdekket store variasjoner i serumkonsentrasjon av fenytoin, selv ved uendret dosering, hos eldre (34). Forfatterne mente det skyldtes variabel absorpsjon, men uten å presentere gode argumenter. Ellers er dette lite undersøkt. De andre siste refererte kliniske studiene som omhandler dette kan spores tilbake til 1975, 1982 og 1988.</p> |
| <p>Distribusjon</p> | <ul style="list-style-type: none"> • Lavere vekt generelt. • Klinisk betydning: vekt bør vurderes i doseringen. • Mindre muskler og vann, mer fett i kroppen. <p>Klinisk betydning: Fettløselige legemidler lagres lenger i kroppens fettfase og halveringstiden øker. Vannløselige legemidler kan få en høyere konsentrasjon i blodet, noe som kan være kritisk for legemidler med lav terapeutisk indeks som digoxin og warfarin.</p> |
| <p>Proteinbinding²</p> | <ul style="list-style-type: none"> • Konsentrasjonen av proteinene i blodet som binder legemidler endres, og konsentrasjonen av serumalbumin avtar. <p>Klinisk betydning: Mengde fritt legemiddel i plasma kan endres. Dette kan være kritisk for eksempel for warfarin, antiepileptika som fenytoin, og valproat eller ibuprofen som vanligvis har en binding til albumin på 99,5 prosent. Nedsatt proteinbinding i eldre er avdekket for eksempel diazepam (35). Endret plasmaproteiner og bindingsratio for legemidler fører også til at svarene fra plasma-konsentrasjonsmålinger må tolkes på en annen måte.</p> |
| <p>Metabolisme og eliminasjon</p> | <ul style="list-style-type: none"> • Med alder nedsettes blodtilførselen til både lever og nyre og leverfunksjon og nyrefunksjon (GFR) nedsettes. <p>Klinisk betydning: Leveren er viktig for eliminering av for eksempel nitroglyserin og propranolol, mens nyrene er kritiske for eliminering av for eksempel digoxin. Våre egne studier har avdekket en 40 prosent nedgang i renal eliminasjon av antiepileptikumet levetiracetam hos eldre (36). Ved Gifu Municipal Hospital i Japan ble det igangsatt et forsøk der farmasøyten justerte dosen av levofloxacin etter evaluering av pasientenes nyrefunksjon. Det viste seg at hyppigheten av levofloxacin-relaterte bivirkninger gikk ned og intervensjonene viste seg å være samfunnsøkonomisk gunstige (37).</p> |

1. Utgjør til sammen A (absorpsjon) i ADME nomenklaturen.

2. Ofte et punkt under D (distribusjon) i ADME nomenklaturen.

Tabellen er hovedsakelig basert på Perrie et al., 2012 (8) og Wyller og Laake, 2011 (6). Andre kilder er oppgitt der det er aktuelt.

Kunnskap om omfanget og hvilke preparater dette vanligvis gjelder, er mangelfull. Etter kartlegging av 1037 norske sykehjemsavdelinger, kom det frem at 65 prosent av avdelingene aldri registrerte knusing eller deling av medikamenter som avvik (23).

I de tilfeller hvor det ikke finnes kommersielle alternativer, kan dette være hensiktsmessig, men ikke uten risiko.

Knusing av tabletter kan være risikabelt dersom virkestoffet er et hormon, cytotoxisk eller irriterer huden (7). Men også for pasienten innebærer dette ulemper eller risiko, for eksempel dårlig smak. I tillegg kan de biofarmasøytiske egenskapene endre seg ved knusing, i det virkestoffet raskere foreligger i en passende form for absorpsjon. Dette kan gi raskere effekt, eventuelt toksiske bivirkninger i tilfeller hvor

virkestoffet har et særskilt smalt terapeutisk vindu. Flere avviks- og bivirkningsmeldinger har blitt innmeldt som følge av uautorisert knusing (24).

De fleste entero- og depottabletter skal ikke deles, men en undersøkelse har avdekket at ni av ti sykehjem knuser depottabletter og/eller enterotabletter. Eksempler er Oxycontin og Albyl-E (25), noe som kan gi bivirkninger som

henholdsvis symptomer på overdose og skade på slimhinnen. I andre tilfeller vil det kunne føre til nedbrytning av virkestoffet.

Noen ganger er det nødvendig med en dosereduksjon hos eldre (se «endret fysiologi med økende alder»), som kan oppnås for eksempel ved at tabletter deles, løsninger og miksturer fortynnes eller plaster klippes eller brettes. Dette kan føre til unøyaktig eller direkte feil dosering, for eksempel vist ved tablettedeling, noe som kan ha kliniske konsekvenser særlig for legemidler med et smalt terapeutisk vindu (26).

Tiltak

Det er essensielt at institusjoner som håndterer legemidler har god orden og gode rutiner for legemiddelutlevering, samt oppmerksomhet rundt navneforveksling.

Multidosepakkede legemidler kan potensielt høyne etterlevelsen, frigjøre tid for sykepleiere og redusere feil i forbindelse med generisk bytte. En forutsetning er imidlertid avstemte legemiddellister mellom fastlege, hjemmesykepleien og multidoseliverandøren (27), og at pleiere og brukere fremdeles får mulighet til å holde seg oppdatert på behandlingsregimet (28).

Manipulasjoner bør i størst mulig grad unngås, og alternative formuleringer og styrker bør benyttes, noe som har vist seg i studier å være tilgjengelig i over halvparten av tilfellene (24).

ETTERLEVELSE

Lav etterlevelse er et globalt helseproblem. Gjennomgående 30–50 prosent av legemidlene som forskrives brukes ikke som anbefalt (29, 30). Å redusere dette tallet vurderes av fagpersoner som svært viktig for folkehelsen, antakeligvis viktigere enn medisinske nyvinninger. For enkelte sykdommer som for eksempel diabetes, kreft og astma, er etterlevelse spesielt viktig. At pasienter lar være å bruke legemidler som forskrevet, kan skyldes enten en svikt eller et bevisst valg.

Ved kronisk legemiddelbehandling oppgir de fleste eldre at de innimellom glemmer å ta legemidlene (28). Aldersrelatert tretthet og forvirring samt bruk av mange legemidler vil kunne øke sannsynligheten for dette. Det siste, eventuelt i kombinasjon med generisk bytte, åpner også for interaksjonsmuligheter, risiko for forvekslinger og kompliserte doseringsregimer (inntas på ulike tidspunkter med ulik hyppighet og eventuelt med/uten mat) (28).

Mange pasienter kjenner igjen legemidler på utseende. Ved generisk bytte vil pasienten få et tilsvarende legemiddel, men oftest med et annet utseende, noe som kan

være forvirrende. Et eksempel er en gruppe eldre pasienter hvor 5 prosent brukte både original- og kopipreparat av blodtrykksmedisin, like etter bytte (31).

Lokal pulmonal og okular behandling kan være vanskeligere for eldre; lungekapasiteten og håndkraften reduseres, koordinering av håndbevegelser og innpust kan bli mere problematisk og tårefilmen svekkes. Tørre øyne er et hyppig problem (8). Eldre kan også ha vansker med å få tak i små tabletter eller å åpne barnesikrede pakninger (28). Egenmålinger, for eksempel i forbindelse med diabetes, kan være vanskelige å utføre og det kan bli vanskeligere å tolke resultatene korrekt.

En pasient kan også aktivt velge ikke å ta legemiddeldosen. Dette kan være vanskelig for helsepersonell å avdekke, selv om begrunnelsen oppfattes som logisk for pasienten. Kanskje vedkommende føler seg frisk, ønsker å redusere dosen eller opplever bivirkninger eventuelt ubehag med legemiddelet, for eksempel i forbindelse med svelgevansker.

Tiltak

Det er ingen lett oppgave å øke etterlevelse. Strategier som har blitt testet ut, er for eksempel bedre tilpasning av behandlingen, bedre kommunikasjon med mer involvering og tett oppfølging som konstante påminnelser (30). Uansett er det viktig først å avdekke grunnene til at disse situasjonene oppstår for å foreslå en mest mulig skreddersydd løsning.

Kommunikasjon er viktig, og ved særlige utfordringer som dårlig hørsel, nedsatt syn og nedsatte kognitive funksjoner, bør informasjonen forenkles, gjentas og gis både muntlig og skriftlig, for eksempel i forbindelse med generisk bytte. Ved mistanke om at pasienten ikke klarer å holde orden på medisinene, kan legen også reservere mot generisk bytte.

Formuleringer med depoteffekt vil kunne nedsatte doseringshyppigheten og dermed forenkle doseringsregimet. For eksempel kan depotplaster, med depoteffekt i opptil cirka 1 uke, være en passende formulering for eldre. Imidlertid er ikke dette et alternativ for alle virkestoff, og limet kan virke irriterende på tynn og tørr hud. Noen eldre kan synes at depotplaster er vanskelig å bruke (32) og at den lave doseringsfrekvensen gjør det enda vanskeligere å huske å skifte plaster. Også omsorgspersoner innrømmer å ha glemt å skifte plaster (28).

Det finnes nyttige hjelpemidler og alternativer i forbindelse med pulmonal og okular administrering. Hvis det observeres åpne legemiddelboks, med medfølgende

stabilitets- og sikkerhetsproblemer, kan det tyde på redusert bevegelighet og stive ledd og dermed at vedkommende trenger hjelp til den praktiske delen av medisineringsingen. Riktig opplæring og oppfølging av pasienter og personell kan også være avgjørende i forbindelse med trygg egenmålingspraksis.

Dersom pasienter involveres i og får forståelse for sin egen legemiddelbehandling, som ved legemiddelsamtale, kan etterlevelsen bedres. For eksempel har det blitt vist at oppfølging av farmasøyt økte andelen som fortsatte å ta atorvastatin utover 300 dager fra 70 prosent til nesten 90 prosent (33). Dog konkluderer Cochrane Reviews med at kun halvparten av studiene viser fordelaktig effekt av oppfølging ved korttids legemiddelbruk, og effekten ved kronisk bruk er enda lavere (30). Her etterlyses mer forskning for å identifisere effektive metoder som virker over tid (29).

AVSLUTNING/KONKLUSJON

Legemidler holder høy kvalitet fra fabrikken og har vist nytteverdi i strengt kontrollerte kliniske studier. Men for at legemidlenes potensial skal kunne utnyttes best mulig i den kliniske hverdagen, er det viktig at helsepersonell tar hensyn til den enkeltes ulike behov, utfordringer med etterlevelse, endret fysiologi og eventuell polyfarmasi. Eldre er en spesielt viktig pasientgruppe og krever god oppfølging av behandlingen.

Oppgitte interessekonflikter: Ingen

REFERANSE

1. Rapport fra Helsedirektoratet 2011. Riktig legemiddelbruk til eldre pasienter/beboere på sykehjem og i hjemmesykepleien.
2. Fialová D, Topinková E, Gambassi G et al. Potentially inappropriate medication use among elderly home care patients in Europe. *Jama* 2005; 293: 1348–58.
3. Ranhoff AH. Legemidler til eldre – til nytte og skade. *Norsk Farmaceutisk Tidsskrift* 2010; 1: 18–9.
4. Rapport fra Helsetilsynet 11/2002. Sikrere legemiddelhåndtering i pleie- og omsorgstjenester.
5. St. meld. nr. 18 (2004–05). Rett kurs mot riktig legemiddelbruk. Legemiddelpolitikken.
6. Wyller TB, Laake K. Dosering av legemidler til gamle. *Tidsskr Nor Lægeforen* 2001; 121: 2298–9.
7. Tuleu C, Wright D. Design and administration of medicines for children and the elderly. I: Aulton ME, Taylor KMG, red. *Aulton's Pharmaceutics*. Edinburgh: Churchill Livingstone, 2013: 751–65.
8. Perrie Y, Badhan RKS, Kirby DJ et al. The impact of ageing on the barriers to drug delivery. *J Control Release* 2012; 161: 389–98.

9. Stegemann S, Gosch M, Breikreutz J. Swallowing dysfunction and dysphagia is an unrecognized challenge for oral drug therapy. *Int J Pharm* 2012; 430: 197–206.
10. Kristensen HG. Oral administration. I: Kristensen HG, red. *Almen Farmaci*. København: Odontologisk Boghandel & Forlag, 2008: 157–74.
11. Johannessen SI, Landmark CJ. Value of therapeutic drug monitoring in epilepsy. *Expert Rev Neurother* 2008; 8: 929–39.
12. Yamamoto S, Taniguchi H, Hayashi H et al. How do tablet properties influence swallowing behaviours? *J Pharm Pharmacol* 2014; 66: 32–9.
13. Midlöv P, Bergkvist A, Bondesson Å et al. Medication errors when transferring elderly patients between primary health care and hospital care. *Pharm World Sci* 2005; 27: 116–20.
14. Heier KF, Olsen VK, Toverud EL et al. Multidosepakkede legemidler i åpen omsorg: riktig legemiddelopplysninger og farvel til dosettene? *Sykepleien Forskning* 2007; 2: 166–70.
15. *Aftenposten*: www.aftenposten.no/nyheter/iriks/Gjor-feil-med-medisiner-hver-enesteg-dag-6950976.html#.U3SiPCgJ60 (søkedato 26.03.2014).
16. Halvorsen KH, Granås AG, Engeland A et al. Prescribing quality for older people in Norwegian nursing homes and home nursing services using multidose dispensed drugs. *Pharmacoepidemiol Drug Saf* 2012; 21: 929–36.
17. Landmark CJ, Fossmark H, Larsson PG et al. Prescription patterns of antiepileptic drugs in patients with epilepsy in a nation-wide population. *Epilepsy Res* 2011; 95: 51–9.
18. Landmark CJ, Larsson PG, Rytter E et al. Antiepileptic drugs in epilepsy and other disorders – A population-based study of prescriptions. *Epilepsy Res* 2009; 87: 31–9.
19. Halvorsen KH, Ruths S, Granås AG et al. Multidisciplinary intervention to identify and resolve drug-related problems in Norwegian nursing homes. *Scand J Prim Health Care* 2010; 28: 82–8.
20. Johannessen SI, Landmark CJ. Antiepileptic drug interactions – principles and clinical implications. *Curr Neuropharmacol* 2010; 8: 254.
21. Barber N, Alldred D, Raynor D et al. Care homes' use of medicines study: prevalence, causes and potential harm of medication errors in care homes for older people. *Qual Saf Health Care* 2009; 18: 341–6.
22. RELIS: www.relis.no/Aktuelt/Arkiv/2008/Metoprololpreparater_og_mulighet_for_feilmedisinering_ved_innleggelse_pa_sykehus (søkedato: 15.05.2014).
23. Kirkevold Ø, Engedal K. *Administrasjon av legemidler i norske sykehjem*. Prosjektrapport. Tønsberg: Aldring og helse, 2010.
24. Stubbs J, Haw C, Dickens G. Dose form modification – a common but potentially hazardous practice. A literature review and study of medication administration to older psychiatric inpatients. *Int Psychogeriatr* 2008; 20: 616–27.
25. Wannebo W. Tablettknusing i sykehjem – en sikkerhetsrisiko for pasienten? *Sykepleien Forskning* 2009; 4: 6–15.
26. Verrue C, Mehuys E, Boussey K et al. Tablet splitting: a common yet not so innocent practice. *J Adv Nurs* 2011; 67: 26–32.
27. Halvorsen KH, Granås AG. Multidosepakkede legemidler i Skandinavia – en systematisk oversikt over muligheter og begrensninger. *Norsk Farmaceutisk Tidsskrift* 2012; 4: 22–7.
28. Orlu-Gul M, Raimi-Abraham B, Jamieson E et al. Public engagement workshop: How to improve medicines for older people? *Int J Pharm* 2014; 459: 65–9.
29. Horne R, Weinman J, Barber N et al. Concordance, adherence and compliance in medicine taking. Report for the National Coordinating Centre for NHS Service Delivery and Organisation R & D (NCCSDO) 2005.
30. Haynes RB, Ackloo E, Sahota N et al. Interventions for enhancing medication adherence. *Cochrane database syst Rev* 2008; 2.
31. Håkønsen H, Eilertsen M, Borge H et al. Generic substitution: additional challenge for adherence in hypertensive patients? *Curr Med Res Opin* 2009; 25: 2515–21.
32. Wahlich J, Stegemann S, Orlu-Gul M. Meeting commentary – «Medicines for older adults: Learning from practice to develop patient centric drug products». *Int J Pharm* 2013; 456: 251–7.
33. Vrijens B, Belmans A, Matthys K et al. Effect of intervention through a pharmaceutical care program on patient adherence with prescribed once daily atorvastatin. *Pharmacoepidemiol Drug Saf* 2006; 15: 115–21.
34. Birnbaum A, Hardie N, Leppik I et al. Variability of total phenytoin serum concentrations within elderly nursing home residents. *Neurology* 2003; 60: 555–9.
35. Viani A, Rizzo G, Carrai M et al. The effect of ageing on plasma albumin and plasma protein binding of diazepam, salicylic acid and digitoxin in healthy subjects and patients with renal impairment. *Brit J Clin Pharmacol* 1992; 33: 299–304.
36. Landmark CJ, Baftiu A, Tysse I et al. Pharmacokinetic variability of four newer antiepileptic drugs, lamotrigine, levetiracetam, oxcarbazepine, and topiramate: a comparison of the impact of age and comedication. *Ther Drug Monit* 2012; 34: 440–5.
37. Tachi T, Teramachi H, Asano S et al. Impact of levofloxacin dose adjustments by dispensing pharmacists on adverse reactions and costs in the treatment of elderly patients. *Pharmazie* 2013; 68: 977–82.

Manuskriptet ble mottatt 18. august 2014 og godkjent 3. desember 2014. ■

REVIEW ARTICLE, SUMMARY

Drug safety in the elderly

Purpose

The elderly often use several concomitant drugs and consist of a major patient group regarding use of medicines. Drug use in the elderly therefore deserves extensive attention. This review article focuses on challenges in this area and discusses why mistakes occur and strategies for more optimal treatment.

Material and methods

Different areas are covered, including social pharmacy, pharmaceuticals, pharmacology and drug analysis. The article is based on selected research papers published in international or Norwegian scientific journals. Our own research is emphasized.

Results

Increasing age will increase the likelihood of polypharmacy and thus of mistakes and suboptimal use of medicines. Physiological changes lead to for example alterations in pharmacokinetics, dysphagia and reduced comprehension and ability to monitor own drug use, and therein alertness upon possible mistakes. The subsequent challenges are related to inappropriate prescription, fragmented care, management of medicines and adherence.

Conclusion

Improving drug use in elderly, optimizing beneficial effects and minimizing adverse effects, is a challenging but important task. Special emphasis should be put on treatment priorities, dosage, choice of formulation, understanding of the therapy by the patient and discrepancies in medication records.