

Legemiddelbruk blant sykehjemsbeboere i livets sluttfase

Mastergradsoppgave i farmasi

Janne Marit Forthun



Senter for farmasi og

Institutt for global helse og samfunnsmedisin

Universitetet i Bergen

Mai 2019

FORORD

Denne masteroppgaven ble skrevet for Senter for farmasi, Institutt for global helse og samfunnsmedisin ved Universitetet i Bergen i perioden høsten 2018 og våren 2019.

Jeg ønsker først og fremst å rekke en stor takk til mine to veiledere Reidun Karin Norheim Myhre Sandvik og Reidun Lisbet Skeide Kjome for veldig god oppfølging og motivasjon. En takk også til Sverre Bergh, ved AFS, som lot meg få jobbe videre på studiematerialet sitt.

Jeg ønsker å takke familie, venner, kollegaer og medstudenter som har hjulpet, støttet og heiet på meg gjennom alle disse årene med studier. Uten familie som velvillig har stilt opp som barnevakt både seint og tidlig, hadde ikke dette løpet vært mulig å gjennomføre.

En særlig takk rettes til min kjære bestemor, Anne Margrethe Forthun. «Godt voksen» med omtrent alt av hva alderdom kan bringe med seg av plager og sykdommer – men stadig positiv, livsglad og kunnskapshungrig. Du har alltid vært klippen i livet mitt.

Takk til beboere og ansatte ved Luranetunet. Erfaringer jeg fikk hos dere har vært med på å forme meg som fagperson og gav meg knagger til å henge kunnskap på. Erfaringene bidro også til at valg av oppgave ble akkurat denne.

Til min kjære; du var aldri i tvil om at vi skulle klare og gjennomføre dette, til tross for at jeg periodevis tvilte selv. Takk for støtte og for at du har prøvd å tilpasse din arbeidshverdag til mitt kaotiske liv. Sist, men ikke minst, vil jeg takke Anna og Adele, for å ha holdt ut med mamma disse årene. Det har ikke vært enkelt, men det å få lov å være mamma i tillegg til studiene har tvunget meg til å jobbe strukturert og målrettet. Takk for at dere utfordrer meg hver eneste dag, og for at dere minner meg på hva som er viktig her i livet. Dere er mitt alt!

SAMMENDRAG

Bakgrunn:

Befolkningen i Norge blir stadig eldre og med økt levealder følger økt forekomst av en rekke aldersrelaterte og kroniske sykdommer, deriblant syndromet demens. Det er de eldste, sykeste og mest sårbare i befolkningen som får langtidsopphold ved sykehjem, hvor prevalens for demens ligger på over 80 %. Personer med demens bruker mange legemidler, til trodd for at denne pasientgruppen er særlig sårbar for bivirkninger. De fleste som rammes av demens dør i en sykehjemseng, men hva som er god palliativ legemiddelbehandling for denne pasientgruppen, når det kommer til legemidler, er fremdeles usikkert, og det vites lite om hvilken legemiddelbehandling som gis i livets siste dager på norske sykehjem.

Hensikt:

Målet med denne studien var å kartlegge legemiddelbruk blant sykehjemsbeboere den dagen de ble oppfattet som døende, og den dagen de døde. Man ønsket med dette å få en oversikt over hvilke legemidler som ble gitt, om det skjedde endringer i legemiddel-bruken, om det kan ha vært en assosiasjon mellom kognitiv funksjon og bruk av palliative legemidler, samt å gjøre en teoretisk vurdering av hvor hensiktsmessig legemiddelbruken var, basert på STOPPFrail-kriteriene.

Metode:

Studien baserer seg på sekundæranalyse av tidligere innsamlet data fra den longitudinelle kohortstudien REDIC-SH. Dette er en prospektiv studie som fortsatt pågår.

Resultat:

Enkelte pasienter fikk mange og potensielt uhensiktsmessige legemidler den dagen de ble oppfattet som døende. Bruken av kurative/preventive legemidler avtok mot dagen pasientene døde, mens bruken av palliative legemidler økte. Halvparten av studie-populasjonen fikk symptomlindrende legemiddelbehandling den dagen de døde. Bruk av palliative legemidler var forbundet med høy grad av kognitiv svikt og langtidsopphold ved i sykehjem.

Konklusjon:

I denne studien ser man at legemiddelbruken blant døende sykehjemsbeboere viste stor variasjon. Til tross for at bruken av kurative/preventive legemidler ble redusert og bruken av palliative legemidler økte mot dagen pasientene døde, er det resultat som tyder på både overmedisinering og undermedisinering. Bruken av potensielt uhensiktsmessige legemidler underbygger påstanden om at det er vanskelig å identifisere når denne pasient-gruppen går over i aktiv dødsfase. Forbedring innen palliativ pleie og omsorg vil innebære tidligere innsettende tiltak for avmedisinering samt bedre prognostisering av død.

DEFINISJONER OG FORKORTELSER

Begrep	Betydning	Kilde
Palliasjon	Palliasjon er behandling av plagsomme symptomer samt annen hjelp og støtte ved alvorlig/livstruende sykdom. Omtales også som palliativ behandling eller lindrende behandling.	Nasjonalt handlingsprogram med retningslinjer for palliasjon i kreftomsorgen (1) World Health Organization (WHO) Definition of Palliative care (2)
Livets slutfase	Når det er overveiende sannsynlig at gjenværende levetid er betydelig begrenset, ofte definert som uker eller dager.	Norsk Palliativ forening og Norsk forening for palliativ medisin: Begreper knyttet til palliasjon (3)
Døende	Med døende forstås at pasienten vil dø i løpet av kort tid, det vil si i løpet av timer eller få dager.	Nasjonalt handlingsprogram med retningslinjer for palliasjon i kreftomsorgen (4)
Terminal fase	Når pasienten lider av en uhelbredelig sykdom og trolig vil dø i nær fremtid (dager eller timer)	Nasjonalt handlingsprogram med retningslinjer for palliasjon i kreftomsorgen (4)
Samsykelighet	Samtidige sykdommer (samsykelighet), forekomst av flere ulike sykdommer eller lidelser samtidig hos samme person	Store Norske Leksikon (5)
Kognitiv svikt	Mangelfull evne til å oppfatte og innhente informasjon fra verden rundt oss, lagre den og planlegge og handle ut fra den informasjonen vi har.	«Demens- fakta og utfordringer» (6)
Administrere	Å administrere et legemiddel betyr å tilføre/gi et legemiddel.	Det Norske Akademis Ordbok (NAOB) (7)
Fastmedisin	Legemidler som pasienten står på fast og som gis rutinemessig etter prosedyre.	
Behovsmedisin	Legemidler som eksempelvis smertestillende, beroligende- og sovemedisiner, som ikke gis rutinemessig etter prosedyre, men som kan gis når pasienten har behov for det.	
Forkortelse	Betydning	
LMG	Legemiddelgjennomgang	
PLM	Palliative legemidler	

INNHOLDSFORTEGNELSE

FORORD	3
SAMMENDRAG	5
DEFINISJONER OG FORKORTELSER	7
INNHOLDSFORTEGNELSE	9
1 INNLEDNING	12
1.1 Befolkning- og sykdomsutvikling i Norge	12
1.1.1 Når og hvordan dør vi?	12
1.1.2 Hvor dør vi?	14
1.2 Demens	15
1.2.1 Diagnostisering av demens.....	16
1.2.2 Forekomst av demens	17
1.3 Eldre og legemidler	19
1.3.1 Gerontologi og geriatri	19
1.3.2 Samsykelighet og polyfarmasi	20
1.3.3 Organsvikt	21
1.3.4 Skrøpelighet og sykehjemsbeboere.....	23
1.3.5 Avmedisinering og forskrivningsverktøy	25
1.3.6 Farmakodynamikk hos eldre pasienter	26
1.3.7 Farmakokinetikk hos eldre pasienter	27
1.4 Palliativ behandling	30
1.4.1 Den døende pasienten.....	32
1.4.2 Palliative planer	35

1.4.3	<i>Sentrale legemidler i palliativ behandling</i>	36
1.4.4	<i>Palliativ behandling av eldre med demens</i>	37
2	FORMÅL	41
3	METODE OG MATERIALE	42
3.1	Studiedesign	42
3.2	Utvalg og deltagere.....	42
3.3	Inkluderingskriterier	43
3.4	Dataanalyser	43
3.5	Variabler	43
3.6	Litteratursøk	45
3.7	Etiske aspekt.....	46
4	RESULTATER	47
4.1	Populasjonsdeskriptive opplysninger	47
4.2	Generell legemiddelbruk	50
4.2.1	<i>Bruk av fastmedisin ved første registreringstidspunkt</i>	52
4.2.2	<i>Bruk av fastmedisin ved siste registreringstidspunkt</i>	54
4.2.3	<i>Bruk behovsmedisin ved første registreringstidspunkt</i>	57
4.2.4	<i>Bruk av behovsmedisin ved siste registreringstidspunkt</i>	59
4.2.5	<i>Endringer i bruk av legemidler fra første- til siste registreringstidspunkt</i>	61
4.3	Palliativ legemiddelbruk.....	63
4.3.1	<i>Bruk av palliative legemidler ved første registreringstidspunkt</i>	64
4.3.2	<i>Bruk av palliative legemidler ved siste registreringstidspunkt</i>	65
4.3.3	<i>Endringer i bruk av behovsmedisin fra første- til siste registreringstidspunkt</i> ...	66
4.3.4	<i>Kognitiv funksjon og bruk av palliative legemidler</i>	67
4.4	Uhensiktsmessig legemiddelbruk	70
		10

4.4.1	<i>STOPPFrail analyse av fastmedisin ved første registreringstidspunkt</i>	70
5	DISKUSJON	72
5.1	Metode	72
5.2	Populasjonsdeskriptive data	74
5.3	Generell legemiddelbruk	75
5.4	Palliativ legemiddelbruk	83
5.5	Uhensiktsmessig legemiddelbruk	86
6	KONKLUSJON	92
	REFERANSELISTE	93
	OVERSIKT TABELLER OG FIGURER	104
	APPENDIX A: Demensdiagnoser	106
	APPENDIX B: Forskrivningsverktøy	107
	APPENDIX C: Legemiddelbruk, ATC 3.nivå	108
	APPENDIX D: Legemiddelforbruk, ATC 3. og 5. nivå	112
	APPENDIX E: Forskrivningsverktøyet STOPPFrail	122

1 INNLEDNING

1.1 Befolkning- og sykdomsutvikling i Norge

Befolkningsveksten i Norge vil reduseres i årene som kommer, i følge Statistisk Sentralbyrå (SSB) sine Befolkningsframskrivninger 2018 (8). Levealderen vil derimot fortsette å øke, for både menn og kvinner, noe som innebærer at de gamle blir enda eldre (8). Antallet personer ≥ 70 år vil mer en dobles (fra 625 000 (2018) til >1.3 millioner (2060)) og at antall personer ≥ 80 år vil tredobles (fra 220 000 (2018) til 700 000 (2060)) (8). At de eldre blir eldre kan tilskrives blant annet endret livsstil, økt fokus på risikofaktorer som bidrar til utvikling av de sykdommene som bidrar til flest dødsfall i Norge, samt store medisinske- og teknologiske fremskritt.

Norge er et land preget av lav spedbarnsdødelighet og høy levealder i følge Global Burden of Disease Study (GBD) (9). Vinteren 2018 ble det publisert nye og oppdaterte beregninger av sykdomsbyrden, GBD 2017 (10), hvor resultatene for Norge viste at 87% av det totale sykdomsbildet bestod av ikke-smittsomme sykdommer, hvor det i hovedsak var snakk om kroniske sykdommer (11). Ettersom Norge er et land med høy levealder, tilsier dette at en stor andel av den norske populasjonen lever med kronisk sykdom over flere år.

1.1.1 Når og hvordan dør vi?

De fleste eldre med demens dør i en sykehjemseng. (bygge på herfra).I Norge rammer døden i hovedsak befolkningen over 70 år (10, 11). I følge tall fra Dødsårsaksregisteret (12) for 2017, var de 3 hyppigste årsakene til dødsfall for Norge (for 2017), uavhengig av alder og kjønn; iskemisk hjertesykdom (85 % > 70 år), Alzheimers sykdom (AD) og annen demens (97 % > 70 år) og karsykdom i hjernen (85 % > 70 år).

Tabell 1.1, viser utviklingen av dødsårsaker i Norge fra 2012 til 2017, og samlet sett ser man en reduksjon på 3 % (n = 1.163) i antall dødsfall (12). Antall dødsfall grunnet sykdom viser en reduksjon på 4 % (n = 1.392), antall dødsfall grunnet skader og forgiftninger har økt med 2 % (n = 37) og antall dødsfall med manglende dødsmelding har økt med 34% (n = 192).

Til tross for at det totale antallet dødsfall er redusert, samt at antall dødsfall grunnet sykdommer er ytterligere redusert, ser man en markant økning i antall dødsfall grunnet sykdommer i nerve- og sansesystemet på 26 % (n = 460). Denne økningen skyldes en økning i antall dødsfall grunnet Parkinsons sykdom (63 %) og AD (38 %).

Tabell 1.1 Utvikling av dødsårsaker 2012-2017, tall hentet fra Dødsårsaksregisteret (12).

Dødsårsak	2012		2017		2012-2017	
	Antall	Andel (%)	Antall	Andel (%)	Endring antall	Endring (%)
Alle	41841	100 %	40678	100 %	-1163	-2,8 %
Dødsfall av sykdommer	38833	93 %	37441	92 %	-1392	- 3,6 %
<i>Sykdommer i nervesystemet og sansesystemet</i>	1760	4 %	2220	5 %	460	26 %
- <i>Parkinsons sykdom</i>	282	1 %	462	1 %	180	63 %
- <i>Alzheimers sykdom</i>	799	2 %	1102	3 %	303	38 %
- <i>Andre sykdommer i nervesystemet og sanseorganene</i>	679	2 %	656	2 %	-23	-3,4 %
Skader og forgiftninger (voldsomme dødsfall)	2441	6 %	2478	6 %	37	1,5 %
Mangler dødsmelding	567	1 %	759	2 %	192	34 %

Demens er både en progressiv og dødelig diagnose, som i hovedsak rammer eldre som ofte også lider av andre sykdommer. Dette gjør at dødsårsakstallene kan være noe usikre (13, 14). Antallet registrerte dødsfall grunnet demens har økt betydelig de siste årene, og forventes å

fortsette og øke i årene som kommer. Det kan være flere årsaker til denne økningen. Populasjonen blir stadig eldre og ettersom risiko for utvikling av demens øker i takt med økende alder, vil stadig flere utvikle demens. Det har for en rekke andre alvorlige sykdommer skjedd store fremskritt i forebygging og behandling, mens det for demens fortsatt ikke finnes en kurativ behandling. En annen plausibel forklaring til økningen kan være den økte oppmerksomheten demens har fått i nyere tid, som kan ha bidratt til at leger i større grad fører opp demens som underliggende dødsårsak, til tross for flere andre samtidige diagnoser.

1.1.2 Hvor dør vi?

I Dødsårsaksregisteret (12) kan man også se hvor de avdøde faktisk døde. Ved å sammenligne tallene for 2012 og 2017 ser man en total reduksjon i antall dødsfall på 3 % (n = 1 163). Man ser at antallet som dør i sykehus reduseres med 10 % (n = 1 364), at antall dødsfall ved andre helseinstitusjoner (her medregnet sykehjem) øker med 6 % (n = 1 218) og at antall dødsfall i private hjem reduseres med 18 % (n = 1 094).

Dersom man sammenligner de samme tallene isolert for dødsfall grunnet AD ser man en økning på 38 % (n = 303) i antall dødsfall. Man ser at antall dødsfall grunnet AD i sykehus øker med 5 % (n = 2), at antall dødsfall ved andre helseinstitusjoner øker med 46 % (n = 324) ved andre helseinstitusjoner og at antall dødsfall grunnet AD i private hjem ble redusert med 49 % (n = 22) fra 2012 til 2017. De fleste personene med demens i Norge, dør i en sykehjemseng (12-15).

1.2 Demens

Ordet *dement* stammer fra latin (*de*: uten, *ment*: sinn) og kan oversettes til «å være borte fra sitt sinn» (16). Demens er, som World Health Organization (WHO) presiserer i sin definisjon (17), ikke en del av normal aldring, men et hjerneorganisk syndrom som kan forårsakes av en rekke sykdommer eller skader på hjernen (17, 18). Syndromet medfører kroniske, vanligvis progredierende symptomer (hukommelse, sviktende handlingsevne og språkfunksjon, personlighets- og atferdsendringer) med normal bevissthet og varighet ≥ 6 måneder (13, 15, 19-22). De fleste former for demens knyttes til høy alder, er hyppigst forekommende hos populasjonen >65 år, og utvikler seg vanligvis langsomt over tid (16).

Demens kan deles inn i 4 hovedgrupper, basert på den underliggende årsaken for utvikling av demenssykdommen (21, 22). Nærmere informasjon om disse hovedgruppene finnes i Appendix A. Det er AD som er den hyppigst forekommende årsak til utviklingen av demens (23), da omtrent 60 % av alle som utvikler demens har AD. Vaskulær demens forekommer blant 15-20 % av alle demenstilfeller (14, 23), og en blandingsform av de to demensformene er ikke uvanlig blant de eldste.

AD er en neurodegenerativ sykdom og den vanligste formen for demens (24, 25). Med neurodegenerasjon menes det tap av celler i sentralnervesystemet (CNS) eller perifere nerver (26). Demens er en alvorlig sykdom som ikke bare er belastende for den personen som rammes, men også for de pårørende (14). Den manglende oppmerksomheten og forståelsen rundt demens i de fleste land, har ført til stigmatisering og barriere til diagnose og omsorg (15). Dette påvirker både omsorgsgivere, familie og samfunnet fysisk, psykisk og økonomisk.

1.2.1 Diagnostisering av demens

Det finnes ingen objektiv diagnostisk test for demens (21). Eldre pasienter utredes først og fremst i primærhelsetjenesten ved en kognitiv vurdering, utelukkelse av differensialdiagnoser samt klassifisering og kartlegging av aktuell tilstand (14, 22). I følge den internasjonale statistiske klassifikasjonen av sykdommer og relaterte helseproblemer (ICD-10) (27), er det 6 ulike betingelser som alle må være oppfylt for å kunne sette en demensdiagnose (28). Disse kriteriene står oppført i Tabell 1.2.

Tabell 1.2 Kriterier for å sette demensdiagnose, i følge den internasjonale statistiske klassifikasjonen av sykdommer og relaterte helseproblemer (ICD-10).

Nummer:	Kriterium:	Unntak:	Forklaring:
1	Betydelig dårligere hukommelse enn tidligere i livet, særlig hendelser i nær fortid	Tidlig stadium av frontotemporal demens og andre sjeldne demenssykdommer	
2	Minst én annen kognitiv funksjon må være redusert sammenlignet med tidligere		- orienteringsevne i tid eller sted - språklig kommunikasjonsevne - logisk resoneringsevne - planleggingsevne og/eller vurderingsevne
3	Redusert evne til å fungere i det daglige liv		Som følge av den reduserte kognitive funksjonen klarer man ikke lenger å fungere i vante omgivelser og utføre dagligdagse oppgaver som tidligere
4	Endret atferd eller væremåte		Vedkommende kan bli; mer passiv, tiltaksløs, irritert, fortære sint eller bli mistenksom
5	Varighet \geq 6 måneder	Ved symptomvarighet $<$ 6 måneder, skal delirium vurderes.	Symptomer under punkt 1-4 må ha vedvart i minst 6 måneder.
6	Normal bevissthet	Alvorlig grad av demens	

Videre inndeles demens etter alvorlighetsgrad (22), i tråd med ICD-10, som følger;

- Mild: personen trenger påminnelser, men klarer seg selv i hverdagen.
- Moderat: personen trenger personlig assistanse til noen hverdagslige gjøremål.
- Alvorlig: personen trenger personlig assistanse til de fleste hverdagslige gjøremål.

1.2.2 Forekomst av demens

I dag er det 50 millioner mennesker som lever med AD eller andre former for demens på verdensbasis (29) og i følge WHO er demens den 7. hyppigste dødsårsaken globalt sett (30). Europa har generelt sett en raskt økende andel populasjon av eldre (>65 år), og per dags dato er 16 % av den europeiske populasjonen >65 år. Denne andelen forventes å stige til 25 % innen 2050 (31). I Europa er forekomsten av AD og andre nevrodegenerative sykdommer på mer enn 7 millioner mennesker, men dette antallet forventes å doble seg hvert 20. år, etter hvert som populasjonen eldes.

Det finnes ingen studier som gir et godt nok estimat for forekomsten av demens på landsbasis (14, 15). Mange av de eksisterende studiene baserer seg på antall personer med en demensdiagnose, men i Norge som i mange andre land, er det en stor andel av populasjonen som har demens men som ikke har fått stilt en diagnose. Det er trolig mellom 80 000 og 100 000 personer med demens i Norge i dag (14, 30). Det er derimot grunnlag for å tro at disse tallene er noe lave, både grunnet økt levealder, men også grunnet at levealderen i Norge er noe høyere enn i Europa og vesten for øvrig (13, 14). Til tross for at man i større grad behandler underliggende faktorer som kan bidra til utvikling av demens, fortsetter forekomsten av demens å øke i takt med alderen.

Selv om forekomsten av demens i Norge er noe usikker, er det gode estimat for forekomst av demens i sykehjem og blant hjemmeboende tjenestemottakere. I overkant av 80 % av alle med langtidsplass ved norske sykehjem har en demensdiagnose, og over 40 % av dem som mottar hjemmetjenester (>70 år) har demens (14, 15, 28). I tillegg kommer alle dem med demens som ikke er verken sykehjemsbeboere eller hjemmetjenestemottakere.

Prognosene etter å ha fått AD diagnostisert varierer etter hvor gammel individet er når diagnosen stilles. Den gjennomsnittlige varigheten av sykdommen ligger på mellom 2-10 år, hvorpå pasienten underveis i sykdomsforløpet vil oppleve en stadig økende grad av funksjonshemninger og kreve stadig mer omfattende omsorg av pårørende og til slutt helsevesenet (32). Sykdommen AD er dermed ikke bare belastende for personen som rammes, men også for pårørende og for samfunnet som helhet (14). Mens det tidligere er gjort store investeringer innenfor forskning på andre store sykdomsgrupper som kreft og kardiovaskulære sykdommer, hvor man ser store forbedringer og prognoser, har ikke nevrodegenerative sykdommer fått den samme oppmerksomheten, til tross for at lidelsene har en stor negativ innvirkning på antall friske leveår.

Per i dag består den eksisterende behandling mot demens av å forsøke å bremse ned utviklingen av sykdommen og symptomlindring. Grunnet at forekomsten av demens er beregnet til å øke mye globalt sett, opplever man nå en økende forskningsaktivitet innenfor demensfeltet (33). Flere lovende legemidler har blitt/blir testet i fase III-studier uten effekt (34). I dag finnes det 5 ulike legemidler mot demens, men kun et mindretall av personer med demens har nytte av disse legemidlene og for disse er effekten relativt liten og tidsbegrenset (14, 33). Det er en del forskning på området, med per dags dato har ingenting vist klinisk effekt (33).

1.3 Eldre og legemidler

Med økende alder øker forekomsten av både samsykelighet og redusert organfunksjon. Samsykelighet leder til polyfarmasi (se underkapittel 1.3.2), som i kombinasjon med redusert organfunksjonen, fører til at alvorlige legemiddelinteraksjoner og uønskede effekter av legemiddelbehandling oftere oppstår hos eldre enn hos yngre voksne. Naturlig aldring og sykdom som oftest rammer eldre, påvirker hvordan man best bør behandle sykdom grunnet flere ulike faktorer som vi kortfattet skal se på senere i dette kapitlet. Generelt sett er det oftere behov for dosejustering hos eldre pasienter enn hos yngre voksne.

1.3.1 Gerontologi og geriatri

Gerontologi (gresk; *geron*, gammel og *logos*, lære) er læren om aldring og eldre. Hvor gerontologi favner om alle aspekter av frisk, normal aldring, favner geriatrien, som er en medisinsk spesialitet, om alderdommens sykdommer. Normalt omfatter geriatri eldre pasienter >65 år (35-38).

Etter hvert som et menneske eldes, vil enkelte organfunksjoner gradvis reduseres. Dette skjer som følger av normale aldringsprosesser i kroppen og betyr ikke at sykdom er en nødvendig del av aldringen (35). Den naturlige aldringen påvirker ulike vev og organer i ulik grad, men felles for alle etter hvert som man eldes, er at man blir mer sårbar for sykdom.

Både symptomer og sykdomstegn fremstår gjerne på en annen og mer diffus måte hos eldre enn hos yngre voksne, og polyfarmasi kan ofte komplisere sykdomsbildet (39). Den eldre populasjonen preges av skrøpelighet og har ofte flere samtidige diagnoser (samsykelighet) som krever en helhetlig tilnærming (37, 40). Mer skrøpelighet kommer i underkapittel 1.3.4.

1.3.2 Samsykelighet og polyfarmasi

Samsykelighet defineres som forekomst av flere ulike sykdommer eller lidelser samtidig, hos en og samme person (5). Eldre har ofte et sammensatt sykdomsbilde, noe som kan påvirke både funksjonsevne, livskvalitet og psykisk helse. Samsykelighet hos eldre er estimert i størrelsesorden 55-98 % og rammer hardest de aller eldste, kvinner og personer med lav sosioøkonomisk klasse (40). Med flere behandlingsskrevende diagnoser på samme tid, oppstår polyfarmasi. Samsykelighet, polyfarmasi og endret organfunksjon, er alle faktorer som bidrar til økt risiko for både overdoseringer, uønskede virkninger og interaksjoner.

I den norske registerbaserte studien ”Drug treatment at the end of life: an epidemiologic study in nursing homes” (41) fra 2014 ble det funnet at mer enn 99 % av studiepopulasjonen hadde aktive forskrivninger den dagen de døde.

Evidensbaserte retningslinjer anbefaler ofte flere legemidler for behandling eller forebygging av én isolert sykdom eller lidelse og tar ikke hensyn til samsykelighet. Dersom en person har flere behandlingsskrevende diagnoser, vil vedkommende potensielt måtte bruke mange legemidler. Legemiddelbruken i den norske befolkningen er stadig økende i følge Folkehelseinstituttets (FHI) Legemiddelstatistikk (42). Denne rapporten, som baserer seg på tall fra Reseptregisteret (43), har derimot for lave estimat når det kommer til antall legemiddelbrukere, særlig bland de eldste aldersgruppene, da reseptregisteret ikke kan skille på individnivå når brukerne bor ved helseinstitusjoner.

Polyfarmasi er et begrep som beskriver at en person bruker flere legemidler (44). Det finnes ingen entydig definisjon på hva polyfarmasi er, og definisjonene varierer vedrørende antall legemidler (45). Polyfarmasi videre i denne oppgaven er definert som ≥ 5 legemidler.

Legemiddelbruken ved norske sykehjem er funnet til å ligge på mellom 7-8 faste legemidler (46, 47).

Legemidler har mange positive effekter som å hindre og kurere sykdom, forlenge liv og lindre symptomer (48). Til tross for dette, innehar også alle legemidler en potensiell risiko for uønskede effekter/bivirkninger. Risiko for uønskede effekter av legemidler øker med antall legemidler og økende alder (48). Polyfarmasi kan for enkelte pasienter være helt riktig og nødvendig, mens det for de aller fleste eldre er forbundet med økt risiko for uønskede effekter i form av å måtte ta legemidler de ikke lengre har behov for, bivirkninger, interaksjoner, sykehusinnleggelseser og død (44). Eldre pasienter med demens har ofte en høy grad av samsykelighet og utsettes for polyfarmasi i like stor grad som sine jevnaldrende, eller til og med større grad, til tross for at disse pasientene er mer sårbare for bivirkninger (49, 50).

1.3.3 Organsvikt

Organsvikt hos eldre kan ha stor individuell variasjon (39). En oversikt over hvordan naturlig aldring påvirker de ulike organsystemene og hvordan dette kan påvirke forskrivning av legemidler ses i Tabell 1.3, s. 22-23.

Tabell 1.3 Aldersrelaterte endringer på organsystemnivå. Tabell er oversatt og bearbeidet fra studien til Nobili A, Garattini S, Mannucci PM. Multiple diseases and polypharmacy in the elderly: challenges for the internist of the third millennium. *J Comorb.* 2011;1:28-44 (40).

Organsystem	Effekter av aldring	Forskrivningsimplikasjoner
Kroppssammensetning	Andel totalt kroppsvann og muskelmasse reduseres mens andel kroppsfett øker	Kan påvirke biotilgjengelighet av legemidler hos eldre med uttalt fedme/undervekt.
Kretsløpssystemet	Hjertet endrer seg og blir stivere med redusert muskelstyrke. Reduksjon i intrinsisk hjerterefrekvens. Aterosklerose og tap av elastisitet i blodårene.	Høyere systolisk arterielt trykk. Økt impedans mot venstre ventrikulær ejsjon. Venstre ventrikulær hypertrofi og interstitial fibrose. Redusert respons på postural endring. Økt hjerterefrekvens.
Nervesystemet	Økt følsomhet. Redusert blodgjennomstrømming. Nedbrytning av reseptorer og signalveier med færre hjerneceller og forbindelser.	Kan gi forsterket respons på CNS-aktive legemidler. Saktere mobilitet og frivillig motoraktivitet. Delirium.
Fordøyelsessystemet	Redusert sekresjon av saltsyre og pepsin. Dysfunksjon i GI-motilitet og redusert blodgjennomstrømming. Redusert levervolum og hepatisk blodgjennomstrømming.	Forstoppelse. Redusert absorpsjon og metabolisme av flere legemidler.
Immunsystemet	Redusert immunitet mot sykdommer. Redusert feberrespons som gir mindre CRP og svekket motstand mot infeksjon	Økt forbruk av antibiotika.
Muskel- og skjelettsystemet	Tap av muskelvev. Artrose og osteoporose. Sarkopeni, tap av muskelmasse og styrke.	Økt bruk av analgetika og antiinflammatoriske legemidler. Økt risiko for fall og frakturer.
Urinveisystemet	Redusert nyremasse og renal blodgjennomstrømming. Dalende nyrefunksjon.	Forlenget effekt av legemidler som utskilles dårligere via nyrene.

Tabellen fortsetter på neste side

Organsystem	Effekter av aldring	Forskrivningsimplikasjoner
Respirasjonssystemet	FVC og FEV ₁ kan avta med alderen. Økt motstand/rigiditet i brystveggen. Redusert muskelstyrke og utholdenhet i thoraxmuskulatur	Redusert styrke og utholdenhet i lungene kan føre til problemer med inntak av enkelte legemidler.
Sansesystemet	Visuell svekkelse, fortykning og guling av øyets linse. Hørselshemming, tap av følsomhet for høyfrekvente toner og lignende lyder. Redusert smaks- og lukteevne.	Redusert etterlevelse når det kommer til legemiddelbehandling.

Tabellforklaring: CNS = sentralnervesystemet, GI = gastrointestinal, FVC = forsert vitalkapasitet,

FEV₁ = forsert ekspiratorisk volum første sekund.

1.3.4 Skrøpelighet og sykehjemsbeboere

Skrøpelighet (engelsk: frailty) er et mye brukt begrep innen geriatrik medisin (51), men som det ikke finnes en standardisert definisjon av (52-54). Skrøpelighet er en kompleks og flerdimensjonal medisinsk tilstand (53) som kan brukes som en markør for sårbarhet og som kan identifisere personer med redusert reservekapasitet (55). Grad av skrøpelighet vil påvirke etiske avgjørelser rundt behandling (56).

Skrøpelighetsbegrepet omfatter både fysisk, psykisk, kognitiv og psykososial svekkelse (53). En skrøpelig person vil ha redusert motstandskraft mot ytre påvirkninger, svekkede fysiologiske reserver, redusert evne til å opprettholde fysiologisk homeostase, økt risiko for komplikasjoner til sykdom og for bivirkninger av legemiddelbehandling (57). Redusert fysiologisk reserve og organfunksjon kan føre til redusert omdannelse og utskillelse av legemidler, noe som kan gi økt effekt av legemidler og derav økt risiko for bivirkninger (56).

Typiske indikatorer for skrøpelighet er ufrivillig vekttap, selvrappørt utmattelse, inaktivitet, redusert ganghastighet og svekket gripestyrke (muskelstyrke) (53, 56). Man kan påstå at en skrøpelig person har en høyere biologisk- enn kronologisk alder, og at forventet gjenstående levetid er kortere enn for sine jevnaldrende. Skrøpelighet er med dette et kjennetegn for mange av de geriatriske pasientene.

Sykehjemsbeboere er den mest skrøpelige og sårbare gruppen i samfunnet (58, 59). Etter at samhandlingsreformen ble innført i januar 2012, havner nå en større andel av de eldste, sykeste, skrøpeligste og døende pasientene i kommunene på sykehjem (14, 39, 59). Med økende alder øker også risikoen for utvikling av en rekke kroniske sykdommer (60). En ikke ubetydelig andel av populasjonens helsetap er nettopp derfor knyttet til typiske aldersrelaterte sykdommer som er vanligst forekommende blant eldre >70 år (60).

1.3.5 Avmedisinering og forskrivningsverktøy

Det har i nyere tid vært et økende fokus på begrepet avmedisinering (engelsk: deprescribing) (61). Avmedisinering er et tiltak som kan være aktuelt for alle pasientgrupper, for å avdekke tilfeller hvor risiko ved bruk av flere legemidler overstiger nytten (48), men som er særlig aktuelt for samsykelige eldre. Avmedisinering kan defineres som en prosess hvor helsepersonell planmessig trapper ned og seponerer uhensiktsmessige legemidler for å forebygge alvorlige bivirkninger og bedre pasientenes helse og livskvalitet (62). Systematiske legemiddelgjennomganger (LMG) er et viktig verktøy for å avdekke tilfeller hvor avmedisinering kan være hensiktsmessig. Til tross for en økende interesse for forskning rundt avmedisinering i sykehjem, er det utfordrende å utforme evidensbaserte retningslinjer for denne studie-populasjonen, da sykehjemspasienter sjelden er representert i kliniske forsøk (63).

Pasienter med langtidsopphold i sykehjem skal få lovpålagte systematiske LMG ved innkunst og minst en gang årlig (64). Utover dette skal LMG utføres når det er nødvendig for å sikre forsvarlig behandling, eksempelvis når pasientens sykdomsbilde endrer seg. Det er i tillegg anbefalt LMG for pasienter med ≥ 4 legemidler, når fastlege anser dette som nødvendig (65). Studier viser at generell legemiddelforbruk og forekomst av potensielt uhensiktsmessige legemidler (PIM) i sykehjem reduseres etter strukturerte LMG (66). Dersom pasienter med langtidsopphold i sykehjem ikke får sine lovpålagte LMG, står de i fare for at legemiddelbehandling som ikke lengre er individuelt tilpasset fortsetter, noe som kan føre til redusert helse og livskvalitet for pasientene, samt et økonomisk tap for samfunnet. Det finnes flere ulike forskrivningsverktøy tilgjengelig som er nyttige i sammenheng med LMG hos eldre og skrøpelige pasienter. Slike verktøy er utviklet for å sikre korrekt legemiddelbruk og bedre pasientsikkerheten og kommer med klare anbefalinger

på hvilke legemidler som bør vurderes seponert. I Appendix B, står det en kort beskrivelse av utvalgte forskrivningsverktøy som er tilpasset de eldste pasientene.

Når man diskuterer legemidler og hvordan de fungerer i kroppen, er det to begrep som står sentralt: farmakokinetikk og farmakodynamikk. Disse to begrepene utgjør selve samspillet mellom legemidlet og kroppen. Det er viktig med en grunnleggende forståelse av disse to begrepene for å kunne forklare individuell variasjon i legemiddelrespons, og for å forstå hva det er som skiller de eldre pasienter fra de yngre når det kommer til legemiddelbruk.

1.3.6 Farmakodynamikk hos eldre pasienter

Farmakodynamikk (av gresk; *farmakon*, legemiddel og *dynamis*, kraft) er læren om legemidlers virkningsmekanisme og effekt i kroppen (67, 68). Dersom serumkonsentrasjonen av et legemiddel endrer seg uten at det foreligger en doseendring, skyldes dette endret farmakodynamikk. Det finnes flere årsaker til at farmakodynamikk kan endre seg etter hvert som man eldes(40). I Tabell 1.4, står de aldersrelaterte endringene som kan ha effekt på farmakodynamikken oppsummert.

Tabell 1.4 Aldersrelaterte endringer med effekt på farmakodynamikk. Tabellen er oversatt og bearbeidet fra studien til Nobili A, Garattini S, Mannucci PM. Multiple diseases and polypharmacy in the elderly: challenges for the internist of the third millennium. *J Comorb.* 2011;1:28-44 (40).

Aldersrelaterte endringer med effekt på farmakodynamikk	
Farmakodynamiske endringer:	Klinisk betydning:
<p>Endret sensitivitet eller toleranse for legemidler varierer mellom legemiddel og responsen som måles.</p> <p>Observerte endringer kan skyldes:</p> <ul style="list-style-type: none"> - endret reseptorinteraksjon grunnet endret antall og/eller endret affinitet - endret post-reseptorsignalisering - forringede homeostatiske mekanismer. <p>Aldersrelaterte endringer ved kliniske mål kan påvirke den farmakologiske responsen av et legemiddel.</p> <p>Aldersrelaterte farmakodynamiske endringer i CNS og hjertekar-systemet har fått mest oppmerksomhet.</p>	<p>Økt sensitivitet for:</p> <ul style="list-style-type: none"> - benzodiazepiner – risiko for fall og brudd grunnet økt sedasjon og forvirring. - antikolinerge legemidler – kan gi eksempelvis; agitasjon, forvirring, delir, ortostatisk hypotensjon. - bedøvelsesmidler. <p>Redusert funksjon av β-adrenoreseptorer.</p> <p>(β_1-adrenoreseptorer finnes lokalisert i glatt muskulatur i blant annet hjerte, mens β_2 adrenoreseptorer er lokalisert i glatt muskulatur i blant annet luftveiene)</p> <p>Større inhibering av syntesen av vitamin-K-avhengige koagulasjonsfaktorer av warfarin.</p>
Tabellforklaring: CNS = sentralnervesystemet	

1.3.7 Farmakokinetikk hos eldre pasienter

Farmakokinetikk er læren om hva kroppen gjør med legemidlet (67, 69). Dette omfatter hvordan legemidlet tas opp (absorpsjon), hvordan det fordeler seg mellom blod og ulike vev (distribusjon) og hvordan det omdannes (metabolisme) til andre aktive- eller inaktive metabolitter før de skilles ut (ekskresjon) (67, 70). Ved aldring og tilstedeværelse av ulike sykdommer, kan det skje endringer innenfor alle disse områdene. I Tabell 1.5, s. 28-29, står aldersrelaterte endringer som kan ha effekt på farmakokinetikken oppsummert.

Tabell 1.5 Aldersrelaterte endringer med effekt på farmakokinetikk. Tabell er oversatt og bearbeidet fra studien til Nobili A, Garattini S, Mannucci PM. Multiple diseases and polypharmacy in the elderly: challenges for the internist of the third millennium. *J Comorb.* 2011;1:28-44 (40).

Aldersrelaterte endringer med effekt på farmakokinetikk		
	Farmakokinetiske endringer:	Klinisk betydning:
Absorpsjon	<ul style="list-style-type: none"> • redusert antall gastriske- og parietale celler: <ul style="list-style-type: none"> - redusert sekresjon: saliva, magesyre - økt gastrisk pH • redusert gastrisk motilitet og sfinkter aktivitet : <ul style="list-style-type: none"> - forsinket gastrisk tømning • 40-50% reduksjon i mesenterisk blodgjennomstrømming <ul style="list-style-type: none"> - tap av slimhinner • Forringet aktivt transportsystem • Redusert hepatisk blodgjennomstrømming, <ul style="list-style-type: none"> - redusert førstepassasjemetabolisme 	<ul style="list-style-type: none"> • Syrestabile legemidler kan ved normale doser forårsake større respons (eks. penicilliner, erytromycin og levodopa) • Dårligere absorpsjon av legemidler som krever aktiv transport (eks. kalsium, folsyre, vitamin B₁₂, jern). • Forsinket gastrisk tømning kan redusere frekvens av absorpsjon, men ikke absorpsjonsgrad. • Biotilgjengelighet av legemidler som gjennomgår omfattende førstepassasjemetabolisme kan øke betydelig (eks. propranolol, labetalol, morfin).
Distribusjon	<ul style="list-style-type: none"> • Blodstrøm • Plasmaproteinbinding: <ul style="list-style-type: none"> - reduksjon s-albumin - økning α_1-surt glykoprotein (Sure legemidler binder primært til albumin mens basiske legemidler binder til α_1-surt glykoprotein) • Kroppssammensetning: <ul style="list-style-type: none"> - reduksjon på 10-20% i totalt kroppsvann - reduksjon på 25-30% i muskelmasse - økt andel kroppsfett (menn 80%, kvinner 50%) 	<ul style="list-style-type: none"> • Vannløselige legemidler får et mindre V_d noe som resulterer i høyere serumkonsentrasjoner. • Fettløselige legemidler får større V_d noe som resulterer i lavere serumkonsentrasjoner. • Den reduserte V_d for vannløselige legemidler tenderer til å balanseres ved reduksjon i renal clearance, med lite netto effekt på eliminerings halveringstid. • Endringer i V_d påvirker mengde legemiddel som trengs som loading dose eller tiden det tar for å oppnå steady state (særlig varsomhet rundt benzodiazepiner). • Endringer i proteinbinding er kun klinisk relevant for legemidler med lav V_d og smalt terapeutisk vindu. • Den første forbigående effekten av proteinbinding på fri plasmakonsentrasjon oppnås raskt mot virkningen av clearance.

Aldersrelaterte endringer med effekt på farmakokinetikk		
	Farmakokinetiske endringer:	Klinisk betydning:
Metabolisme	<ul style="list-style-type: none"> • Hepatisk clearance av legemidler avhenger av leverens evne til å ekstrahere legemidler fra blodet som passerer, og den hepatiske blodstrømmen. • Doseringsmetabolisme påvirkes av alder, røyking, ernæring, sykdommer, legemidler, leverfunksjon og s-albumin. • Aldring assosieres med: <ul style="list-style-type: none"> - 20-30% reduksjon i levervolum - 20-50% reduksjon i hepatisk blodgjennomstrømming • Fase-I metabolisme (hydrolyse, oksidasjon og reduksjon): hovedsakelig reduksjon i oksidasjon • Fase-II metabolisme (konjugering): relativt upåvirket av aldring. 	<ul style="list-style-type: none"> • Reduksjon i hepatisk blodgjennomstrømming påvirker i hovedsak clearance av legemidler med høy ekstraksjonsratio (eks. propranolol, petidin, morfin). • Signifikant reduksjon i clearance av mange stoffer som metaboliseres via fase-I-metabolisme (eks. SSRI, diazepam, mirtazapin). • Legemidler som metaboliseres via konjugering eller glukoronidering påvirkes i liten grad. • Selv om flere studier konkluderer med at aktiviteten til flere CYP-varianter ikke spesifikt reduseres ved aldring, og at det ikke er endringer i enzymets affinitet for substratene, er effekten av alder på de ulike CYP-ene fortsatt et kontrovers. • Effekten av alder på P-glykoprotein er fortsatt under utforskning.
Ekskresjon	<ul style="list-style-type: none"> • Nyremasse: <ul style="list-style-type: none"> - 10-20% reduksjon • Renal blodgjennomstrømming: <ul style="list-style-type: none"> - 1-2% årlig reduksjon etter fylte 40 år. • GFR: <ul style="list-style-type: none"> reduksjon 0.75-1.05 mL/min/år fra 20-90 år. • Reduksjon i renal blodgjennomstrømming overstiger reduksjonen i hjertets minuttvolum. • Reduksjon tubulær funksjon i forhold til GFR. • Renal funksjon: <ul style="list-style-type: none"> - 40-50% reduksjon 	<ul style="list-style-type: none"> • S-kreatinin forblir ofte stabil, men kreatininclearance-målinger må vurdere tap av muskelmasse. • GFR kan estimeres med empiriske ligninger (Cockcroft-Gault og MDRD). • Hos eldre bør GFR estimeres ved bruk av MDRD-formelen. • Legemidler som skilles ut uendret via nyrene kan akkumulere ved normal doseringer og bør derfor monitoreres nøye. (eks. aminoglykosider, gabapentin, litium) • En reduksjon av nyrefunksjonen påvirker ikke bare nyrenes utskillelse av legemidler, men også legemidler som gjennomgår omfattende hepatisk metabolisme. • Tap av tubulær funksjon er viktig for legemidler som elimineres ved tubulær sekresjon (eks. penicillin, cimetidin, litium).

Tabellforklaring: SSRI = selektiv serotoninreopptakshemmer, CYP = legemiddelmetaboliserende enzymssystem, GFR = glomerulær filtrasjonsrate, MDRD = formel for beregning av GFR (The Modification of Diet in Renal Disease Study)

1.4 Palliativ behandling

Opphavet til moderne palliativ behandling har røtter tilbake til midten av 1900-tallet. Dame Cicely Saunders (1918-2005) som regnes for å være den moderne palliative pleiens pioner og grunnlegger, grunnla det første moderne hospicet, St.Christopher's Hospice i London i 1967. Saunders hadde en visjon om at lindring av døende omfattet mer en den fysiske smerten de måtte oppleve, og hun lanserte begrepet ”total smerte”. Total smerte inkluderer smerte av psykisk, sosial, følelsesmessig og åndelig opphav, som pasienter i livets slutfase kan oppleve etter hvert som døden nærmet seg.

WHO definerer palliativ behandling (2, 39, 71) som følger: *«Palliativ behandling er en tilnærming som forbedrer livskvaliteten til pasienter og deres pårørende i møte med livstruende sykdom, gjennom forebygging og lindring av lidelse ved tidlig identifisering, god kartlegging og vurdering og god behandling av smerter og andre problemer av både fysisk, psykososial og eksistensiell art (...)*» Målet med palliativ behandling er med andre ord å gjøre livet best mulig både for pasient og pårørende, i alle faser av alvorlig og uhelbredelig sykdom (72) og preges av en holistisk tilnærming til pasienten. Palliativ behandling skal verken fremskynde eller forlenge selve dødsprosessen, men ha fokus på livskvalitet, symptomlindring og omsorg i de siste dager og timer av livet.

WHO (71) og EAPC (73) har gitt anbefalinger for hvordan organisering av palliasjon skal foregå i sine medlemsland, men det finnes likevel mange ulike modeller da anbefalingene må kunne tilpasses de ulike lands helsesystem. For Norge er det mest nærliggende å se på forholdene i Norden og da særlig Danmark og Sverige som har relativt lik oppbygging av helsesystemet. Det er også interessant å se mot Finland, Irland og Storbritannia, til tross for

ulikt helsesystem, da disse landene har lang og sterk tradisjon innen palliativ behandling og hospice (39).

Tradisjonelt sett har palliasjon vært knyttet til, og utviklet rundt, kreftbehandling. Kreftpasienter utgjør i dag majoriteten av pasientene som mottar spesialisert palliativ behandling (74), og det finnes et eget nasjonalt handlingsprogram med retningslinjer for palliasjon i kreftomsorgen (75). Disse retningslinjene inneholder klare anbefalinger rundt behandling, pleie og omsorg til pasienter med uhelbredelig kreftsykdom og begrenset gjenstående levetid. Det har i den senere tid vært økt fokus på at også andre pasientgrupper kan ha stor nytte av palliativ behandling, og at retningslinjene utviklet rundt kreftpasienter ikke nødvendigvis er direkte overførbare til andre pasientgrupper. En av disse pasientgruppene er pasienter med demens, hvor det i 2017 ble lansert en egen nasjonal faglig retningslinje (76). I 2018 ble disse retningslinjene oppdaterte med anbefalinger om lindrende behandling for personer med demens. Dersom man setter ting på spissen, ettersom det ikke finnes noen kurativ behandling for demens, kan all behandling, pleie og omsorg for pasienter med demens inngå under palliativ behandling allerede fra diagnosetidspunktet (77).

Figur 1.1, s. 32, illustrerer essensen i hva palliasjon er, nemlig det å ta vare på livet, mens man anerkjenner døden som en naturlig del av livet.



Figur 1.1 "Some day, we will all die, Snoopy!", Peanut illustrasjon av Charles M. Shultz. Gjengitt i svart-hvitt med tillatelse fra Charles M. Shultz Museum.

1.4.1 Den døende pasienten

Det å skulle identifisere at en pasient er døende kan i mange tilfeller være svært utfordrende, da det ikke alltid går et klart skille mellom alvorlig sykdom, med progredierende funksjonsfall, og en aktivt døende fase (77-79). På lik linje som at alle pasienter er ulike, er også alle forløp ved dødsfall ulike.

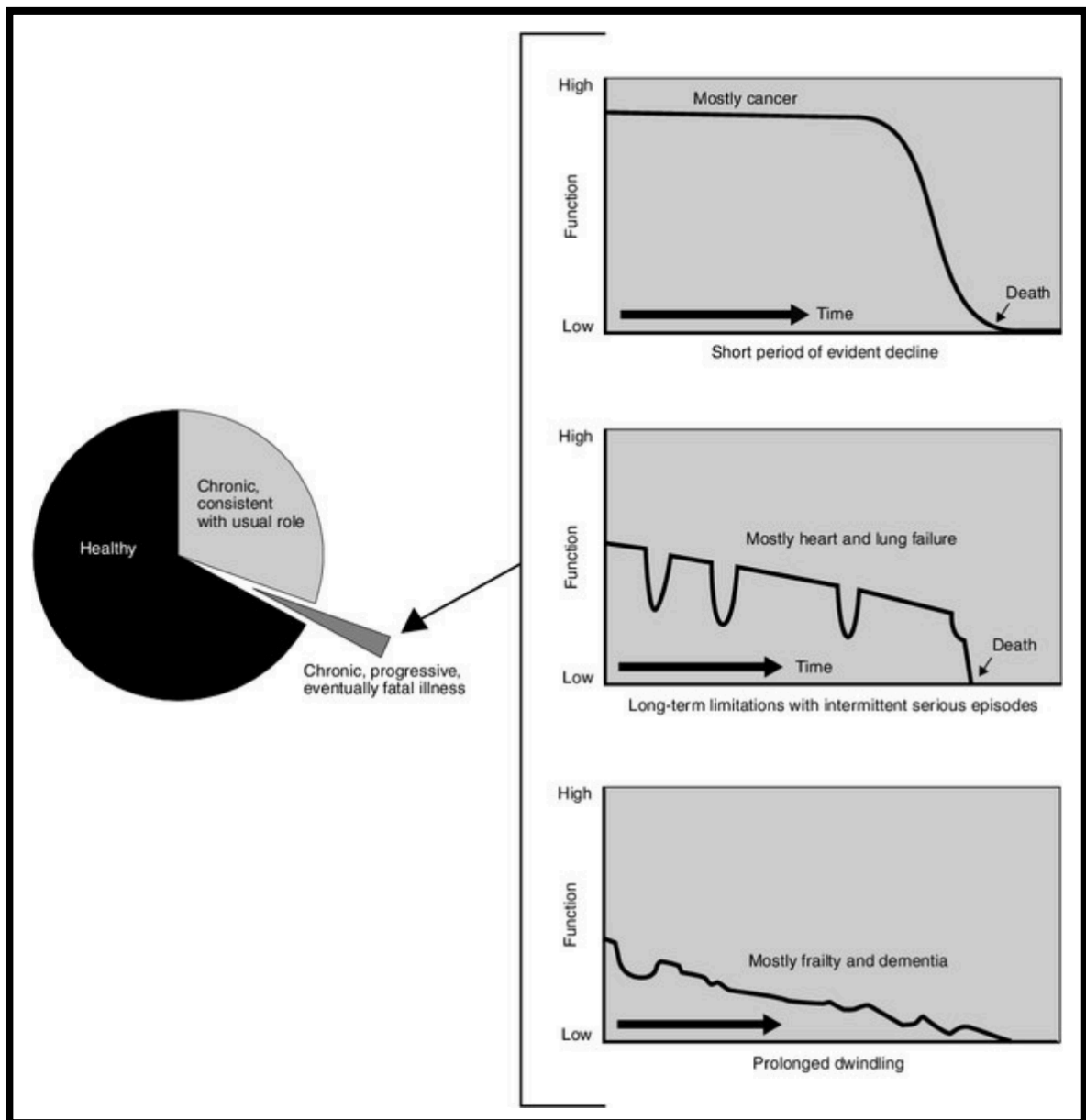
Det finnes derimot enkelte endringer som ofte kan observeres hos den døende pasienten, etter hvert som døden nærmer seg som; økt søvnbehov, tiltakende fysisk svekkelse med økende behov for sengeleie, avtagende interesse for omgivelser og mindre respons til de nærmeste,

svekket orienteringsevne, ofte periodevis forvirring, fallende interesse for mat og drikke samt problemer med å svelge (80, 81). Sistnevnte gjør det å skulle innta legemidler peroralt vanskelig for mange pasienter og er derav en av grunnene til at man bør gå over til subcutan administrasjonsform, for nødvendige legemidler, i livets slutfase. Personer som er døende har i tillegg ofte symptomer som, uavhengig av diagnose, oppleves i løpet av de siste dagene og timene. Slike symptomer kan være; smerter, dyspné, kvalme/oppkast, angst/uro, delirium og surkling fra sentrale luftveier (dødsralling) (4, 78). Når typiske endringer hos pasienten (som nevnt over) observeres og symptomene begynner å gjøre seg gjeldende, blir pasientene betegnet som ”aktivt døende” eller ”terminale”.

Figur 1.2, s. 34, publisert i White Paper rapporten ”Living well at the end of life: Adapting health care to serious chronic illness in old age” (79) illustrerer hvor ulikt sykdomsforløpet kan være for 3 ulike, men typiske pasientgrupper blant eldre; alle med kronisk, progressiv og uhelbredelig sykdom. Ser man på den nederste grafen, viser denne et typisk sykdomsforløp for skrøpelige pasienter med demens. Her ser man at pasientene har en lav funksjon og livskvalitet som gradvis reduseres over tid, og at de små episodene med forverringer ikke er like markante som for det typiske sykdomsforløpet ved kreft eller organsvikt. Det er denne sakte og gradvis fallene funksjonen som gjør det særlig vanskelig å identifisere at skrøpelige eldre med demens går over i en aktivt døende fase. Dette fører også til at avdekking og lindring av symptomer i livets siste dager og timer ikke forekommer like hyppig blant pasienter med demens som hos eksempelvis pasienter med kreft (71).

En døende pasienten opplever ofte multiorgansvikt, noe som kan påvirke effekt og risiko for bivirkninger av legemidler. Pasienten kan i tillegg være ute av stand til å uttrykke symptomer eller å delta i behandlingsavgjørelser grunnet redusert kognitiv funksjon. Dialogen rundt hva

som venter og hvilke tanker pasienten gjør seg rundt døden og videre behandling, bør av disse grunner integreres i den palliative behandlingen så tidlig som mulig (79).



Figur 1.2 Typical illness trajectories for people with progressive chronic illness. Hentet fra Lynn og Adamsons Living well at the end of life: Adapting health care to serious chronic illness in old age (79). Med godkjenning til å gjengi fra RAND Corporation, Santa Monica, California, USA.

1.4.2 Palliative planer

For å sikre at den alvorlig syke skal få en verdig slutt, hvor deres ønsker og tanker om livets slutfase ivaretas selv når personen ikke lengre er i stand til å kommunisere – anbefales det å ta i bruk en palliativ plan. En slik plan utarbeides gjennom tverrfaglig dialog og forberedende samtaler mellom helsepersonell, pasient og pårørende, og har som mål å ligge i forkant av eventuelle utfordringer som kan komme (82, 83). Dette for å sikre samhandling, planlegging og tilrettelegging av tiltak, slik at den som er syk og dens pårørende kan oppleve best mulig livskvalitet (83). En palliativ plan er et dynamisk verktøy som skal tilpasses pasientens helsetilstand etter hvert som sykdomsbildet utvikler seg.

I retningslinjene for palliasjon i kreftomsorgen (80), står det beskrevet hva som bør vektlegges i en slik palliativ plan. Her skal det beskrives hvor pasient er i sykdomsforløpet, hvordan sykdommen har utviklet seg og hvilken tilstand og behov pasienten har på daværende tidspunkt. Videre skal planen inneholde en vurdering av hva som er hensiktsmessige tiltak, inkludert pasientens personlige ønsker eller motforestillinger. Det skal tydelig fremgå hva som skal gjøres/ikke gjøres ved forverring eller komplikasjoner av sykdommen, samt tydelig informasjon om hvilken informasjon pasient og pårørende har fått om situasjonens nåværende tilstand. I tillegg skal den palliative planen inneholde informasjon om kontaktpersoner, oppdatert legemiddelliste, rapport fra siste sykehusopphold og en kartlegging av pasientens symptomer basert på et validert symptomkartleggingsverktøy (80).

På tidspunktet hvor dataene i dette datasettet ble samlet inn, var den omstridte The Liverpool Care Pathway (LCP) fortsatt i bruk i enkelte kommuner. Grunnet kritikken av LCP (84, 85), ble denne byttet ut med ”Livets siste dager – plan for lindring i livets slutfase” (86) i 2014. Selv om LCP fortsatt var i bruk under datainnsamlingen, var det kun et fåtall av de inkluderte

sykehjemmene som faktisk brukte LCP. Legemidlene som anbefales i de to planene er stort sett de samme, til tross for at fentanyl er førstevalget for LCP på indikasjonen smerte og dyspné, mens morfin blir nevnt som et alternativ til fentanyl dersom det ikke var å skaffe.

1.4.3 Sentrale legemidler i palliativ behandling

Legemidler som brukes i palliativt øyemed hos døende pasienter skal verken forlenge lidelsene eller forkorte livet, men lindre de plagsomme symptomene som ofte oppstår for å gjøre den siste tiden så god som mulig for den som er døende.

I Sykehjemshåndboka (87) anbefales ”Livets siste dager – plan for lindring i livets slutfase” (86) som palliativ plan til pasienter som er vurdert som døende og trolig har mindre enn 3 døgn igjen å leve. I denne planen står det at all hensiktsmessig peroral legemiddelbehandling skal endres til subcutan administrering, at uhensiktsmessige legemidler skal være seponert og at de palliative legemidlene, oppsummert i Tabell 1.6, s. 37, kan brukes for å lindre eventuell smerte og andre plagsomme symptomer. Det er viktig å nevne at både glykopyrroniumbromid og midazolam brukes utenfor godkjent indikasjon når det kommer til palliasjon. Dette forsterker kravet til kompetanse i bruken av det aktuelle legemidlet, da behandlingsalgoritmene hovedsakelig bygger på erfaring (86-88).

Studier av effekt og sikkerhet rundt palliativ legemiddelbruks er hovedsakelig studert blant pasienter med terminal kreft. Å ekstrapolere disse dataene over til andre pasientgrupper har en rekke utfordringer da de fleste pasienter dør av andre årsaker enn kreft og sykdomsforløp ved ikke-maligne lidelser kan være mer uforutsigbare og med ulike problemer som vil påvirke behandlingen (89).

Tabell 1.6 De 4 vanligste palliative legemidlene i Norge. Tabellen er en bearbejdet utgave av tabellen utarbejdet av Kompetansesenteret i lindrende behandling, Helseregion Vest og Sunniva senter for lindrende behandling, Haraldsplass Diakonale Sykehus. Tabellen ble revidert i juni 2018 og er gyldig til juni 2019.

Indikasjon	ATC-kode/ generisk legemiddelnavn/ terapeutisk undergruppe	Dosering	Maksimal døgdose	Adm. måte
Smerte, dyspné	N02AA01/ Morfin/ opioider	2.5-5 mg eller 1/6 av døgdosen (po ³ :sc ¹ = 3:1) Gjentas ved behov inntil hvert 30. min.	Avhenger av effekt (sjelden >400 mg)	sc ¹
Angst, uro, panikk, dyspné, muskel-rykninger, kramper, agitert delir	N05CD08/ Midazolam/ hypnotika og sedativer	1 mg til gamle/skrøpelige, ellers start med 2-2.5 mg. Gjentas ved behov inntil hvert 30 min. (titrering)	Avhenger av effekt (sjelden >20 mg)	sc ¹
Kvalme, uro, delir, agitasjon	N05AD01/ Haloperidol/ antipsykotika	0.5-2 mg 2 ganger daglig (mot kvalme) 2 mg 3-5 ganger daglig (mot uro/agitasjon)	10 mg	sc ¹
Surkling i øvre luftveier, ileus, kolikk	A03AB02/ Glykopyrroniumbromid/ midler mot funksjonelle gastrointestinale lidelser	0.2 mg inntil 1 gang/time, maks 6 ganger/daglig	1.2 mg (sjelden nødvendig) evt. KSCI ²	sc ¹

Tabellforklaring: sc¹ = subcutan administrering, KSCI² = smertepumpe (kun dersom påvist effekt av sc), po³ = peroral administrering

1.4.4 Palliativ behandling av eldre med demens

Satt på spissen kan all behandling, pleie og omsorg etter å ha fått en demensdiagnose betraktes som palliativ behandling, ettersom demens er et uhelbredelig syndrom. Jo raskere den palliative tilnærmingen implementeres i behandlingen ved demens, jo bedre vil livets slutfase bli for den syke, deres pårørende og helsepersonellet rundt. For å kunne tilby god og personsentrert palliativ behandling, pleie og omsorg for denne pasientgruppen, forutsettes og kreves det gode kommunikasjonsferdigheter og beslutningsprosesser over tid, hvor

forhåndssamtaler står sentralt (28, 73, 77, 90). Eldre pasienter med demens har som nevnt tidligere ikke ”bare” demens, men ofte en høy grad av samsykelighet som også vil kreve sin oppmerksomhet underveis i sykdomsforløpet. Tilnærming til palliasjon for denne pasientgruppen bør derfor baseres på avklarte mål for å gjøre beslutningsprosesser mindre komplisert når den tid kommer (39).

Utviklingen av demens preges av tydelig funksjonsnedsettelse over lang tid, hvor det ofte forekommer episoder med hendelser og komplikasjoner som infeksjoner, dager med lite søvn eller dårlig ernæring (91). Denne sykdomsutviklingen skjer ikke lineært, men svinger, og det er dette som skiller sykdomsforløpet ved demens fra mange andre sykdomsforløp som fører til død . Grunnet dette typisk vinglete sykdomsforløpet som assosieres med demens, er det vanskelig å identifisere når pasientene trer inn i terminal fase – da det ikke eksisterer et tydelig brytningspunkt (71). Når/dersom pasientene når et stadium av alvorlig demens før de dør, kan den kognitive svikten være så stor at pasientene selv ikke lengre klarer å gjøre rede for egne ønsker og behov. På dette tidspunktet vil kvaliteten av den palliative pleien og omsorgen for pasienten stå og falle på den innsatsen som er gjort tidligere i sykdomsforløpet i henhold til forhåndssamtaler, samt observasjoner og vurderinger som utføres av helsepersonell og pårørende fortløpende.

Personer med demens er en pasientgruppe som i liten grad mottar organisert palliativt tilbud (92). Tilgangen til både generell- og spesialisert palliativ behandling og omsorg for eldre er begrenset, noe som fører til at eldre får dårligere kartlegging av ønsker og behov, dårligere smerte- og symptomlindring samt færre muligheter for hjemmeomsorg og hjemmedød (90, 93, 94). Vi har per i dag lite kunnskap om grad av over- eller underbehandling av ulike pasientgrupper i helsetjenestene, men det antas at 45-80 % av sykehjemspasienter har smerter

og derfor ville hatt utbytte av en intensivering av den palliative behandlingen (71, 92). Forskning bør danne grunnlag for klinisk praksis også når det kommer til palliasjon, men kvaliteten og omfanget av forskningen innenfor palliasjon står i sterk kontrast til det raskt økende behovet (39).

Det finnes store mengder litteratur rundt temaet palliativ behandling, men denne litteraturen omhandler i all hovedsak palliativ behandling av pasienter med kreft eller annen alvorlig somatisk sykdom. Det er noen viktige forskjeller mellom sykdomsforløpet ved demens og terminal kreft, som gjør at palliativ behandling utformet rundt kreftpasienter ikke er direkte overførbart til pasienter med demens. For demens er prognosene mindre forutsigbare og sykdomsforløpet varierer i større grad enn ved andre kroniske sykdommer (se Figur 2.2, s. 22). I tillegg omfatter den palliative behandlingen beskrevet i litteraturen hovedsakelig behandling av yngre personer uten kognitiv svikt, da forskning på eldre og kognitivt svekkede pasienter i livets slutfase kan oppleves uetisk og belastende for både pasient og pårørende (71).

I en svenske populasjonsbaserte registerstudie (95) fra 2018, ble det studert hvor god den palliative pleien og omsorgen for pasienter med demens var, sammenlignet med pasienter med kreft. Generelt sett viste studien at den demente populasjonen fikk dårligere palliativ behandling enn kreftpasientene og at færre pasienter med demens fikk symptomlindrende behandling i form av behovsmedisin i løpet av den siste uken av livet sitt. Kvaliteten av eksisterende palliativ behandling av sykehjemsbeboere ble evaluert i den internasjonale retrospektive PACE-studien "Quality of dying and quality of end-of-life care of nursing home residents in six countries" (96), hvor det var inkludert 322 sykehjem fordelt på 6 europeiske land (Belgia, Finland, Italia, Nederland, Polen og England). Deltakerne, som var ansatte ved

sykehjemmene som var mest involvert i den daglige pleien av hver enkelt sykehjemsbeboer, besvarte en spørreundersøkelse rundt deres oppfatning av situasjonen rundt dødsfallene. Studien konkluderer med at personalet opplevde at en betydelig andel av sykehjemsbeboerne døde med fysisk og emosjonelt ubehag. Det samme ble rapportert fra samtlige land, inkludert land som har lang tradisjon for integrering av palliativ omsorg i sykehjem, noe som presiserer at det fremdeles er et stort behov for forbedring og videre integrering av palliativ behandling i sykehjem.

Behovet for økt kunnskap om hva som er god omsorg i livets slutfase for pasienter med demens er stort. Økt kompetanse blant helsepersonell og en tidligere integrering av palliativ behandling i sykdomsforløpet vil kunne bidra til å redusere antall sykehusinnleggelseser, forkorte sykehusopphold og redusere bruken av uhensiktsmessig og kostbar behandling (15, 39, 93). Helsedirektoratets kompetanseløft 2020 (97) og Demensretningslinjen (28) er viktige steg i riktig retning når det kommer til å ivareta denne pasientgruppen. Demensretningslinjens anbefalinger vedrørende lindrende behandling for personer med demens oppleves likevel noe vage og tilfører lite ny informasjon om palliativ legemiddelbehandling for denne kompliserte pasientgruppen. Kvaliteten og omfanget av den kliniske forskningen innen palliasjon, som danner grunnlaget for de nasjonale retningslinjene, er derimot svak, noe som også gjelder for et av de mest utforskede områdene innen palliasjon, nemlig smertebehandling hos kreftpasienter (39).

2 FORMÅL

Det overordnede formålet med denne studien er å øke kunnskapen om legemiddelbruk blant eldre sykehjemsbeboere i livets slutfase. Herunder ønsker man å undersøke følgende problemstillinger:

Generell legemiddelbruk:

1. Hvilke legemidler ble gitt pasientene den dagen de ble oppfattet som døende, og hvilke legemidler ble gitt den dagen pasientene døde?
2. Skjer det endringer i legemiddelbruken fra den dagen pasientene ble oppfattet som døende til den dagen de døde, og i så fall hvilke?

Palliativ legemiddelbruk:

3. Hvor stor andel av pasientene fikk palliative legemidler den dagen de ble oppfattet som døende, og hvor stor andel av pasientene fikk palliative legemidler den dagen de døde?
4. Skjer det endringer i den palliative legemiddelbruken fra den dagen pasientene ble oppfattet som døende til den dagen de døde, og i så fall hvilke?
5. Hvordan fordeler av kognitive funksjonen seg blant pasientene som får palliative legemidler?

Uhensiktsmessig legemiddelbruk:

6. Hvordan harmonerer bruken av fastmedisin den dagen pasientene ble oppfattet som døende opp mot forskrivningsverktøyet STOPPFrail?

3 METODE OG MATERIALE

Denne oppgaven baserer seg på sekundæranalyser av tidligere innsamlet datamateriale som har blitt analysert og publisert i andre artikler. Beskrivelsen av materialet som følger baserer seg på følgende artikler (98, 99)

3.1 Studiedesign

For denne studien er det utført kvantitative sekundæranalyser av deler av datamateriell fra Ressursbruk og sykdomsforløp ved demens (REDIC) som er en prospektiv longitudinell forløpsstudie (100) som startet opp i 2012 og som fortsatt pågår. Den ble startet på oppdrag fra Helsedirektoratet som en del av Demensplan 2015 (101), hvor hovedrapporten (32) ble publisert i november 2015.

Det er et utvalg av datamaterialet innsamlet til REDIC-SH studien som er jobbet videre med i denne masteroppgaven, for å kartlegge legemiddelbruk blant døende sykehjemsbeboere i livets siste timer og dager.

Baselinevurderinger ble utført innen 4 uker etter innleggelse ved sykehjem. Informasjon om legemiddelbruk (og annen informasjon, se under variabler) den dagen pasientene ble oppfattet som døende og den dagen pasientene døde ble registrert prospektivt og direkte via telefonintervju mellom ansvarlig sykepleier og forskningsassistent.

3.2 Utvalg og deltagere

REDIC-SH inkluderte totalt 696 pasienter fra 47 ulike sykehjem i Norge fordelt på fylkene; Oppland, Hedmark, Nord-Trøndelag og Hordaland. Utvalget som er blitt jobbet med i denne oppgaven (n = 134) bodde ved 33 ulike sykehjem hvor alle de 4 fylkene var representert.

3.3 Inkluderingskriterier

Pasienter ble inkludert ved nylig innleggelse i sykehjem. Pasientene var ≥ 65 år, eller yngre dersom diagnostisert med demens. Personer med < 6 uker forventet levetid ble ekskludert fra studien. Det ble satt en cut-off på 1 år etter inklusjon i datasettet som er jobbet videre med i denne oppgaven, noe som resulterte i en studiepopulasjon på 134 personer.

3.4 Dataanalyser

Deskriptiv statistikk ble brukt for å beskrive alder, kjønn, sykehjemsplass, kognitiv funksjon, bruk av palliative legemidler, antall legemidler og forekomst av potensielt uhensiktsmessige legemidler, basert på STOPPFrail kriteriene, blant populasjonen. Det ble kalkulert gjennomsnitt, standardavvik og fordeling.

For å få komplett oversikt over legemiddelbruken for pasientene, ble data eksportert over i Excel® hvor man sorterte ATC-kodene alfabetisk og summerte antall innenfor både legemiddelgruppe (ATC 3.nivå) og virkestoff (ATC 5.nivå). Navn på virkestoff og legemiddelgruppe ble funnet i etterkant ved søk i det elektroniske oppslagsverket Felleskatalogen. Endringer i legemiddelbruken mellom de to registreringstidspunktene ble undersøkt ved paret t-test med $P < 0,05$ og 95 % konfidensintervall. Alle statistiske analyser og frekvens av spesifikke virkestoff ble utført i SPSS® 25.0 (IBM® Statistics Inc., Chicago, IL.) og frekvens av generell legemiddelbruk ble beregnet i Microsoft® Excel® for Mac 2011, Versjon 14.5.1.

3.5 Variabler

Oversikt over variabler i datasettet kan ses i Tabell 3.1, s. 44, inndelt etter på hvilket tidspunkt i kohorten dataene ble samlet inn.

Tabell 3.1 Oversikt over variabler i datasettet

Oversikt over variablene i datasettet, inndelt etter tidspunkt for innsamling				
Baselineinformasjon, informasjon innhentet innen 4 uker etter innleggelse:	Informasjon ved første registrering, den dagen pasienten ble oppfattet som døende***:	Informasjon fra siste registrering, den dagen pasientene døde*:		
Alder	Anatomisk Terapeutisk Kjemisk	Anatomisk Terapeutisk Kjemisk		
Kjønn	Index (ATC-kode) på	Index (ATC-kode) på		
Dato for innleggelse	virkestoffnivå (ATC 5.nivå),	virkestoffnivå (ATC 5.nivå),)		
Innkost fra	Dose gitt av hvert legemiddel i	Dose gitt av hvert legemiddel i		
Sivilstatus	løpet av de siste 24 timer.	løpet av de siste 24 timer.		
Kognitiv status	Informasjon om legemiddel gitt var	Informasjon om legemiddel gitt var		
Type sykehjemsplass			fastmedisin eller	fastmedisin eller
Type avdeling			behovsmedisin	behovsmedisin
Utdannelsesnivå				
Kommune				
Diagnoser				
Sansefunksjon				
Prognose				
Score fra tester:				
Functional Assessment Staging Tool (FAST)			Functional Assessment Staging Tool (FAST)	Functional Assessment Staging Tool (FAST)
Confusion Assessment Method (CAM)	Confusion Assessment Method (CAM)	Confusion Assessment Method (CAM)		
Edmonton Symptom Assessment Scale (ESAS)	Edmonton Symptom Assessment Scale (ESAS)	Functional Assessment Staging Tool (FAST)		
The General Medical Health Rating (GMHR)	Karnofsky Performance Status			
CHA2DS2-VASc	Scale (KARN)			
Mini Mental Status (MMS)				
Clinical Dementia Rating (CDR)				

Tabellforklaring:

* Konklusjon om at pasient var i aktiv dødsfase ble befattet av et helt team bestående av lege, sykepleier og helsefagarbeider.

**Informasjon innsamlet den dagen pasienten ble oppfattet som døende og den dagen pasienten døde ble samlet inn prospektivt og direkte via telefonintervju mellom ansvarlig sykepleier og forskningsassistent.

3.6 Litteratursøk

For å skaffe en overordnet oversikt over tematikken og den eksisterende forskningen er det blitt gjennomført flere individuelle systematiske og eksplorative litteratursøk for de ulike undertemaene som inkluderes i denne masteroppgaven i følgende databaser/søkeportaler: PubMed, Embase, Cochrane library, SweMed+, Bora, Oria. Man har forsøkt å finne aktuell norsk eller nordisk litteratur, da dette er særlig aktuelt for denne oppgaven. Ved funn av sentrale publikasjoner har man gjennomgått siterte referanser for å identifisere ytterligere relevant litteratur. I tillegg er det utført manuelle søk og gjennomganger av særlig relevante tidsskrifter. Disse søkene, som i all hovedsak ble utført via internett, er gjort på flere måter; systematiske søk i databaser/kataloger, søk via søkemotor (Google og Google Scholar) og søk på portaler og konkrete nettsider.

Statistisk Sentralbyrå (SSB), Folkehelseinstituttet (FHI), Global Burden of Disease (GBD) og World Health Organization (WHO) ble brukt som kilde for statistikk. WHO og det Store medisinske leksikon ble brukt som kilde for definisjoner.

Søkeord ble kombinert basert på problemstillingen som skulle undersøkes. Følgende søkeord ble benyttet (oppgitt i MeSH med norsk(e) søkeord i parentes):

Drug Utilization (legemiddelbruk), Palliative Medicine (palliative legemidler), Palliative Care (lindrende behandling/palliative behandling), Nursing Homes (sykehjem), Long-Term Care (langtidspleie), Aged (eldre), Aged, 80 and over (gamle), Frail Elderly (skrøpelige eldre/funksjonssvekkete eldre), Frailty (skrøpelighet), Death (livets slutfase), Hospice Care (omsorg i livets slutfase/omsorg ved livets slutt), Terminal Care (pleie av døende), Dementia (demens), Cognitive Dysfunction (kognitiv svekkelse /kognitiv svikt), Deprescribing (legemiddelseponering), Potentially Inappropriate Medication (potensielt uhensiktsmessig

legemiddelbruk/PIM) og Scandinavian and Nordic Countries (Norden/Scandinavia), Norway (Norge). I systematiske søk ble det filtrert for artikler utgitt de siste 5 årene som omhandlet human forskning hvor dette var hensiktsmessig og/eller mulig.

3.7 Etiske aspekt

REDIC studien er registrert ved ClinicalTrials.gov, nummer NCT01920100 og godkjent av Regionale komiteer for medisinsk og helsefaglig forskningsetikk (REK) øst (2011/1738).

Verbal og skriftlig informert samtykke ble innhentet direkte i samtaler med kognitivt intakte sykehjemspasienter for deltakelse i REDIC-SH. Dersom pasientene ikke var i stand til å samtykke på egen hånd, ble verge eller nærmeste pårørende spurt om pasient ville ha ønsket å delta dersom han/hun kunne svare selv.

Ettersom alle pasientene i datamaterialet var gått bort når denne studien skulle i gang, var det ikke mulig å innhente samtykke for deltakelse. Det ble av den grunn søkt om prosjektendring til REK, som ble godkjent 19.11.2018 på bakgrunn av at pasientene hadde gitt et generelt samtykke til forskning på demensforløpet. Alle data var aidentifisert og anonyme for forsker ved overlevering.

4 RESULTATER

4.1 Populasjonsdeskriptive opplysninger

Alle pasienter inkludert i denne studien var innlagt ved norske sykehjem (n = 33) fordelt på 22 kommuner. Av studiepopulasjonen var den prosentvise fordelingen på ulike typer sykehjemsplasser som følger; 75 % (n = 100) langtidsplass, 19 % (n = 25) korttidsplass, 2 % (n = 3) rullerende plass og 4 % (n = 6) manglet informasjon.

Blant de inkluderte pasientene (n = 134) i denne studien var kjønnsfordelingen; 61 % (n = 82) kvinner, 38 % (n = 51) menn og 1 % (n = 1) uten registrert kjønn.

Gjennomsnittsalderen på studiepopulasjonen var: 86,9 år (SD 6,4, spredning 66-100). Fordelt på kjønn var gjennomsnittsalderen: kvinner: 87 år (SD 6,3, spredning 66-100) og menn: 86,6 år (SD 6,6, spredning 71-97).

Det var en høy forekomst av kognitiv svikt blant studiepopulasjonen hvorav 84 % (n = 112) av pasientene var registrert med demens. Hvordan den kognitive funksjonen fordelte seg på kjønn, kan ses i Tabell 4.1, s. 48. Det var 4 % (n = 5) som var registrert uten demens, 3 % (n = 4) som manglet informasjon om kognitiv funksjon og 10 % (n = 13) som er registrert med ”veldig mild demens”.

Det er her viktig å presisere at det kun finnes 3 definerte alvorlighetsgrader av demens (ICD-10); mild-, moderat- og alvorlig demens. I resultatene videre vil det i tillegg benyttes begrepet ”veldig mild demens” for å beskrive mild kognitiv svikt som (ennå) ikke innfrir kriteriene for å kunne diagnostiseres som demens. Pasienter registrert uten demens har fått

benevnelsen ”ingen demens” og pasienter med ukjent kognitiv status har fått benevnelsen ”ikke oppgitt”. Oversikt over prosentvis fordeling på de 3 alvorlighetsgradene av demens (ICD-10) var som følger;. 29 % (n = 39) alvorlig demens, 37 % (n = 49) moderat demens, 18% (n = 24) mild demens.

Tabell 4.1 Kognitiv funksjon fordelt på kjønn (antall og prosent).

Kognitiv funksjon	Kvinner			Menn			Ukjent			Sum	
	Antall kvinner	%vis totalt (N = 134)	%vis kvinner (n = 82)	Antall menn	%vis totalt (N = 134)	%vis menn (n = 51)	Antall ukjent	%vis totalt (N = 134)	%vis ukjent (n = 1)	Antall totalt	%vis totalt (N = 134)
Alvorlig demens	20	15 %	24 %	19	14 %	37 %	-	-	-	39	29 %
Moderat demens	29	22 %	35 %	20	15 %	39 %	-	-	-	49	37 %
Mild demens	20	15 %	24 %	4	3 %	8 %	-	-	-	24	18 %
Veldig mild demens	10	7 %	12 %	3	2 %	6 %	-	-	-	13	10 %
Ingen demens	2	1 %	2 %	3	2 %	6 %	-	-	-	5	4 %
Ikke oppgitt	1	1 %	1 %	2	1 %	4 %	1	1 %	100 %	4	3 %
Totalt	82	61 %	100 %	51	38 %	100 %	1	1 %	100 %	134	100 %

Av Tabell 4.1 kan man se at forekomsten av demens var på 83 % (n = 69) blant kvinnene og 84 % (n = 43) blant mennene. Hvordan pasienter med ulik kognitiv funksjon fordelte seg på type sykehjems plass, kan ses i Tabell 4.2, s. 49.

Tabell 4.2 Fordeling av kognitiv funksjon på type sykehjemsplass, oppgitt i antall pasienter og %vis antall av studiepopulasjon (n =134).

Type sykehjemsplass	Kognitiv funksjon													
	Alvorlig demens		Moderat demens		Mild demens		"Veldig mild demens"		Ingen demens		Ikke oppgitt		Sum	
	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
Langtid	29	21 %	36	27 %	18	13 %	9	7 %	4	3 %	4	3 %	100	75 %
Korttid	8	6 %	10	7 %	3	2 %	4	3 %	-	-	-	-	25	19 %
Rullerende	1	<1 %	1	<1 %	1	<1 %	-	-	-	-	-	-	3	2 %
Ukjent	1	<1 %	2	1 %	2	1 %	-	-	1	<1 %	-	-	6	4 %
Totalt	39	29 %	49	36 %	24	18 %	13	10 %	5	4 %	4	3 %	134	100

Det var stor variasjon i antall dager mellom registreringstidspunktene blant studiepopulasjonen. I datasettet manglet det dato for første registrering for 40 % (n = 54) av pasientene, men for de resterende (n = 80) var spredningen i antall dager mellom de to registreringstidspunktene fra 0 (n = 10) til 416 (n = 1) dager. Man valgte å ekskludere observasjoner med >30 dager mellom registreringstidspunktene (n = 4). For de resterende observasjonene (n = 76) var gjennomsnittlig antall dager mellom registreringstidspunktene beregnet til <5 dager (4,71, SD 4,36) med en median på 3 dager (V = 19). Frekvenstabell over observasjoner med <30 dager mellom registreringstidspunktene (n = 76) kan ses i Tabell 4.3.

Tabell 4.3 Frekvenstabell over antall dager mellom de to registreringstidspunktene (antall og prosent).

Ant. dager	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	13	14	16	19	Totalt
(n)	10	8	13	9	7	3	3	5	5	2	3	2	2	1	2	1	76
(%)	13	10	17	12	9	4	4	7	7	3	4	3	3	1	3	1	100

4.2 Generell legemiddelbruk

Pasientene i studien fikk et bredt spekter av legemidler, både som fast- og behovsmedisin, fordelt på nesten alle de anatomiske hovedgruppene. I datasettet er det oppgitt hvor store doser av hvert virkestoff som ble gitt i løpet av de siste 24 timene ved begge registreringstidspunktene. Hvor store doser som ble gitt av hvert virkestoff kunne derfor variere i stor grad i forhold til dosering og antall gitte doser. Videre i oppgaven har man kun telt antall doser gitt og ikke sett på doseringene. Av enkelthet har man valgt å kalle en dose for ett legemiddel. For beregninger i dette kapitlet har man sett på det totale antall gitte legemidler, inkludert de palliative legemidlene. For beregninger kun basert på de palliative legemidlene, se Kapittel 4.3, s. 32.

I Tabell 4.4, s. 51, ser man fordelingen av gitte legemidler på anatomisk hovedgruppenivå (ATC 1.nivå). Det ble ikke gitt legemidler fra anatomisk hovedgruppe P (Antiparasitære midler, insekticider og insektmidler) og V (Varia) ved noen av registreringstidspunktene og disse er derfor ekskludert fra tabellene.

Det var anatomisk hovedgruppe N (Nervesystemet) som var registrert med flest gitte legemiddeldoser ved begge registreringstidspunkt. Her var alle terapeutiske hovedgrupper (ATC 3.nivå) representert, med unntak av N04 som er antiparkinsonmidler. Det var analgetiske legemidler (N02A og N02B) som ble hyppigst gitt. For detaljert oversikt over alle legemiddeldoser gitt, på ATC 3.nivå, se Appendix C.

Tabell 4.4 Fordeling av gitte legemiddeldoser på ATC 1.nivå, for begge registreringstidspunktene, fordelt på fast- og behovsmedisin.

Resultater er oppgitt i antall doser og %vis andel av studiepopulasjonen (n = 134) som fikk legemidler fra denne gruppen. I tillegg er det oppgitt hvor stor %vis andel av det totale antall doser gitt, for gitt registreringstidspunkt, legemidler fra denne legemiddelgruppen utgjorde.

ATC 1.nivå	Første registreringstidspunkt		Siste registreringstidspunkt		Første registreringstidspunkt		Siste registreringstidspunkt	
	Fastmedisin		Fastmedisin		Behovsmedisin		Behovsmedisin	
	Antall doser (%N)	%vis andel (n = 333)	Antall doser (%N)	%vis fordeling (n = 178)	Antall doser (%N)	%vis fordeling (n = 59)	Antall doser (%N)	%vis fordeling (n = 151)
A	55 (41 %)	17 %	26 (19 %)	15 %	9 (7 %)	15 %	18 (13 %)	12 %
B	36 (27 %)	11 %	10 (7 %)	6 %	-	-	-	-
C	47 (35 %)	14 %	29 (21 %)	16 %	1 (1 %)	2 %	4 (3 %)	3 %
D	1 (<1 %)	<1 %	-	-	-	-	-	-
G	4 (3 %)	1 %	4 (3 %)	2 %	-	-	-	-
H	13 (10 %)	4 %	6 (4 %)	3 %	1 (<1 %)	2 %	-	-
J	10 (7 %)	3 %	7 (5 %)	4 %	1 (<1 %)	2 %	-	-
L	2 (1 %)	<1 %	2 (1 %)	1 %	-	-	-	-
M	6 (4 %)	2 %	1 (<1 %)	<1 %	-	-	1 (<1 %)	<1 %
N	147 (>100 %)	44 %	80 (60 %)	45 %	46 (34 %)	78 %	126 (94 %)	83 %
R	8 (6 %)	2 %	12 (9 %)	7 %	1 (<1 %)	2 %	2 (1 %)	1 %
S	4 (3 %)	1 %	1 (<1 %)	<1 %	-	-	-	-
Totalt	333	100 %	178	100 %	59	100 %	151	100 %

Tabellforklaring: ATC 1.nivå = anatomisk terapeutisk kjemisk klassifisering på anatomisk hovedgruppenivå.

4.2.1 Bruk av fastmedisin ved første registreringstidspunkt

Ved første registreringstidspunkt, den dagen pasienten ble oppfattet som døende, ble det gitt 333 doser av fastmedisin fordelt på 61 pasienter. Disse dosene fordelte seg på 12 anatomiske hovedgrupper (ATC 1.nivå) og 113 unike virkestoff (ATC 5.nivå). I Tabell 4.5, s. 53, kan man se de 15 hyppigst gitte legemidlene som fastmedisin, sortert etter terapeutisk undergruppe (ATC 3. nivå). Den prosentvise fordelingen på anatomisk hovednivå (ATC 1.nivå) som følger, baserer seg på tall fra Tabell 4.4, s. 51. Prosentvis fordeling av legemidler med spesifikk virkning (eksempelvis psykotrope legemidler) baserer seg på tall fra Appendix D.

Legemidler med virkning på nervesystemet (N) utgjorde 44 % av det totale legemiddelforbruket, hvorav analgetika (N02A og N02B) og psykotrope legemidler (N05A-N05C, N06A og N06D) stod for henholdsvis 22 % og 21 %. De hyppigst gitte virkestoffene innen hver legemiddelgruppe var; paracetamol (95 % (n = 36) av N02B/andre analgetika og anti-pyretika), buprenorfin (34 % (n = 12) av N02A/opioider), escitalopram (52 % (n = 12) av N06A/antidepressiva), oksazepam (72 % (n = 13) av N05B/anxiolytika), zopiklon (62 % (n = 8) av N05C/hypnotika og sedativa), haloperidol og risperidon (sammenlagt 67 % (hver av dem n = 3) av N05A/antipsykotika) og memantin (57 % (n = 4) av N06D/midler mot demens)

Legemidler med virkning på blod og bloddannende organer (B) utgjorde 11 % av det totale legemiddelforbruket, hvor de hyppigst gitte virkestoffene var; acetylsalisylsyre (78 % (n = 18) av B01A/antitrombotiske legemidler) og ferrosulfat (100 % (n = 6) av B03A/jernpreparater). Legemidler med virkning på hjerte og kretsløp (C) utgjorde 14 % av det totale legemiddelforbruket. De hyppigst gitte virkestoffene var: bumetanid (55 % (n = 6) av C03C/high-ceiling diuretika) og metoprolol (89 % (n = 8) av C07A/betablokkere).

Legemidler med virkning på fordøyelse og stoffskifte (A) utgjorde 17 % av det totale legemiddelforbruket. De hyppigst gitte virkestoffene var; laktulose (61 % (n = 11) av A06A/midler mot forstoppelse), pantoprazol (70 % (n = 7) av A02B/midler mot GERD) og kalsium i kombinasjon (100 % (n = 5) av A12A/kalsium).

Tabell 4.5 De 15 hyppigst gitte dosene av fastmedisin ved første registreringstidspunkt inndelt etter ATC-kode (3.nivå), samt de hyppigst gitte legemidlene innenfor hver legemiddelgruppe. Her er det legemidlet som er hyppigst gitt representert med antall doser. I tilfeller hvor flere legemidler har likt/omtrent likt antall doser, er begge legemidler oppgitt. Det er oppgitt %vis andel av studiepopulasjonen (n = 134) som fikk legemidlet ved dette tidspunktet samt %vis andel av det totale legemiddelforbruk (n = 333).

De 15 hyppigst gitte dosene som fastmedisin ved første registreringstidspunkt			%vis andel pasienter (n = 134)	%vis andel doser (n = 333)
ATC 3. nivå: Legemiddelgruppe	Ant. doser gitt	Hyppigst gitt virkestoff (antall gitte doser)		
N02B: Andre analgetika og antipyretika	38	N02BE01: Paracetamol (36)	28 %	11 %
N02A: Opioider	35	N02AE01: Buprenorfin (12) N02AB03: Fentanyl (11)	26 %	11 %
B01A: Antitrombotiske midler	23	B01AC06: Acetylsalisylsyre (18)	17 %	7 %
N06A: Antidepressiver	23	N06AB10: Escitalopram (12)	17 %	7 %
A06A: Midler mot forstoppelse	18	A06AD11: Laktulose (11)	13 %	5 %
N05B: Anxiolytika	18	N05BA04: Oksazepam (13)	13 %	5 %
N05C: Hypnotika og sedativer	13	N05CF01: Zopiklon (8)	10 %	4 %
C03C: High-ceiling diuretika	11	C03CA02: Bumetanid (6) C03CA01: Furosemid (5)	8 %	3 %
A02B: Midler mot ulcus og gastro-øsofageal reflukssykdom (GERD)	10	A02BC02: Pantoprazol (7)	7 %	3 %
C07A: Betablokkere	9	C07AB02: Metoprolol (8)	7 %	3 %
N05A: Antipsykotika	9	N05AD01: Haloperidol (3) N05AX08: Risperidon (3)	7 %	3 %
H02A: Kortikosteroider til systemisk bruk, usammensatte preparater	8	H02AB06: Prednisolon (8)	6 %	2 %
N06D: Midler mot demens	7	N06DX01: Memantin (4)	5 %	2 %
B03A: Jernpreparater	6	B03AA07: Ferrosulfat (6)	4 %	2 %
A12A: Kalsium	5	A12AX: Kalsium i komb. (5)	4 %	2 %

4.2.2 Bruk av fastmedisin ved siste registreringstidspunkt

Ved siste registreringstidspunkt, den dagen pasientene døde, ble det gitt 178 doser av fastmedisin fordelt på 49 pasienter. Disse dosene fordelte seg på 7 anatomiske hovedgrupper (ATC 1.nivå) og 87 unike virkestoff (ATC 5.nivå). I Tabell 4.6, s. 56, kan man se de 15 hyppigst gitte legemidlene som fastmedisin, sortert etter terapeutisk undergruppe (ATC 3.nivå). Under følger en oppsummering. Den prosentvise fordelingen på anatomisk hovednivå (ATC 1.nivå) baserer seg på tall fra Tabell 4.4, s. 51. Prosentvis fordeling av legemidler med spesifikk virkning (eksempelvis psykotrope legemidler) baserer seg på tall fra Appendix D.

Legemidler fra anatomisk hovedgruppe N (nervesystemet) utgjorde 45 % av det totale legemiddelforbruket av fastmedisin den dagen pasientene døde. Her utgjorde legemidler med analgetisk virkning (N02A og N02B) 25 % av det totale legemiddelforbruket og psykotrope legemidler (N05A-N05C, N06A og N06D) 17 % av det totale legemiddelforbruket. Her var det hyppigst gitte virkestoffet; paracetamol (96 % (n = 22) av N02B/andre analgetika og antipyretika), morfin og tramadol (sammenlagt 55 % (hvert av dem n = 6) av N02A/opioider), midazolam (55 % (n = 6) av N05C/hypnotika og sedativa), haloperidol (56 % (n = 5) av N05A/antipsykotika), mirtazapin (43 % (n = 3) av N06A/antidepressiva) og oksazepam (50 % (n = 2) av N05B/anxiolytika).

Legemidler med virkning på blod og bloddannende organer (B) utgjorde 6 % av det totale legemiddelforbruket. Her var det hyppigst gitte virkestoffet warfarin (60 % (n = 3) av B01A/antitrombotiske midler). Legemidler med virkning på hjerte og kretsløp (C) utgjorde 16 % av det totale legemiddelforbruket. Her var de hyppigst gitte virkestoffene; bumetanid (56 % (n = 5) av C03C/high-ceiling diuretika) og metoprolol (71 % (n = 5) av C07A/betablokkere).

Legemidler med virkning på fordøyelsesorganer og stoffskifte (A) utgjorde 15 % av det totale legemiddelforbruket. De hyppigst gitte virkestoffene var; pantoprazol og lansoprazol (samlet 57 % (hver av dem n = 2) av A02B/midler mot GERD) og laktulose (80 % (n = 4) av N06A/midler mot forstoppelse). Inhalasjonsmedisin (R03A og R03B) utgjorde 7 % av det totale legemiddelforbruket. Legemidler med virkning på respirasjonsorganet (R) utgjorde 7 % av det totale legemiddelforbruket. De hyppigst gitte virkestoffene var; salbutamol(60 % (n = 3) av R03A/adrenergika) og ipratropiumbromid (100 % (n = 4) av R03B/andre midler ved obstruktiv lungesykdom)

Tabell 4.6 De 15 hyppigst gitte dosene av fastmedisin ved siste registreringstidspunkt inndelt etter ATC-kode (3.nivå), samt de hyppigst gitte legemidlene innenfor hver legemiddelgruppe. Her er legemidlet som er hyppigst gitt presentert med antall doser. I tilfeller hvor flere legemidler hadde likt/omtrent likt antall doser, er begge legemidler oppgitt. Det er oppgitt %vis andel av studiepopulasjonen (n = 134) som fikk legemidlet ved dette tidspunktet samt %vis andel av det totale legemiddelforbruk (n = 178).

De 15 hyppigst gitte dosene som fastmedisin ved siste registreringstidspunkt			%vis andel pasienter (n = 134)	%vis andel doser (n = 178)
ATC 3.nivå: Legemiddelgruppe	Ant. doser gitt	Hyppigst gitt virkestoff (antall gitte doser)		
N02B: Andre analgetika og antipyretika	23	N02BE01 Paracetamol (22)	17 %	13 %
N02A: Opioider	22	N02AA01 Morfin (6) N02AX02 Tramadol (6)	16 %	12 %
N05C: Hypnotika og sedativer	11	N05CD08 Midazolam (6)	8 %	6 %
C03C: High-ceiling diuretika	9	C03CA02 Bumetanid (5) C03CA01 Furosemid (4)	7 %	5 %
N05A: Antipsykotika	9	N05AD01 Haloperidol (5)	7 %	5 %
A02B: Midler mot ulcus og gastro-øsofageal reflukssykdom (GERD)	7	A02BC02 Pantoprazol (2) A02BC03 Lansoprazol (2)	5 %	4 %
C07A: Betablokkere	7	C07AB02 Metoprolol (5)	5 %	4 %
N06A: Antidepressiva	7	N06AX11 Mirtazapin (3)	5 %	4 %
A06A: Midler mot forstoppelse	5	A06AD11 Laktulose (4)	4 %	3 %
B01A: Antitrombotiske midler	5	B01AA03 Warfarin (3)	4 %	3 %
H02A: Kortikosteroider til systemisk bruk, usammensatte preparater	5	H02AB06 Prednisolon (3)	4 %	3 %
R03A: Adrenergika, midler til inhalasjon	5	R03AC02 Salbutamol (3)	4 %	3 %
J01C: Beta-laktamantibakterielle midler, penicilliner	4	J01CA04 Amoksisillin (1) J01CA08 Pivmecillinam (1) J01CA11 Mecillinam (1) J01CE01 Benzylpenicillin (1)	3 %	3 %
N05B: Anxiolytika	4	N05BA04 Oksazepam (2)	3 %	3 %
R03B: Andre midler ved obstruktiv lungesykdom, til inhalasjon	4	R03BB01 Ipratropiumbromid (4)	3 %	3 %

4.2.3 Bruk behovsmedisin ved første registreringstidspunkt

Ved første registreringstidspunkt, den dagen pasientene ble oppfattet som døende, ble det gitt 59 doser av behovsmedisin fordelt på 32 pasienter. Disse dosene fordelte seg på 6 anatomiske hovedgrupper (ATC 1.nivå) og 17 unike virkestoff (ATC 5.nivå). I Tabell 4.7, s 58, kan man se de 15 hyppigst gitte legemidlene som fastmedisin, sortert etter terapeutisk undergruppe (ATC 3. nivå). Den prosentvise fordelingen på anatomisk hovednivå (ATC 1.nivå) baserer seg på tall fra Tabell 4.4, s. 51. Prosentvis fordeling av legemidler med spesifikk virkning (eksempelvis psykotrope legemidler) baserer seg på tall fra Appendix D.

Legemidler fra anatomisk hovedgruppe N (nervesystemet) utgjorde 78 % av det totale legemiddelforbruket av behovsmedisin den dagen pasientene ble oppfattet som døende. Her utgjorde legemidler med analgetisk virkning (N02A og N02B) 53 % av det totale legemiddelforbruket og psykotrope legemidler (N05A-N05C, N06A og N06D) 25 % av det totale legemiddelforbruket. De hyppigst gitte virkestoffene var; morfin (77 % (n = 17) av N02A/opioider), paracetamol (100 % (n = 9) av N02B/andre analgetika og antipyretika), midazolam (n = 7, 100 % (n = 7) av N05C/hypnotika og sedativer), diazepam (83 % (n = 5) av N05B/anxiolytika) og haloperidol (100 % (n = 2) av N05A/antipsykotika).

Legemidler med virkning på fordøyelsesorganer og stoffskifte (A) utgjorde 15 % av det totale legemiddelforbruket. Her var de hyppigst gitte virkestoffene; metoklopramid (100 % (n = 5) av A03F/motilitetsregulerende midler), glykopyrroniumbromid (100 % (n = 5) av A03A/midler mot gastrointestinale lidelser), esomeprazol (100 % (n = 1) av A02B/midler mot GERD).

Tabell 4.7 De 12 hyppigst gitte dosene av behovsmedisin ved første registreringstidspunkt inndelt etter ATC-kode (3.nivå) samt de hyppigst gitte legemidlene innenfor hver legemiddelgruppe. Her er det presentert det legemidlet og antallet doser som ble gitt hyppigst. I tilfeller hvor det var flere legemidler med likt/omtrent likt antall doser, er begge legemidler oppgitt. Det er oppgitt %vis andel av studiepopulasjonen (n = 134) samt %vis andel av det totale antallet doser gitt som behovsmedisin ved dette registreringstidspunktet (n = 59).

De 12 hyppigst gitte dosene som behovsmedisin ved første registreringstidspunkt			%vis andel pasienter (n = 134)	%vis andel doser (n = 59)
ATC 3. nivå: Legemiddelgruppe	Ant. doser gitt	Hyppigst gitt virkestoff (antall gitte doser)		
N02A: Opioider	22	N02AA01: Morfin (17)	16 %	37 %
N02B: Andre analgetika og antipyretika	9	N02BE01: Paracetamol (9)	7 %	15 %
N05C: Hypnotika og sedativer	7	N05CD08: Midazolam (7)	5 %	12 %
N05B: Anxiolytika	6	N05BA01: Diazepam (5)	4 %	10 %
A03F: Motilitetsregulerende midler	5	A03FA01: Metoklopramid (5)	4 %	8 %
A03A: Midler mot funksjonelle gastro-intestinale lidelser	3	A03AB02: Glykopyr.bromid (3)	2 %	5 %
N05A: Antipsykotika	2	N05AD01: Haloperidol (2)	1 %	3 %
A02B: Midler mot ulcus og gastroøsofageal reflukssykdom (GERD)	1	A02BC05: Esomeprazol (1)	<1 %	2 %
C03C: High-ceiling diuretika	1	C03CA01: Furosemid (1)	<1 %	2 %
H02A: Kortikosteroider til systemisk bruk, usammensatte preparater	1	H02AB06: Prednisolon (1)	<1 %	2 %
J01C: Beta-laktamantibakterielle midler, penicilliner	1	J01CA04: Amoxicillin (1)	<1 %	2 %
R05C: Ekspektorantia, ekskl. kombinasjoner med antitussiva	1	R05CB01: Acetylsystein (1)	<1 %	2 %

4.2.4 Bruk av behovsmedisin ved siste registreringstidspunkt

Ved siste registreringstidspunkt, den dagen pasientene døde, ble det gitt 151 doser av behovsmedisin fordelt på 83 pasienter. Disse dosene fordelte seg på 4 anatomiske hovedgrupper (ATC 1.nivå) og 19 unike virkestoff (ATC 5.nivå). I Tabell 4.8, s 60, kan man se de 15 hyppigst gitte legemidlene som fastmedisin, sortert etter terapeutisk undergruppe (ATC 3. nivå). Den prosentvise fordelingen på anatomisk hovednivå (ATC 1.nivå) baserer seg på tall fra Tabell 4.4, s. 51. Prosentvis fordeling av legemidler med spesifikk virkning (eksempelvis psykotrope legemidler) baserer seg på tall fra Appendix D.

Legemidler fra anatomisk hovedgruppe N (nervesystemet) utgjorde 83 % av det totale legemiddelforbruket av fastmedisin den dagen pasientene døde. Her utgjorde legemidler med analgetisk effekt (N02A og N02B) 59 % av det totale legemiddelforbruket og psykotrope legemidler (N05A-N05C, N06A og N06D) 23 % av det totale legemiddelforbruket. De hyppigst gitte virkestoffene var; morfin (78 % (n = 52) av N02A/opioider), paracetamol (100 % (n = 22) av N02B/andre analgetika og antipyretika), midazolam (100 % (n = 17) av N05C/hypnotika og sedativer), diazepam (81 % (n = 13) av N05B/anxiolytika) og haloperidol (100 % (n = 2) av N05A/antipsykotika)

Legemidler med virkning på fordøyelsesorganer og stoffskifte (A) utgjorde 12 % av det totale legemiddelforbruket. De hyppigst gitte virkestoffene var; glykopyrroniumbromid (100 % (n = 12) av A03A/midler mot gastrointestinale lidelser), metoklopramid (100 % (n = 4) av A03F/motilitetsregulerende midler) og odansetron (100 % (n = 2) av A04A/antiemetika)

Tabell 4.8 De 12 hyppigst gitte dosene av behovsmedisin ved siste registreringstidspunkt inndelt etter ATC-kode (3.nivå), samt de hyppigst gitte legemidlene innenfor hver legemiddelgruppe. Her er det presentert det legemidlet og antall doser som ble gitt hyppigst. I tilfeller hvor det var flere legemidler med likt/omtrent likt antall doser, er begge legemidler oppgitt. Det er oppgitt %vis andel av studiepopulasjonen (n = 134) samt %vis andel av det totale antall doser gitt som behovsmedisin ved dette registreringstidspunktet (n = 151).

De 12 hyppigst gitte dosene som behovsmedisin ved siste registreringstidspunkt			%vis andel pasienter (n = 134)	%vis andel doser (n = 151)
ATC 3. nivå: Legemiddelgruppe	Ant. doser gitt	Hyppigst gitt virkestoff (antall gitte doser)		
N02A: Opioider	67	N02AA01: Morfin (52)	50 %	44 %
N02B: Andre analgetika og antipyretika	22	N02BE01: Paracetamol (22)	16 %	15 %
N05C: Hypnotika og sedativer	17	N05CD08: Midazolam (17)	13 %	11 %
N05B: Anxiolytika	16	N05BA01: Diazepam (13)	12 %	11 %
A03A: Midler mot funksjonelle gastrointestinale lidelser	12	A03AB02: Glykopyr.bromid (12)	9 %	8 %
A03F: Motilitetsregulerende midler	4	A04A01: Metoklopramid (4)	3 %	3 %
A04A: Antiemetika	2	A04AD01: Odansetron (2)	1 %	1 %
C01D: Kardilaterende midler ved hjertesykdom	2	C01DA14: Isosorbidmononitrat (2)	1 %	1 %
C03C: High-ceiling diuretika	2	C03CA01: Furosemid (2)	1 %	1 %
N05A: Antipsykotika	2	N05AD01: Haloperidol (2)	1 %	1 %
N07A: Parasympatika	2	N07AA51: Neostigmin, kombinasjoner (2)	1 %	1 %
R05C: Ekspektorantia, ekskl. kombinasjoner med antitussiva	2	R05CB01: Acetylsystein (2)	1 %	1 %

4.2.5 Endringer i bruk av legemidler fra første- til siste registreringstidspunkt

Den dagen pasientene ble oppfattet som døende, var det 52 % (n = 70) av studiepopulasjonen som ikke fikk noen legemidler. Gjennomsnittlig legemiddelbruk lå på 2,9 legemidler (SD 4,2). Pasienten (n = 1) som fikk flest legemidler ved dette registreringstidspunktet fikk 16 legemidler.

Den dagen pasientene døde, var det 21 % (n = 28) av studiepopulasjonen som ikke fikk noen legemidler. Gjennomsnittlig legemiddelbruk lå på 2,4 legemidler (SD 2,4). Pasienten (n = 1) som fikk flest legemidler ved dette registreringstidspunktet, fikk 12 legemidler.

I Tabell 4.9, s. 62, ser man resultater fra en parett-test over antall gitte legemiddeldoser i form av fast- eller behovsmedisin, fordelt på kjønn. Alle resultater er signifikante med et konfidensintervall på 95 %, bortsett fra for antall doser fastmedisin til menn.

Tabell 4.9 Paret t-test av antall gitte doser sortert på registreringstidspunkt, fast- og behovsmedisin og kjønn. Her er det sammenlignet fastmedisin ved første- og siste- registreringstidspunkt.

Kjønn	Ant. (n)	Sammenlignet (par)	Gj.- snitt	SD	SD gj.snitt feil	95% KI		t	df	Sig. (2-tailed)
						Minst	Størst			
Kvinne	82	Fastmed. første reg. Fastmed siste reg.	1,5	5,0	0,55	0,38	2,6	2,7	81	0,009
Mann	51	Fastmed. første reg. Fastmedisin siste reg.	0,73	4,0	0,56	-0,40	1,8	1,3	50	0,200
Kvinne	82	Behovsmed. første reg. Behovsmed. siste reg.	-0,73	1,3	0,14	-1,0	-0,45	-5,2	81	0,000
Mann	51	Behovsmed. første reg. Behovsmed. siste reg.	-0,71	1,2	0,16	-1,0	-0,38	-4,4	50	0,000

Tabellforklaring: Fastmed. = fastmedisin, Behovsmed. = behovsmedisin, reg. = registreringstidspunkt

4.3 Palliativ legemiddelbruk

Videre i denne oppgaven er det 4 virkestoff som omtales under begrepet palliative legemidler (senere i oppgaven forkortet med PLM). Disse legemidlene inkluderer: morfin (N02AA01), midazolam (N05CD08), glykopyrroniumbromid (A03AB02) og haloperidol (N05AD01). I tabeller er glykopyrroniumbromid forkortet til ”glykop.bromid”.

Det er flere lignende legemidler, eksempelvis fentanyl (N02AB03), oksycodon (N02AA05), diazepam (N05BA01) og neostigmin (N07AA51), som kan blitt brukt i palliativ sammenheng, men som ikke vil inkluderes i videre resultater. samme øyemed som de 4 overnevnte legemidlene, men som er ikke er inkludert i videre resultater. De 4 legemidlene som her omtales som PLM er de legemidlene som anbefales brukt i den palliative planen ”Livets siste dager – plan for lindring i livets slutfase” (86).

Totalt ble det gitt 136 doser med PLM sammenlagt for begge registreringstidspunktene. Det var samlet sett 53 % (n = 72) av pasientene som fikk PLM ved ett av registreringstidspunktene. For denne delen av oppgaven har man ikke skilt mellom fast- og behovsmedisin, da man ikke fant dette hensiktsmessig. Det viktigste med palliativ behandling er at pasientene får den symptomlindringen han eller hun trenger, uavhengig om legemidlene er ført som det ene eller det andre.

4.3.1 Bruk av palliative legemidler ved første registreringstidspunkt

Ved første registreringstidspunkt var det 16 % (n = 22) av den totale studiepopulasjonen som fikk PLM. Av disse var det 64 % (n = 14) kvinner og 36 % (n = 8) menn. Disse pasientene fikk 38 doser av PLM. Hvordan disse dosene fordelte seg på de ulike PLM ses Tabell 4.10.

I tabellen kan man se at 66 % (n = 25) av dosene gitt av PLM ble gitt til kvinner. Det var en større prosentvis andel av kvinnene i studiepopulasjonen som fikk PLM ved dette tidspunktet. Morfin var det hyppigst gitte PLM ved dette registreringstidspunktet med 22 doser, noe som tilsvarer at 16 % av studiepopulasjonen (n = 134) fikk dette legemidlet. Midazolam ble gitt til 6 % (n = 8), glykopyrroniumbromid ble gitt til 2 % (n = 3) og haloperidol ble gitt til 4 % (n = 5) av studiepopulasjonen.

Tabell 4.10 Palliative legemidler gitt ved første registreringstidspunkt fordelt på de 4 ulike palliative legemidlene og kjønn. Antall doser er oppgitt i antall og %vis innenfor kjønn, samt %vis av det totale antall doser palliative legemidler gitt (n = 38).

Palliativt legemiddel	Kvinner (n = 82)		Menn (n = 51)		Totalt (n = 134)	
	Antall doser (%kvinner)	%vis andel doser (n = 38)	Antall doser (%menn)	%vis andel doser (n = 38)	Antall doser (%totalt)	%vis andel doser (n = 38)
Morfin	14 (17 %)	37 %	8 (16 %)	21 %	22 (16 %)	58 %
Midazolam	6 (7 %)	16 %	2 (4 %)	5 %	8 (6 %)	21 %
Glykop.bromid	2 (2 %)	5 %	1 (2 %)	3 %	3 (2 %)	8 %
Haloperidol	3 (4 %)	8 %	2 (4 %)	5 %	5 (4 %)	13 %
Totalt	25	66 %	13	34 %	38	100 %

4.3.2 Bruk av palliative legemidler ved siste registreringstidspunkt

Ved siste registreringstidspunkt var det 50 % (n = 67) av den totale studiepopulasjonen (n = 134) som fikk PLM. Av disse var 57 % (n = 38) kvinner, 43 % (n = 28 menn) og 1 % (n = 1) med ukjent kjønn. Disse pasientene fikk 98 doser PLM sammenlagt. Hvordan disse dosene fordeler seg på de ulike PLM kan ses i Tabell 4.11

I tabellen ser man at 55 % (n = 54) av dosene gitt av PLM ble gitt til kvinner. Morfin var det hyppigst gitte PLM med 54 doser, noe som tilsvarer at 40 % av studiepopulasjonen (n = 134) fikk dette legemidlet. Det var en større prosentvis andel av kvinner (40 %) enn menn (39 %) som fikk morfin, mens det for de andre PLM var en større prosentvis andel av mennene som fikk PLM.

Tabell 4.11 Palliative legemidler gitt ved siste registreringstidspunkt fordelt på de 4 ulike palliative legemidlene og kjønn. Antall legemiddeldoser er oppgitt i antall og %andel innenfor kjønn, samt %vis andel av det totale antall doser palliative legemidler gitt (n = 98).

Palliativt legemiddel	Kvinner (n = 82)		Menn (n = 51)		Ukjent (n = 1)		Totalt (n = 134)	
	Antall doser (%kvinner)	%vis andel doser (n = 98)	Antall doser (%menn)	%vis andel doser (n = 98)	Antall doser (%ukjent)	%vis andel doser (n = 98)	Antall doser (%totalt)	%vis andel doser (n = 98)
Morfin	33 (40 %)	34 %	20 (39 %)	20 %	1 (100 %)	1 %	54 (40 %)	55 %
Midazolam	13 (16 %)	13 %	10 (20 %)	10 %	-	-	23 (17 %)	23 %
Glykop.bromid	5 (6 %)	5 %	9 (18 %)	9 %	-	-	14 (10 %)	14 %
Haloperidol	3 (4 %)	3 %	4 (8 %)	4 %	-	-	7 (5 %)	7 %
Totalt	54	55 %	43	44 %	1	1 %	98	100 %

4.3.3 Endringer i bruk av behovsmedisin fra første- til siste registreringstidspunkt

Ved første registreringstidspunkt var det 16 % (n = 22) av den totale studiepopulasjonen som fikk PLM. Ved siste registreringstidspunkt hadde dette økt til 50 % (n = 67). Ved første tidspunkt var det en høyere prosentvis andel av kvinner som fikk samtlige PLM. Ved siste registreringstidspunkt var det fortsatt en høyere prosentvis andel av kvinnene som fikk morfin, mens det for de andre PLM (midazolam, glykopyrroniumbromid og haloperidol) var en høyere prosentvis andel av mennene.

Bruken av samtlige PLM økte fra første- til siste registreringstidspunkt. Morfin var det hyppigst gitte PLM ved begge registreringstidspunktene. Den prosentvise andelen av pasienter som fikk PLM endret seg som følger, oppgitt med antall og prosentvis andel av pasienter i parentes; morfin (24 %, n = 34), midazolam (11 %, n = 15), glykopyrroniumbromid (8 %, n = 11) og haloperidol (1 %, n = 2).

4.3.4 Kognitiv funksjon og bruk av palliative legemidler

Blant pasientene som fikk PLM ved et av registreringstidspunktene (n = 72), hadde 94 % registrert kognitiv svikt. Videre i denne oppgaven skal det undersøkes om det kan være en assosiasjon mellom pasientenes kognitive funksjon og den medikamentelle palliative behandlingen pasientene fikk.

I Tabell 4.12, s. 69-70, kan man se hvordan bruken av de PLM fordeler seg på kjønn og de ulike gradene av demens (ICD-10).

Ved første registreringstidspunkt ble det gitt 38 legemiddeldoser med PLM. Ser man på tabellen ble 95 % (n = 36) av disse dosene gitt til personer med demens, av disse dosene ble 67 % (n = 24) gitt til kvinner.

Ved siste registreringstidspunkt ble det gitt 98 legemiddeldoser med PLM. Ser man på tabellen ble 96 % (n = 94) av disse dosene gitt til pasienter med demens, av disse dosene ble 56 % (n = 53) gitt til kvinner.

Tabell 4.12 Komplette oversikt over gitte doser av palliative legemidler fordelt på kognitiv funksjon, registreringstidspunkt og kjønn. Oppgitt i tabellen er både antall doser og den %vise andelen av det totale antall gitte doser av palliative legemidler (n = 136).

Kognitiv funksjon	Registrerings-tidspunkt	Kjønn	Antall doser palliative legemidler (n = 136)									
			Morfin		Midazolam		Glykop.bromid		Haloperidol		Totalt	
			Doser	%vis	Doser	%vis	Doser	%vis	Doser	%vis	Doser	%vis
Alvorlig demens	Første	K	3	2 %	2	1 %	1	<1 %	1	<1 %	7	5 %
		M	3	2 %	1	<1 %	-	-	-	-	4	3 %
		U	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	Siste	K	8	6 %	5	4 %	-	-	1	<1 %	14	10 %
		M	8	6 %	4	3 %	6	4 %	3	2 %	21	15 %
		U	1	<1 %	-	-	-	-	-	-	1	1 %
Moderat demens	Første	K	8	6 %	3	2 %	1	<1 %	2	1 %	14	10 %
		M	4	3 %	1	<1 %	1	<1 %	-	-	6	4 %
		U	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	Siste	K	16	12 %	4	3 %	4	3 %	1	<1 %	25	18 %
		M	10	7 %	4	3 %	3	2 %	-	-	17	13 %
		U	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Mild demens	Første	K	2	1 %	1	<1 %	-	-	-	-	3	2 %
		M	-	-	-	-	-	-	2	1 %	2	1 %
		U	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	Siste	K	8	6 %	4	3 %	1	<1 %	1	<1 %	14	10 %
		M	1	<1 %	-	-	-	-	1	<1 %	2	1 %
		U	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Veldig mild demens	Første	K	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
		M	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
		U	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	Siste	K	1	<1 %	-	-	-	-	-	-	1	<1 %
		M	-	-	1	<1 %	-	-	-	-	1	<1 %
		U	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-

Tabellen forsetter på neste side

Kognitivfunksjon	Registrerings-tidspunkt	Kjønn	Antall doser palliative legemidler (n = 136)									
			Morfin		Midazolam		Glykop.bromid		Haloperidol		Totalt	
			Doser	%vis	Doser	%vis	Doser	%vis	Doser	%vis	Doser	%vis
Ingen demens	Første	K	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
		M	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
		U	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	Siste	K	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
		M	-	-	1	<1 %	-	-	-	-	1	<1 %
		U	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Ikke oppgitt	Første	K	1	<1 %	-	-	-	-	-	-	1	<1 %
		M	1	<1 %	-	-	-	-	-	-	1	<1 %
		U	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	Siste	K	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
		M	1	<1 %	-	-	-	-	-	-	1	<1 %
		U	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Totalt			76	56 %	31	23 %	17	12 %	12	9 %	136	100 %

4.4 Uhensiktsmessig legemiddelbruk

4.4.1 STOPPFrail analyse av fastmedisin ved første registreringstidspunkt

Nærmere 26 % (n = 88) av det totale legemiddelforbruket gitt som fastmedisin ved dette registreringstidspunktet, kan ha vært potensielt uhensiktsmessige legemidler (PIMs) basert på STOPPFrail-kriteriene.

I overkant av 60 % (n = 37) pasientene som fikk fastmedisin ved dette registreringstidspunktet (n = 67) kan ha fått en eller flere doser PIMs. I Tabell 4.14, s. 71, ser man frekvensen av PIMs fordelt på de ulike kriteriene. For nærmere forklaring av hva som inngår i kriteriene, se Appendix E.

De hyppigst forekommende PIMs'ene i denne studien var protonpumpehemmere og antipsykotika. I tillegg ser man bruk av en rekke andre legemidler/legemiddelgrupper som, i følge STOPPFrail-kriteriene, betegnes som PIMs.

For nærmere diskusjon rundt funnene, se kapittel 5.5, s.85.

Tabell 4.13 Antall potensielt uhensiktsmessige legemiddeldoser (n = 88) oppgitt som antall doser innenfor hvert STOPPFrail-kriterie, %vis fordeling innenfor hvert kriterium samt %vis fordeling av det totale antall legemiddeldoser gitt som fastmedisin ved første registreringstidspunkt (n = 333). I tabellen er det kun tatt med kriterium med registrerte doser av legemidler blant populasjonen ved første registreringstidspunkt. For komplett oversikt og beskrivelse av hvert kriterium, se Appendix D.

STOPPFrail-kriterier med registrerte doser av potensielt uhensiktsmessig legemidler	Antall PIMs ² (%)	%vis totalt antall doser (n = 333)
B1: Statiner	3 (3 %)	<1 %
C1: Platehemmere	18 (55 %)	5 %
D1: Antipsykotika	9 (10 %)	3 %
D2: Memantin ¹	4 (5 %)	1 %
E1: Protonpumpehemmere	10 (11 %)	3 %
G1: Kalsiumtilskudd mot osteoporose	5 (6%)	2 %
G2: Bisfosfonater	3 (3 %)	<1 %
G5: Perorale glukokortikoider	8 (9 %)	2 %
H1-H3: Legemidler som bør unngås ved permanent kateter	2 (2 %)	<1 %
I1: Peroral antidiabetika	3 (3 %)	<1 %
I2: ACE-hemmer på indikasjon diabetes	7 (8 %)	2 %
I3: A2-blokker på indikasjon diabetisk nefropati	5 (6 %)	2 %
I4: Systemisk østrogen for postmenopausale symptomer	1 (1 %)	<1 %
J1: Multivitamintilskudd forebyggende	5 (6 %)	2 %
J3: Antibiotikaprofylakse	5 (6 %)	2 %
Totalt	88 (100 %)	26 %

Kommentarer: Memantin¹ = kognitiv funksjon blant pasientene som fikk dette legemidlet var som følger; 25 % (n = 1) mild demens, 50 % (n = 2) moderat demens og 25 % (n = 1) alvorlig demens. PIMs² = Potensielt uhensiktsmessige legemidler

5 DISKUSJON

5.1 Metode

Intern validitet:

Pasientene ble inkludert på de samme inkluderingskriteriene og ble fulgt opp med de samme prosedyrene som øker styrken i funnene.

Datoer: Fødselsdato, innkomstdato, dato for når pasientene ble oppfattet som døende og dato for død ble innhentet av studiesykepleier og er bekreftet, noe som sikrer god validitet.

Legemidler: Legemidler gitt i løpet av de siste 24 timene ble innhentet prospektivt og direkte via telefonintervju med ansvarlig sykepleier ved de respektive registreringstidspunktene.

Data som ble innhentet var ATC-koder og dose gitt både i form av fastmedisin og behovsmedisin. Kun de gitte legemidlene ble registrert, så det legemidler som var på pasientens legemiddelliste, men ikke ble gitt er ikke inkludert. Resultatene i studien vil av denne grunn ikke være utsatt for feil forbundet med forsinkelser i registrerte endringer av legemiddelbehandling.

Definisjon av palliative legemidler (PLM): Ettersom det ikke foreligger en standardisert definisjon av hva som utgjør palliativ legemiddelbehandling i livets siste dager, måtte man selv utarbeide dette. Her valgte man å inkludere legemidlene som anbefales brukt i den palliative planen ”I livets siste dager” (86). Ettersom man ikke hadde oversikt over registrerte indikasjoner i datasettet, kunne man ikke vurdere om disse legemidlene ble gitt i palliativt øyemed, eller på bakgrunn av andre indikasjoner. Ved å kun inkludere legemidlene anbefalt i ”Livets siste dager” kan det hende man har ekskludert enkelte legemidler som ble gitt i palliativt øyemed, som er inkludert i andre studier rundt palliativ legemiddelbruk (63).

Definisjon av potensielt uhensiktsmessige legemidler (PIMs): For denne oppgaven ble det tatt utgangspunkt i STOPPFrail-kriteriene for å analysere legemiddelbruken. For hvert organspesifikt kriterium ble det laget en egen variabel som inkluderte de aktuelle ATC-kodene registrert i Felleskatalogen per april 2019. Ved å gjøre dette på denne måten, kan det hende at enkelte ATC-koder som var registrert i 2012-2013 kan ha blitt ekskludert fra analysene.

Ekstern validitet:

Datamaterialet består av et utvalg sykehjemspasienter fra alle typer sykehjemsplasser fra en stor del av Norge. Det er rimelig å anta at disse resultatene er representative for de fleste sykehjem i Norge og i sammenlignbare land. Sett i sammenheng med store registerbaserte studier, er studiepopulasjonen på 134 pasienter relativt liten, men sett opp mot hvor stor studiepopulasjonen i Norge er, samt at man her studerer døende pasienter, er datasettet likevel å anse som stort. Alle pasientene i studien ble inkludert på bakgrunn av de samme betingelsene og i tilfeller hvor pasientene selv ikke var i stand til å samtykke til å delta, ble informert samtykke innhentet fra pårørende eller verge. Generaliserbarheten av studien er utvidet ettersom den omfatter pasienter fra ulike sykehjemsavdelinger fra ulike fylker i Norge. Internasjonal fortolkning av resultatene må ta i betraktning den rollen og karakteristikken sykehjem i Norge har i helsevesenet. Det vil være mulig å sammenligne resultatene med andre land som Nederland, Sveits, Belgia, Danmark og Sverige. Ulikheter i sammensetninger av pasienter og ansatte, organiseringen, verktøy og teknologi, oppgaver og miljø kan også spille inn på legemiddelbehandlingen i sykehjem (102).

5.2 Populasjonsdeskriptive data

Av den totale studiepopulasjonen var 61 % kvinner. Det at kjønnsfordelingen viser et flertall av kvinner blant sykehjemspasientene er normalt for Norge (103). Gjennomsnittsalderen ved død var nærmere 87 år, noe som er høyere enn for landsgjennomsnittet, men som er normalt for sykehjemsbeboere (104). Forekomsten av demens blant studiepopulasjonen ble funnet til å ligge på 84 %, noe som heller ikke skiller seg nevneverdig fra normalen (15).

I denne studien ble det funnet en stor variasjon (0-416) i antall dager mellom pasienten ble oppfattet som døende, til den dagen de døde. Dette underbygger studier som sier at det å prognostisere død blant denne pasientgruppen er særlig vanskelig (41, 63).

Dersom en pasient blir oppfattet som døende tidlig nok, er det større sjanse for at palliative tiltak blir iverksatt og at man får redusert antall PIMs (105). Dårlig prognostisering av nært forestående død kan være en forklarende årsak til legemiddelbruken blant studiepopulasjonen i livets siste dager og timer, som skal beskrives videre.

Etttersom denne masteroppgaven er bygd opp rundt tre ulike tema rundt legemiddelbruk, har man også valgt å dele diskusjonsdelen inn etter de samme temaene; generell legemiddelbruk, palliativ legemiddelbruk og uhensiktsmessig legemiddelbruk. Da det var få dager mellom de to registreringstidspunktene i datasettet, var det i stor grad de samme legemidlene som hyppigst var i bruk, bare med ulik frekvens. Av denne grunn har man valgt å sammenfatte diskusjonen.

5.3 Generell legemiddelbruk

Oppsummering av hovedfunn:

- Legemiddelbruk endrer seg fra pasientene oppfattes som døende til den dagen de dør
- Til tross for at legemiddelbruken reduseres, er det fortsatt enkelte pasienter som er utsatt for polyfarmasi
- Det er en forskjell mellom legemiddelbruken man finner i vår studie opp mot forskrivningsrate funnet i andre sammenlignbare studier

Hensikten med denne studien var å kartlegge den faktiske legemiddelbruken blant eldre sykehjemsbeboere i livets slutfase. I denne studien fant man at pasientene fikk et bredt spekter av legemidler, både som fast- og behovsmedisin, fra et stort antall legemiddelklasser den dagen de ble oppfattet som døende. Legemiddelbruken endret seg den dagen pasientene døde hvor bruken av fastmedisin gikk ned, hovedsakelig grunnet en reduksjon i bruken av preventive legemidler. Når det kommer til behovsmedisin den dagen pasientene døde, ser man en økning (hovedsakelig blant anatomisk hovedgruppe N) og PLM. Disse funnene sammenfaller med funn i den registerbaserte studien ”Medication use in nursing home residents with advanced dementia” fra 2008 som undersøkte legemiddelbruk blant sykehjemsbeboere med alvorlig demens (106).

Videre viser funnene i denne studien sier at den samlede legemiddelbruken ble redusert den dagen pasientene døde. Den gjennomsnittlige legemiddelbruken gikk ned med 0,4 legemidler, mens andelen som fikk legemidler økte med 66 %. Denne økningen i antall pasienter som fikk legemidler skyldes i all hovedsak økt bruk av PLM og enkelte andre symptomlindrende legemidler.

Man har ikke lykkes i å finne tilsvarende studier som vår studie, som går på faktisk legemiddelbruk blant sykehjemsbeboere i livets slutfase, men det finnes en rekke registerbaserte studier. Registerstudier er effektive for å sjekke forskrivningsrate av legemidler, men de sier ingenting om den faktiske bruken. Registerstudier har også en tendens til å overestimere legemiddelbruken, da mange døende har problemer med å innta perorale legemidler og av den grunn ikke tar alle forskrevne legemidler (4, 107).

For resultater av legemiddelbruk blant studiepopulasjonen vår den dagen de døde, har det vært mulig å sammenligne dette opp mot den norske epidemiologiske registerstudien ”Drug treatment at the end of life” (41) som studerte hvilke legemidler som var hyppigst forskrevet til pasienter (n = 524) den dagen de døde, i perioden 2008-2013. Ettersom studiepopulasjonen i denne studien var så stor, populasjonsdemografien så lik og tidsperioden for innsamling av data overlapper tidsperioden for innsamling av data til vår studie, har man kunnet sammenligne disse funnene uten stor fare for seleksjonsbias. Generelt sett har man funnet at det er en forskjell i forskrivningsratene funnet i registerstudien (41), noe som er et positivt og interessant funn som bør studeres videre i senere studier rundt legemiddelbruk blant sykehjemsbeboere.

I studien vår har man sett at det er en forskjell mellom forskrivningsrate og det faktiske legemiddelforbruket for flere av legemiddelgruppene som er studert, og man kan gjerne resonere litt rundt hva det er som gjør denne forskjellen. Som man så vidt har nevnt litt lengre oppe, kan eldre ha problemer med å innta perorale legemidler etter hvert som døden nærmer seg. Slike ulikheter kan også komme som resultat av at behandlende lege har vurdert behandlingen som uhensiktsmessig i vår studie og derav avsluttet behandlingen. Trolig vil denne forskjellen stamme fra en kombinasjon av begge disse forklaringene.

Andel av pasienter som ikke får legemidler den dagen de dør

I vår studie finner man at 21 % av studiepopulasjonen ikke fikk legemidler den dagen de døde, noe som motstrider funnene i den norske registerstudien (41) fra 2014, hvor det ble det funnet at det kun var 0,6 % av studiepopulasjonen som ikke hadde aktive forskrivninger den dagen de døde. Det at det er en så stor forskjell i andel uten aktive forskrivninger og andelen som ikke får legemidler, er å betrakte som et positivt funn da dette trolig betyr at eldre sykehjemsbeboere på livets siste dag ikke får like mange legemidler som man har fryktet. Men man bør likevel være forsiktig med å overføre disse funnene til sykehjemsbeboere generelt sett, da det finnes nyere studier som har funnet at friskere sykehjemsbeboere i gjennomsnitt bruker 8 legemidler (108), et funn som sammenfaller med flere andre studier (46, 47).

Utvikling i bruk av fastmedisin

I vår studie fant man at 85 % av det totale legemiddelforbruket ($n = 392$) den dagen pasientene ble oppfattet som døende, var fastmedisin. Videre finner studien vår at bruken av fastmedisin reduseres til 54 % av det totale legemiddelforbruket ($n = 329$) den dagen pasientene døde.

Bruken av fastmedisin ble redusert den dagen pasientene døde. Det at det var en lavere prosentvis andel av studiepopulasjonen som fikk fastmedisin den dagen de døde, kan skyldes endringer som ofte ses hos eldre og døende; redusert spyttproduksjon, svelgeproblemer, redusert interesse/behov for inntak av væske – noe som gjør inntak av tabletter vanskelig (4, 109). Men, det kan også hende at endringene man ser representerer bevisste valg fra behandlende lege om å redusere bruken av legemidler og seponere legemidler som ikke er absolutt nødvendige for pasienten i livets siste dager og timer.

Gjennomsnittlig legemiddelbruk

Den gjennomsnittlige legemiddelbruken ble funnet til å være 2,9 legemidler den dagen pasientene ble oppfattet som døende for så å reduseres til 2,5 legemidler den dagen pasientene døde, sammenlagt for fast- og behovsmedisin. Dersom man sammenligner den gjennomsnittlige legemiddelbruken som ble funnet i vår studie for dagen pasientene ble oppfattet som døende, med en annen norsk registerstudie (108), hvor gjennomsnittlig legemiddelbruk ble funnet til å ligge på 6,6 legemidler, er resultatet vårt betraktelig mye lavere. Selv om disse studiene ikke direkte kan sammenlignes, da de gjenspeiler legemiddelbruk ved hvert sitt ytterpunkt av tidslinjen i en sykehjemsbeboers liv, tydeliggjør dette at legemiddelbruken blant sykehjemsbeboere endrer seg etter hvert som døden nærmer seg. Det må anses som positivt at det er en så stor forskjell.

Til tross for at studien vår finner et lavere gjennomsnittlig antall legemidler enn andre registerbaserte studier, finner man også at legemiddelbruken for den gruppen som faktisk får legemidler, er høy. Og for pasientene som får fastmedisin den dagen de oppfattes som døende, er det til og med snakk om polyfarmasi, med et gjennomsnitt på 5,5 legemidler. Den pasienten (n = 1) som får flest legemidler (fast- og behovsmedisin) ved dette registrerings-tidspunktet får hele 16 legemidler.

Datasettet man har jobbet med under denne studien omhandler legemiddelbruk i 2012-2013, noe som begynner å bli litt gammelt sett i forskningsøyemed. Det kan derfor også tenkes at resultatene kunne sett noe annerledes ut dersom man hadde gjort tilsvarende studier i dag. Per i dag opplever man et økt fokus rundt palliasjon av andre pasientgrupper enn bare kreftpasienter, og det er en øktende forståelse for at demens er en terminal sykdom som krever andre behandlingstilnærminger enn hva eksempelvis terminale kreftpasienter har

behov for. LMG er i større grad implementert i rutinene ved norske sykehjem, men man har fortsatt et stykke vei å gå da resultatene for landsbasis for 2017 viser at i underkant av halvparten av sykehjemsbeboerne i landet har fått LMG (110) vært noe annerledes dersom man hadde gjort en tilsvarende studie i dag. Per i dag er fokuset rundt palliativ pleie og omsorg av ulike pasientgrupper i større fokus enn det som var tilfelle på tidspunktet dataene ble samlet inn. Det er også et økende fokus rundt demenssyndromet og hvordan man best skal behandle denne pasientgruppen. Strukturerte LMG har blitt satt på dagsordenen i de fleste sykehjem.

Alle faglige retningslinjer som omhandler palliativ behandling anbefaler å seponere legemidler som ikke direkte gir en symptomlindrende effekt hos den døende pasienten. Til tross for at bruken av preventive og kurative legemidler reduseres fra den dagen pasientene oppfattes som døende til den dagen pasientene dør, er det likevel en betydelig andel legemidler som gis den dagen pasientene dør, som burde vært unngått. Noe som gjør det tydelig at behovet for strukturerte LMG, tidligere implementering av palliative tiltak og avmedisinering av uhensiktsmessige legemidler fortsatt er områder som er viktige i videre arbeid rundt legemiddelbruk blant sykehjemsbeboere i livets slutfase, men også generelt.

Legemidler fra anatomisk hovedgruppe N (nervesystemet)

Nært 50 % av det totale legemiddelforbruket den dagen pasientene ble oppfattet som døende, bestod av legemidler med virkning på nervesystemet (N), noe som økte til 63 % den dagen pasientene døde. Man har beregnet at 49 % av studiepopulasjonen fikk opioider den dagen de døde. I studier er det funnet at prevalensen av smerte blant sykehjems-beboere, uavhengig av demensdiagnose, ligger et sted mellom 32-57 % (111, 112), et resultat som sammenfaller med bruken av analgetika ved begge registreringstidspunkt for vår studie. I vår studie ble det

funnet at 75 % av legemiddeldosene av opioider ble gitt som behovsmedisin den dagen pasientene døde. Dette er et resultat som sammenfaller med resultatene fra den registerbaserte studien (41) som viser at 83 % av pasienter i sykehjem har opioider forskrevet som behovsmedisin.

Blant de hyppigst gitte legemidlene uavhengig av tidspunkt eller om det ble gitt som fast- eller behovsmedisin, var legemidler med virkning på nervesystemet (N), noe som er et forventet funn basert på at denne gruppen inneholder analgetiske legemidler, og det antas at mellom 32-57 % av sykehjemsbeboere opplever smerter (111, 112).

Bruken av psykotrope legemidler til pasienter med demens er omstridt, da de brukt over tid kan føre til at demenssyndromet utvikler seg raskere, falltendensen øker og risiko for slag og tidlig død øker (113). Til tross for dette, utgjorde bruken av psykotrope legemidler en betydelig andel av det totale legemiddelforbruket også blant vår studiepopulasjonen. Den dagen pasienten ble oppfattet som døende, utgjorde psykotrope legemidler 22 % av det totale legemiddelforbruket, mens man så en reduksjon til 20 % den dagen pasientene døde.

Bruken av antipsykotika i denne studien, ble funnet til å utgjøre 17 % av det totale legemiddelforbruket den dagen pasientene ble oppfattet som døende. Det er tidligere gjort flere studier rundt bruken av antipsykotika blant pasienter med demens (108, 113-115). En kanadisk oversiktsartikkel fra 2016 (114) konkluderer med at bruken av antipsykotika fortsatt er vanlig blant pasienter med demens til tross for fallende forskrivningsrate.

Legemidler hvor man ser en økning i bruken den dagen pasientene dør

Det var to anatomiske hovedgrupper som økte i antall gitte doser den dagen pasientene døde. Den gruppen som økte mest var legemidler med virkning på nervesystemet (N). Dette er ikke uventet med en økning, da denne anatomiske hovedgruppen inneholder både morfin, midazolam og haloperidol som alle er legemidler som inkluderes blant de PLM i denne oppgaven. Bruken av disse PLM økte med til sammen 54 doser. I tillegg kunne man se en økning i bruke av legemidler med virkning på respirasjonsorganer (R) hvor økningen bestod av inhalasjonsmedisinene salbutamol og ipratropiumbromid. Den økte bruken av disse legemidlene kan være et tegn på at pasientene opplevde økende dyspné mot slutten av livet.

Legemidler hvor man ser en reduksjon i bruken den dagen pasientene dør

De største reduksjonene i bruk av legemidler finner man blant legemidler med virkning på blod og bloddannende organer (B) samt legemidler med virkning på fordøyelsesorganer og stoffskifte (A). Dette må anses som en positiv utvikling da de fleste av disse legemidlene med forebyggende hensikt og som ikke lengre er hensiktsmessig for døende pasienter. Til tross for en samlet reduksjon i bruken av legemidler med virkning på fordøyelsesorganer og stoffskifte, ser man en økning i bruken av glykopyrroniumbromid som er et legemiddel som anbefales brukt palliativt mot surkling i øvre luftveier/dødsralling.

Videre i studien fant man en reduksjon i bruken av legemidler med virkning på hjerte og kretsløp (C). Til tross for en samlet reduksjon i bruken av disse legemidlene, kunne man se en beskjeden økning i bruken av nitrotriglyserider, et virkestoff som virker kardilaterende og brukes på indikasjon angina pectoris for å lindre anginasmerter. Dette kan derfor betraktes som symptomlindrende behandling. Det ble også funnet en endring i bruken av antiinfektiver (J), for legemidlet memantin som brukes forebyggende mot residiverende urinveis-

infeksjoner. Dette er positivt av flere årsaker. Det eksisterer uenighet rundt hvor effektivt dette legemidlet er uten samtidig inntak av vitamin C for å gjøre urinen mer sur. I tillegg er kan legemidlet, dersom tatt i tablettform, være vanskelig å svelge da tablettene er store.

Bruken av antibiotika forholdt seg relativt stabil, men virkestoffene endret seg – noe som kan tyde på at det var ulike pasienter fra gang til gang, eller at behandling ble byttet over fra en behandling til en annen.

5.4 Palliativ legemiddelbruk

Oppsummering av hovedfunn:

- Bruken av PLM øker den dagen pasientene dør
- Den fysiske bruken av PLM er lavere enn forskrivningsrate funnet i sammenlignbare registerbaserte studier.

I denne oppgaven definerte man PLM til å omfatte de 4 legemidlene som anbefales brukt i den palliative planen ”Livets siste dager – plan for lindring i livets slutfase” (86). Disse legemidlene inkluderer: morfin (N02AA01), midazolam (N05CD08), haloperidol (N05AD01) og glykopyrroniumbromid (A03AB02). Det kan imidlertid tenkes at flere enn disse legemidler kan ha blitt brukt i palliativ hensikt, men som grunnet vår definisjon av PLM, ikke ble inkludert i videre resultater. I den norske epidemiologiske registerstudien (41) fra 2014, var i tillegg morfin-skopolamin (N02AG01), skopolamin (N05CM05) og diazepam (N05BA01) inkludert som PLM.

Det var 16 % (n = 22) av studiepopulasjonen som fikk PLM den dagen de ble oppfattet som døende, hvorav kvinner utgjorde 66 %. Den dagen pasientene døde hadde den prosentvise andelen av studiepopulasjonen som fikk PLM økt til 50 % (n = 67), hvorav kvinner utgjorde 55 %. Vårt funn av bruk av PLM den dagen pasientene døde, er betydelig lavere enn hva den norske epidemiologiske registerstudien (41) fant, hvor 74 % av studiepopulasjonen (n = 524) hadde aktive forskrivninger av PLM den dagen de døde. Her kan det tenkes at noe av forskjellen ligger i at det var flere legemidler inkludert som PLM i denne registerstudien (41), eller at enkelte av de forskrevne dosene i den epidemiologiske studien heller aldri ble gitt til pasientene. For bruk av behovsmedisin, må først behovet for legemidlet oppfattes. Det kan

også tenkes at det for vår studie var tilfeller hvor disse legemidlene ikke ble gitt, hvor de egentlig skulle vært gitt og vice versa.

Fra den dagen pasientene ble oppfattet som døende til den dagen de døde økte bruken av PLM med 60 doser. Morfin var det legemidlet som økte mest i antall doser, mens glykopyrroniumbromid hadde den største prosentvise økningen.

Som nevnt under diskusjonen om generell legemiddelbruk, er det studier som viser at prevalens av smerte blant sykehjemsbeboere ligger mellom 32-57 % (111, 112). I den retrospektive tverrsnittsstudien ”Dying with dementia: symptoms, treatment, and quality of life in the last week of life” (116) ble det funnet at så mange som 78 % av studiepopulasjonen opplevde smerter den siste uken av livet sitt. Dette funnet kaster lys over et kritisk spørsmål rundt den palliative legemiddelbehandlingen av studiepopulasjonen vår – fikk pasientene god nok symptomlindring?

Basert på funnene i denne retrospektive tverrsnittsstudien (116) og resultatet i vårt studie som viser at morfin ble gitt til 55 % (n = 54) av studiepopulasjonen, kan man anta at ikke alle i studiepopulasjonen ble godt nok smertelindret den dagen de døde. Videre er ikke smerter den eneste indikasjonen opioider (morfin) brukes for i palliativ sammenheng, da det også brukes for å lindre dyspné – et annet symptom som hyppig sees i livets slutfase. I den retrospektive tverrsnittsstudien (116) ble det funnet at prevalens av dyspné øker til 52 % i løpet av livets siste uke. Dette tatt i betraktning, øker dette mistanken om at pasientene i vår studie ikke ble godt nok symptomlindret verken for smerter eller åndenød, men dette blir kun en teoretisk vurdering da man ikke har mulighet for å kartlegge symptomintensitet og behovet for legemidlene. Det er derimot studier som sammenfaller med hypotesen om at

pasientene i vår studie kanskje kan ha vært underbehandlet for blant annet smerter, som i den svenske populasjonsbaserte registerstudien (95) som viste at pasienter med demens mottar dårligere palliativ pleie og omsorg innenfor flere områder, deriblant smertelindring, sammenlignet med kreftpasienter. Dette til tross for at det ikke er funnet en signifikant forskjell i prevalens av smerter mellom pasienter med eller uten kreftdiagnose (112).

I vår studie ble det funnet at 95 % av dosene PLM som ble gitt den dagen pasientene døde ble gitt til pasienter med en demensdiagnose (ICD-10). Flertallet av disse dosene ble gitt til pasienter med moderat demens. Videre fant man at prosentandel av doser PLM gitt til pasienter med demens økte til 96 % den dagen pasientene døde. Flertallet av disse dosene ble fortsatt gitt til pasienter med moderat demens, men man kunne se en økning i antall doser som ble gitt til pasienter med alvorlig demens.

Basert på disse funnene alene, kan man lett konkludere med at pasienter med demens, og da særlig moderat demens, får flere PLM enn pasienter med annen kognitiv funksjon. Dette er nødvendigvis ikke tilfellet, ettersom forekomst av demens i studiepopulasjonen totalt sett var høy og forekomsten av moderat demens lå på 37 %.

5.5 Uhensiktsmessig legemiddelbruk

Oppsummerte hovedfunn:

- Minst 26 % av gitte legemidler kan vurderes som PIMs
- STOPPFrail har begrenset nytte i vurdering av PIMs til døende sykehjemsbeboere.

For analysene av potensielt uhensiktsmessige legemidler (PIMs) i denne masteroppgaven, falt valget på et av de mindre kjente forskrivningsverktøyene, STOPPFrail (117, 118). Kriteriene for å ta dette verktøyet i bruk er at pasienten er; eldre (≥ 65 år), i endestadium av irreversibel sykdom, har dårlig prognose med hensyn til ettårsoverlevelse, har alvorlig funksjonssvikt og/eller kognitiv svikt, i en situasjon hvor symptomlindring er viktigere enn preventiv behandling. Det ble vurdert at alle pasientene i dette datasettet møtte kriteriene for å ta dette verktøyet i bruk. STOPPFrail, som er en beslutningsstøtte for forskrivende leger, består av 27 kriterier hvor 2 av kriteriene er generelle råd om å seponere legemidler som pasienten ikke tar/tolererer eller som mangler god klinisk indikasjon (A1-A2, se Appendix D). Resten av kriteriene er inndelt etter organsystemet.

Etter hva vi kjenner til, finnes det bare én tidligere studie som hadde benyttet seg av dette forskrivningsverktøyet (119), og denne studien undersøkte nytteverdien av verktøyet opp mot en annen populasjon enn sykehjemsbeboere.

Det ble for denne studien valgt å kun analysere fastmedisin gitt ved første registreringstidspunkt, den dagen pasientene ble oppfattet som døende. Ved dette stadiet i sykdomsutviklingen bør man kunne forvente at eventuelle tiltak for avmedisinering samt tilrettelegging for palliativ medisinering alle rede var igangsatt og i beste fall fullført.

Den dagen pasientene oppfattes som døende, endrer formålet med pleie og omsorg seg til utelukkende å fokusere på å fremme velvære, ivareta verdighet og sørge for personsentrert lindring (91). I livets slutfase bør det kun gis legemidler som bidrar til god symptom-lindring (88), noe som betyr at det for enkelte pasienter kan være mange legemidler som bør vurderes seponert. Det anbefales normalt sett ikke å seponere flere legemidler samtidig, men å seponere legemidler enkeltvis for å best kunne vurdere effekten dette har (120). Når en pasient oppfattes som døende, kan dette anses som en akutt tilstand som utfordrer behandlende lege til å måtte seponere flere legemidler samtidig. Bråseponering av legemidler bør kun gjøres etter individuell vurdering av om dette kan føre til ytterligere ubehag hos pasienten (87). Enkelte legemidler kan gi ulike seponeringsreaksjoner ved plutselig opphør av dosering uten gradvis nedtrapping (121). For legemidler som anses som viktige for symptomlindring av pasientene, anbefales det å endre administrasjonsform av disse til flytende eller subkutane injeksjoner (120)

Funnene fra denne analysen viser at 26 % av studiepopulasjonen fikk ≥ 1 PIMs den dagen de ble oppfattet som døende, noe som i beste fall kan betegnes som et beskjedent estimat. Man har ikke lyktes i å finne tilsvarende studier, det nærmeste man fant var en retrospektiv registerstudie i Canada fra 2017 (122) som studerer forekomst og utvikling av PIMs ved innleggelse i sykehjem og ved et senere tidspunkt. Denne studien baserte seg på et annet forskrivningsverktøy (Beers Criteria 2015), hvor det ble funnet at 44 % av beboerne ($n = 41\ 351$) stod på PIMs ved innleggelse. Det ble videre funnet at enkelte PIMs ble seponert etter innkomst i sykehjem, men at nye PIMs kom til, hovedsakelig blant de skrøpelige pasientene. Resultater fra denne studien (122) kan ikke sammenlignes med funnene i denne master-oppgaven av flere årsaker, men den gir grunnlag for å tro at også forekomsten av PIMs i denne studien kan ha vært høyere.

Ettersom dette er en analyse av de legemidlene som fysisk ble gitt, uten informasjon om indikasjon, har man etter beste evne vurdert hvor hensiktsmessig legemidlene var basert på tilgjengelig informasjon. Eksempelvis i tilfelle hvor et legemiddel ikke anbefales til pasienter med en viss alvorlighetsgrad av demens, har man sjekket pasientenes kognitive funksjon for å vurdere hensiktsmessigheten. Utført på denne måten er det en viss risiko for at enkelte legemiddeldoser som her betegnes som PIMs likevel ble gitt på riktig grunnlag og at antallet PIMs i denne studien er noe høyt. På den annen side, basert på det generelle seponeringsrådet (A1) i STOPPFrail, bør ethvert legemiddel som ikke blir gitt eller ikke tolereres av pasient vurderes som et PIM. Dette støttes også av White Paper rapporten ”White paper defining optimal palliative care in older people with dementia” (73) som sier at en av forutsetningene for palliasjon er å unngå overbehandling og belastende eller nytteløs behandling. I tidligere registerstudier er det funnet at gjennomsnittlig antall legemidler blant sykehjemsbeboere ligger på 7-8 faste legemidler (46, 47). Dersom man legger dette til grunn, vil alle faste legemidler, foruten symptomlindrende legemidler, som ikke ble gitt ved dette registreringstidspunktet ha vært PIMs, og man kan tenke at funnene i denne studien er lav grunnet at pasientene var døende og ute av stand til å ta alle forskrevne legemidler.

I vår studie av potensielt uhensiktsmessige legemidler, den dagen pasientene ble oppfattet som døende, ble funnet PIMs fra 17 av de 27 organspesifikke STOPPFrail kriteriene. Dette funnet gjenspeiler den store spredningen i legemiddelbruk for studiepopulasjonen ved dette registreringstidspunktet, noe som igjen belyser viktigheten av å starte med tiltak for avmedisinering av sykehjemsbeboere ved et tidligere tidspunkt.

Det viste seg å være vanskelig å bedømme hensiktsmessigheten av legemiddelbruken opp mot STOPPFrail-kriteriene uten å vite indikasjon og behandlingsvarighet. Det at man ikke

hadde indikasjoner for legemidlene i datasettet vårt, var en klar svakhet med studien vår, men vil også kunne oppleves i registerbaserte studier samt i det virkelige liv. Det blir ikke alltid oppført indikasjoner for legemiddelbehandling som igangsettes, noe som gjør det vanskelig å avgjøre hensiktsmessighet. I det virkelige liv, når pasienter flytter inn i sykehjem, har de ofte legemidler som er forskrevet av andre leger, enn sykehjemslegen. Dersom det mangler indikasjon for legemiddelbehandlingen, blir det vanskelig å bedømme hensiktsmessigheten av behandlingen, ikke bare opp mot dette verktøyet – men generelt sett. Dette er en potensiell svakhet med STOPPFrail som forskrivningsverktøy. Man opplevde også, at til tross for at kriteriene kom med anbefalinger, at disse ikke var godt nok egnet til den døende studiepopulasjonen som vi studerte.

Videre i diskusjonen trekkes det derfor kun frem de kriterier hvor man fant PIMs, hvor man opplevde at STOPPFrail-kriteriene ikke er godt nok egnet til å bruke på døende sykehjemsbeboere til tross for at studiepopulasjonen innfrir alle kriteriene for å ta verktøyet i bruk.

Kriterium B1 (lipidsenkende legemidler)

Man fant at 3 personer fikk statiner den dagen de ble betegnet som døende. Dersom man utelukkende baserer seg på STOPPFrail-kriteriet, gir det ikke grunnlag for å si at disse dosene var PIMs. Det finnes derimot studier (123) som viser at man med fordel kan seponere statiner hos terminalt syke pasienter, og at dette vil kunne bidra til økt livskvalitet.

Kriterium G1 og G2 (forebyggende legemidler mot osteoporose)

I denne studien fant man at 5 pasienter fikk kalsiumtilskudd og 3 pasienter fikk bisfosfonat den dagen de ble betegnet som døende. Uten behandlingsslengde av disse legemidlene, er det ikke mulig å vurdere hensiktsmessigheten basert på STOPPFrail-kriteriene, da disse kun presiserer at korttidsbruk trolig ikke gir helseeffekt. Dersom man derimot tar i betraktning at disse pasientene var oppfattet som døende og legger til grunn uttalelsen i White Paper rapporten (73) om at man skal unngå overbehandling og belastende eller nytteløs behandling innen palliasjon, kan man likevel konkludere med at disse legemidlene var PIMs. For kalsiumtilskudd kan man med stor sannsynlighet anta at pasientene opplevde det ubehagelig å innta legemidlene. Redusert spyttproduksjon og redusert matlyst gjøre at tablett med en slik formulering (tyggetablett) blir ubehagelig å innta, samt at det fyller opp magesekken og føre til ytterligere redusert matlyst. For bisfosfonater har disse legemidlene en lang biologisk halveringstid, på omtrent 10 år, og kan vurderes seponert etter 5 år for lavrisikopasienter og opp mot 10 år for høyriskopasienter (124-126). Pasientene i denne studien kan ha stått på dette legemidlet i kortere tid enn overnevnt og hadde av den grunn kanskje en helseeffekt av behandlingen. Derimot er det slik at legemiddelbehandling alltid skal avgjøres basert på individuell nytte-/risikovurdering, og det kan med stor sannsynlighet tenkes at seponering av dette legemidlet kunne ha bidratt til bedret livskvalitet for pasientene. Bisfosfonater er legemidler med et komplekst behandlingsregime som kan være utfordrende for denne pasientgruppen, og når flere (n = 2) av pasientene i tillegg tok daglige doser av legemidlet, må dette ha gitt økt ubehag og økt risiko for bivirkninger.

Kriterium J3 (profylaktisk antibiotikabehandling)

Det ble totalt gitt 10 doser av antiinfektiver til systemisk bruk som fastmedisin den dagen pasientene ble betegnet som døende, hvorav 50 % av disse dosene var antibiotika av ulike

typer. Basert på STOPPFrail kriteriet gir ikke dette oss grunnlag for å tenke at legemidlene var uhensiktsmessige uten å ha indikasjonen for behandlingen. I Sykehjemshåndboka står det, under infeksjoner i sykehjem, at man primært bør velge baktericide midler (127). Den ene dosen av antibiotika som ble gitt var bakteriostatisk. Videre var det 2 av pasientene som fikk ciprofloxacin¹ av antibiotika-dosene gitt, var bakteriostatisk. Videre var det 2 pasienter som fikk ciprofloxacin, noe som, med tanke på bivirkningsprofil og høy forekomsten av demens i studiepopulasjonen, anses som svært uheldig. Ciprofloxacin er et antibiotika som bør unngås da det kan forårsake bivirkninger fra CNS i form av konfusjon, agitasjon, psykose og kramper. Dette er ikke uvanlige bivirkninger, men de er underkjent og underrapportert (127, 128). Bruk av ciprofloxacin skal per i dag begrenses til pasienter med alvorlige infeksjoner grunnet risikoen for invalidiserende og potensielt irreversible bivirkninger som rammer muskler, skjelett og nervesystemet (129).

6 KONKLUSJON

Pasientene i denne studien fikk et stort antall legemidler helt frem til den dagen de døde. Den dagen pasientene ble oppfattet som døende, kan over en fjerdedel av legemidlene betegnes som potensielt uhensiktsmessige basert på STOPPFrail-kriteriene. Bruken av fastmedisin ble redusert, mens bruken av behovsmedisin og palliative legemidler økte fra den dagen pasientene ble oppfattet som døende til den dagen pasientene døde. Til tross for denne positive utviklingen i legemiddelbruken blant sykehjemsbeboerne, var det kun 50 % av pasientene som fikk palliative legemidler den dagen de døde.

Funnene i denne masteroppgaven styrker argumentene for at det å forutse nært forestående død blant pasienter med demens kan være utfordrende. Videre understreker funnene viktigheten av å starte avmedisinering og implementering av palliative tiltak på tidligere tidspunkt i sykdomsforløpet for å redusere og skreddersy legemiddelbruken i livets siste dager. Strukturerte legemiddelgjennomganger er et viktig verktøy for å oppnå dette, og til tross for at det finnes flere forskrivningsverktøy tilpasset eldre, er disse ikke optimale i bruk for døende pasienter. Det er fortsatt et stort behov for konkrete og evidensbaserte retningslinjer rundt legemiddelbruk for døende eldre pasienter med, og uten, demens.

REFERANSELISTE

1. Nasjonalt handlingsprogram med retningslinjer for palliasjon i kreftomsorgen. Definisjon av palliasjon [Webpage]. Helsedirektoratet; 2015 [Definisjon av palliasjon]. Available from: <https://www.helsebiblioteket.no/retningslinjer/palliasjon/innledning-revidert/definisjon-av-palliasjon>.
2. WHO WHO. Definisjon av palliasjon [Available from: <http://www.who.int/cancer/palliative/definition/en/>].
3. Norsk Palliativ forening (NPF) og Norsk forening for palliativ medisin (NFPM). Begreper knyttet til palliasjon [PDF]. 2016 [
4. Nasjonale faglige retningslinjer for palliasjon i kreftomsorgen. Den døende pasienten: tegn på at pasienten er døende [Webpage]. Helsedirektoratet 2015: Helsedirektoratet; 2015 [Kjennetegn på døende]. Available from: <https://www.helsebiblioteket.no/retningslinjer/palliasjon/2.kjennetegn-og-utfordringer/den-d%C3%B8ende-pasienten/tegn-p%C3%A5-at-pasienten?menuname=Den+d%C3%B8ende-pasienten>.
5. U. M. Komorbiditet. In: Leksikon SM, editor. Store Medisinske Leksikon 2018.
6. Engedal K. BA, Haugen PK., Aldring og helse. Demens: fakta og utfordringer: en lærebok. 5. utgave ed. helse Ao, editor. Tønsberg: Aldring og helse; 2009. 424 p.
7. Ordbok) NDNA. Administrere. NAOB, Det Norske Akademis Ordbok Ukjent.
8. SSB SS. Lavere befolkningsvekst framover [Internetpage]. 2018 [updated 26. juni 2018]. Available from: <https://www.ssb.no/befolkning/artikler-og-publikasjoner/lavere-befolkningsvekst-framover>.
9. GHDx GHDE. GBD 2016, Global Burden of Disease Studie 2016. 2017.
10. GHDx GHDE. GBD 2017, Global Burden of Disease Studie 2017 [Webpage]. 2017 [updated 08.11.2018]. Available from: <https://vizhub.healthdata.org/gbd-compare/>.
11. FHI F. Sykdomsbyrden i Norge i 2016. Senter for sykdomsbyrde; 2018 03.08.2018. <https://www.fhi.no/pub/2018/sykdomsbyrden-i-norge-i-2016/>
12. Folkehelseinstituttet (FHI). Dødsårsaksregisteret - statistikkbank: Folkehelseinstituttet; 2017 [Available from: <http://statistikkbank.fhi.no/dar/>].
13. Folkehelseinstituttet (FHI). Demens: FHI; 2014 [updated 30.06.2018 12.11.2018]. Available from: <https://www.fhi.no/nettpub/hin/ikke-smittsomme/demens/>.
14. Folkehelseinstituttet (FHI). Psykisk helse i Norge. In: Helse og omsorgsdepartementet, editor. www.fhi.no 2018. p. 178.
15. omsorgsdepartementet R-Ho. Demensplan 2020. omsorgsdepartementet H-o; 2015. <https://www.regjeringen.no/no/dokumenter/demensplan-2020/id2465117/>

16. Gjerstad L. FT, Andersson S. Demenssykdommer: årsaker, diagnostikk og behandling. In: akademisk G, editor. Demenssykdommer: årsaker, diagnostikk og behandling: Gyldendal akademisk; 2013. p. 234.
17. WHO WHO. Key terms and definitions in mental health [Webpage]. WHO; Unknown [Definisjon av demens]. Available from: <http://www.euro.who.int/en/health-topics/noncommunicable-diseases/mental-health/data-and-resources/key-terms-and-definitions-in-mental-health - dementia>.
18. Pautex S. VC, Pfisterer M., Rexach L., Ribbe M., Van Den Noortgate N. A common Definition of Geriatric Palliative Medicine. Journal of the American Geriatrics Society. 2010;58(4).
19. Helsebiblioteket.no. Hva er demens? [Webpage]. BMJ Best Practice2015 [updated 28.10.2015. Available from: <https://www.helsebiblioteket.no/pasientinformasjon/nevrologi/alzheimers-sykdom-og-andre-typer-demens>.
20. NEL NEL. Demens [Oppslagsverk]. 2015 [updated 03.11.2017; cited 2018 09.10]. Available from: <http://nevro.legehandboka.no/handboken/sykdommer/demens-og-delir/sykdommer-og-symptomer/demens/>.
21. Norsk_Legemiddelhandbok. T5.7 Demens [Webpage]. 2015 [updated 24.08.2017. Available from: <http://m.legemiddelhandboka.no/terapi/8851>.
22. NEL NEL. Demenssyndromet [Webpage]. Norsk Elektronisk Legehåndbok; 2018 [updated 02.01.2019. Available from: <https://legehandboka.no/handboken/kliniske-kapitler/geriatri/tilstander-og-sykdommer/demenssykdommer/demenssyndromet/>.
23. Aldring_og_helse. Demenssykdommer 2017 [updated 12.10.2017. Available from: <https://www.aldringoghelse.no/demens/demenssykdommer/>.
24. NEL NEL. Alzheimers demens [Oppslagsverk]. 2015 [updated 03.11.2017. Available from: <http://nevro.legehandboka.no/handboken/sykdommer/demens-og-delir/sykdommer-og-symptomer/alzheimer-demens/>.
25. Ott A. BM, van Harskamp F., Claus JJ., van der Cammen TJ., Grobbee DE., Hofman A. Prevalence of Alzheimer's disease and vascular dementia: association with education. The Rotterdam study. BMJ [Internet]. 1995 23.10.18; 310:[970-3 pp.]. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2549358/>.
26. Nevrodegenerative sykdommer [Internet]. Available from: <https://www.helsebiblioteket.no/pediatriveiledere?menuitemkeylev1=5962&menuitemkeylev2=5973&key=144646>.
27. ICD-10: Den internasjonale statistiske klassifikasjonen av sykdommer og beslektede helseproblemer [Internet]. 2015. Available from: <http://finnkode.helsedirektoratet.no>.
28. Demensretningslinjen [Internet]. 2017. Available from: <https://app.magicapp.org/app - /guideline/2273>.

29. Association As. Alzheimer's & Dementia 2018 [Available from: https://www.alz.org/alzheimer_s_dementia].
30. WHI WHO. Dementia [Web page]. 2018 [Demens i verden]. Available from: <http://www.who.int/news-room/facts-in-pictures/detail/dementia>.
31. Research EJP-ND. Hva er en nevrodegenerativ sykdom? [Web page]. JPND; 2017 [Forklaring på hva nevrodegenerativ sykdom er]. Available from: <http://www.neurodegenerationresearch.eu/nb/om-jpnd/hva-er-en-nevrodegenerativ-sykdom/>
32. Vossius C. SG, Ydstebø AE., Benth JS., Godanger G., Lurås H., Bergh S. Ressursbruk og sykdomsforløp ved demens (REDIC) langversjon. Alderspsykiatrisk forskningscenter, Sykehuset Innlandet og Regionalt kompetansesenter for eldremedisin og samhandling i Helse Vest (SESAM), Omsorgsdepartementet H-o; 2015 November 2015.
33. Kersten H. RS, Wyller TB. Legemiddelbruk relatert til demensutvikling. NFT_Farmatid. 2015(2):12-4.
34. Misra S. MB. Drug development status for Alzheimer's disease: present scenario. Neurological_Sciences. 2013;34(6):831-9.
35. NHI NH. Om geriatri og aldring 2016 [Available from: <https://nhi.no/kroppen-var/kropp/geriatri/>].
36. K. E. Geriatri. In: leksikon Sn, editor. Store norske leksikon2018.
37. geriatri Nff. Målbeskrivelse for geriatri. Den Norske Legeforeningen. Unknown.
38. Institute_of_Gerontology. Definition of Gerontology: University of Georgia; Unknown [Available from: <http://iog.publichealth.uga.edu/what-is-gerontology/>].
39. NOU Nou. På liv og død - palliasjon til alvorlig syke og døende. In: omsorgsdepartementet H-o, editor. 2017.
40. Nobili A. GS, Mannucci PM. Multiple diseases and polypharmacy in the elderly: challenges for the internist of the third millennium. Journal of Comorbidity. 2011;1:28-44.
41. Jansen K. SM, Ruths S. Drug treatment at the end of life: an epidemiologic study in nursing homes. Scandinavian journal of primary health care. 2014;32(4):187-92.
42. FHI F. Legemiddelstatistikk 2018:2, Reseptregisteret 2013-2017. www.fhi.no, Legemiddelstatistikk Af; 2018 juni 2018.
43. Unknown. Available from: <http://www.reseptregisteret.no/>.
44. Maher RL. HJ, Hajjar ER. Clinical consequences of polypharmacy in elderly. Expert Opinion on Drug Safety. 2014;13(1):57-65.
45. Masnoon N. SS, Kalisch-Ellett L., E. Caughey G. What is polypharmacy? A systematic review of definitions. BMC Geriatrics. 2017;17:230.
46. Kersten H. RS, Wyller TB. Farmakoterapi i sykehjem. Tidsskriftet. 2009(17).
47. Soraas IA. SL, Spigset O. Legemiddelinteraksjoner hos pasienter i sykehjem2014 11.03.2019; (134(10)):1041-6 pp.]. Available from:

<https://tidsskriftet.no/2014/05/originalartikkel/legemiddelinteraksjoner-hos-pasienter-i-sykehjem>.

48. Reeve E, Gnjdjic, D., Long, J., Hilmer, S. A systematic review of the emerging definition of 'deprescribing' with network analysis: implications for future research and clinical practice. *British journal of clinical pharmacology*. 2015;80(6):1254-68.
49. Andersen F. VM, Halvorsen DS., Straume B., Engstad TA. Co-morbidity and drug treatment in Alzheimer's disease. A cross sectional study of participants in the Dementia Study in Northern Norway. *BMC Geriatrics* [Internet]. 2011 PMC3204237; 11(58). Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3204237/>.
50. P. N. Polyfarmasi. In: Sykehus HD, editor. 2017.
51. K. E. Skrøpeligheit. *Det Store Medisinske Leksikon*. sml.no2018.
52. TB. W. Frail - skrøpelig, sårbar eller skjør? *Tidsskriftet* [Internet]. 2014 09.12. Available from: <https://tidsskriftet.no/2014/12/sprakspalten/frail-skrøpelig-sarbar-eller-skjor>.
53. P N. Skrøpeligheit: hva kjennetegner skrøpelige eldre? In: sykehus H, editor. 2015.
54. van Kan AG. RY, Bergman H., Morley JE., Kritchevsky SB., Vellas B. The I.A.N.A Task Force on frailty assesment of older people in clinical practice. *The Journal of Nutrition Healt and Aging* [Internet]. 2008 04.01.2019; 12(1):[29-37 pp.]. Available from: <https://link.springer.com/article/10.1007/BF02982161 - citeas>.
55. Hubbard RE. WK. Frailty, inflammation and elderly. *Biogerontology*. 2010;11(5):635-41.
56. RS. E. Skrøpeligheit hos eldre. 2017.
57. Clegg A. YJ, Iliffe S., Rikkert MO., Rockwood K. Frailty in elderly people. *Lancet*. 2013.
58. Burns E. NS. New Horizons in care home medicine. *Age and Ageing* [Internet]. 2014 01.01.2014; 43(1):[2-7 pp.]. Available from: <https://academic.oup.com/ageing/article/43/1/2/24396>.
59. Legeforeningen DN. Kapittel 5: De sykeste og svakeste eldre - eldre i sykehjem [Webpage]. Den Norske legeforeningenUnknown [Available from: <https://legeforeningen.no/Emner/Andre-emner/Publikasjoner/Statusrapporter/statusrapport-om-situasjonen-i-helsetjenesten-nar-du-blir-gammel-og-ingen-vil-ha-deg/kapittel-5-de-sykeste-og-svakeste-eldre-eldre-i-sykehjem/>].
60. Folkehelseinstituttet (FHI). Helse hos eldre i Norge [Report]. Internett: Folkehelseinstituttet; 2014 [updated 23.05.2018. Available from: <https://www.fhi.no/nettpub/hin/grupper/eldre/>].
61. Granås AG. BM, Ruths S., Finckenhagen M. Deprescribing = avmedisinering *Tidsskrift for Den norske legeforeningen: Tidsskriftet*; 2018 [Available from: <https://tidsskriftet.no/2018/02/sprakspalten/deprescribing-avmedisinering>].

62. Finckenhagen M. PR, Viktil K., Vist S., Spigset O. G27_Avmedisinering Norsk_Legemiddelhandbokunknown [Available from: <https://www.legemiddelhandboka.no/-G27#Avmedisinering>].
63. K. J. End of life care in nursing homes - Palliative drug prescribing and doctors' existential vulnerability. Bergen: Univerity of Bergen; 2017.
64. Forskrift om legemiddelhåndtering for virksomheter og helsepersonel som yter helsehjelp, § 5a (2008).
65. Forskrift om fastlegeordning i kommunene, § 25 Legemiddelbehandling (2012).
66. Fog AF. KG, Engedal K., Straand J. Drug-related problems and changes in drug utilization after medication reviews in nursing homes in Oslo, Norway. Scandinavian journal of primary health care. 2017;35(4).
67. Nordeng H. SJ. Farmakologi [Encyclopedia]. Det_Store_Medisinske_Leksikon: Det_Store_Medisinske_Leksikon; 2018 [updated 01.11.2018. Available from: <https://sml.snl.no/farmakologi>].
68. Ruscin JM LS. Pharmacodynamics in older adults [Webpage]. MSD Manual - Professional Version2018 [updated desember 2018. Available from: <https://www.msmanuals.com/professional/geriatrics/drug-therapy-in-older-adults/pharmacodynamics-in-older-adults>].
69. Ruscin JM. LS. Pharmacokinetics in Older Adults [Webpage]. MSD MANUAL - professional version; 2018 [updated december 2018. Available from: <https://www.msmanuals.com/professional/geriatrics/drug-therapy-in-older-adults/pharmacokinetics-in-older-adults>].
70. Øye I. BO. Farmakokinetikk [Encyclopedia]. Det_Store_Medisinske_Leksikon; 2018 [updated 18.12.2018. Available from: <https://sml.snl.no/farmakokinetikk>].
71. WHO WHO. Palliative care for older people: better practices. 2011.
72. Bergen H. Lindrande behandling Unknown [updated 28.09.17; cited 2018 16.11]. Available from: <https://helse-bergen.no/behandlinger/lindrande-behandling>.
73. van der Steen JT. RL, Hertogh CM., de Boer ME., Hughes JC., Larkin P., Francke AL. JS, Gove D., Firth P., Koopmans RT. VL. White paper defining optimal palliative care in older people with dementia: a Delphi study and recommendations from the European Association for Palliative Care. Palliative medicine. 2014;28(3):197-209.
74. Norsk_Legemiddelhandbok. T21 Palliativ behandling: Norsk Legemiddelhandbok; 2016 [Available from: <http://legemiddelhandboka.no/Terapi/23416>].
75. Helsedirektoratet. Nasjonalt handlingsprogram med retningslinjer for palliasjon i kreftomsorgen. In: omsorgsdepartementet H-o, editor. 2015.
76. Helsedirektoratet. Nasjonal faglig retningslinje om demens. In: omsorgsdepartementet H-o, editor.: Helsedirektoratet; 2017.

77. EAPC. White paper defining optimal palliative care in older people with dementia: A Delphi study and recommendations from the European Association for Palliative Care. 2013.
78. Helsedirektoratet. 14 Lindrende behandling til personer med demens.
<https://app.magicapp.org/app - /guideline/2273>
79. Lynn J. AD. Living well at the end of life: Adapting health care to serious chronic illness in old age. RAND Health; 2003. p. 23.
80. Helsedirektoratet. Nasjonalt handlingsprogram med retningslinjer for palliasjon i kreftomsorgen. Helsedirektoratet; 2015.
81. C. G. Behandling når livet nærmer seg slutten. In: Universitetet_i_Bergen, editor.; UnknownUnknown. p. 24.
82. Verdighetsenteret. Palliativ plan [Webpage]. Unknown [Available from: <https://www.verdighetsenteret.no/palliativ-plan/>].
83. Helse_Møre_og_Romsdal. Palliativ plan - eit tilbod til pasientar som har ein livstruande sjukdom som ikkje kan kurerast Unknown [Available from: <https://helse-mr.no/fag-og-forsking/samhandling/palliativ-plan>].
84. FHI F. Bruk av Liverpool Care Pathway ved livets slutt: FHI; 2016 [Available from: <https://www.fhi.no/publ/2016/bruk-av-liverpool-care-pathway-ved-livets-slutt/>].
85. Husebo BS. FE, Engedal K. The Liverpool Care Pathway: discarded in cancer patients but good enough for dying nursing home patients? A systematic review. BMC medical ethics. 2017;18(1):48.
86. Helse Bergen Hu. Livets siste dagar - plan for lindring i livets slutfase: Helse Bergen, Haukeland universitetssjukehus; 2016 [updated 18.10.2018. Available from: <https://helse-bergen.no/kompetansesenter-i-lindrande-behandling/palliasjon-verktoy-for-helsepersonell/livets-siste-dagar-plan-for-lindring-i-livets-slutfase>].
87. Palliasjon [Internet]. unknown. Available from: <http://sykehjemshandboka.no/generell-del/palliasjon>.
88. Helsedirektoratet. Lindrende behandling i livets slutfase [Faglige retningslinjer]. 2018 [updated 18.09.2018. 18.09.2018:[Available from: <https://www.helsedirektoratet.no/faglige-rad/lindrende-behandling-i-livets-slutfase>].
89. Jansen K. HD, Pont L., Ruths S. Safety and Effectiveness of Palliative Drug Treatment in the Last Days of Life-A Systematic Literature Review. Journal of pain and symptom management. 2018;55(2):508-21.e3.
90. Bamford C. LR, McLellan E., Poole M., Harrison-Dening K., Hughes J., Robinson L., Exley C. What enables good end of life care for people with dementia? A multi-method qualitative study with key stakeholders. BMC Geriatrics [Internet]. 2018 PMC6280541; 18(302). Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6280541/>.
91. RK. S. Hefte 10: Palliativ demensomsorg. abc.demensomsorg.no: Aldring_og_helse; Unknown. Available from: <https://abcdemensomsorg.no/node/694>.

92. SINTEF. Evaluering av tjenestetilbudet til personer med behov for lindrende behandling og omsorg. Helsedirektoratet; 2016.
93. Helsedirektoratet. Årsrapport. In: Helsedirektoratet, editor. 2015.
94. Dixon M. KJ, Knapp M. The Effectiveness of Advance Care Planning in Improving End-of-Life Outcomes for People With Dementia and Their Carers: A Systematic Review and Critical Discussion. *Journal of pain and symptom management*. 2018;55(1):132-50.e1.
95. Martinsson L. LS, Sunderlöf J. Quality of end-of-life care in patients with dementia compared to patients with cancer: A population-based register study *PLoS One: PLoS One*; 2018 [Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6066197/>].
96. Pivodic L. ST, Van den Noortgate N., Onwuteaka-Philipsen BO., Engels Y., Szczerbinska K., Finne-Soveri H., Froggatt K., Gambassi G., Deliens L., Van den Block L. Quality of dying and quality of end-of-life care of nursing home residents in six countries: An epidemiological study *Palliative Medicine: SAFE*; 2018 [updated 01.10.2018. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6238165/>].
97. Helsedirektoratet. Kompetanseløft 2020. In: Helsedirektoratet, editor. 2015.
98. Sandvik RK. SG, Bergh S., Aarsland D., Husebo BS. Signs of Imminent Dying and Change in Symptom Intensity During Pharmacological Treatment in Dying Nursing Home Patients: A Prospective Trajectory Study. *Journal of the American Medical Directors Association*. 2016;17(9):821-7.
99. Roen I. SG, Kirkevold O., Engedal K., Testad I., Bergh S. Resource Use and Disease Cause in dementia - Nursing Home (REDIC-NH), a longitudinal cohort study; design and patient characteristics at admission to Norwegian nursing homes. *BMC health services research*. 2017;17(1):365.
100. F. S. Longitudinell metode. *Det_store_norske_leksikon*2018.
101. Regjeringen.no. Demensplan 2015 «Den gode dagen». In: omsorgsdepartementet H-o, editor. Regjeringen.no.
102. Al-Jumaili AA. DW. Comprehensive Literature Review of Factors Influencing Medication Safety in Nursing Homes: Using a Systems Model. *Journal of the American Medical Directors Association* [Internet]. 2017 Jun 1; 18(6):[470-88 pp.]. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28242191>.
103. S. R. Legemiddelbehandling i sykehjem - holder kvaliteten mål? *NFT*;2011.
104. Helsedirektoratet. Botid i sykehjem og varighet av tjenester til hjemmeboende. *Analysenotat. analyse Øo*; 2017 Unknown. Report No.: 2.
105. Veerbeek L. VZL, Swart S. J., Jongeneel G. VDMPJ, Van Der Heide A. Does recognition of the dying phase have an effect on the use of medical interventions? *Journal of palliative care*. 2008;24(2):94-9.
106. Blass DM. BB, Phillips H., Finucane T., Baker A., Loreck D., Rabins PV. Medication use in nursing home residents with advanced dementia.

- International_Journal_of_Geriatric_Psychiatry [Internet]. 2008; 23(5). Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1002/gps.1921>.
107. Helsedirektoratet. Nasjonale faglige råd for lindrende behandling i livets slutfase Ukjent [updated 18.09.2018. Available from: <https://helsedirektoratet.no/palliasjon/nasjonale-faglige-rad-for-lindrende-behandling-i-livets-slutfase--symptomlindrende-legemiddelbehandling-i-livets-slutfase-%E2%80%93-generelle-r%C3%A5d>.
108. Gulla C. SG, Flo E., Kjome R., Kirkevold O., Husebo BS. Multi-psychotropic drug prescription and the association to neuropsychiatric symptoms in three Norwegian nursing home cohorts between 2004 and 2011. *BMC Geriatr.* 2016;16:115.
109. Rosland JH. v-HS, Paulsen O. Den døende pasient Tidsskriftet2006 [Available from: <https://tidsskriftet.no/2006/02/tema-palliativ-medisin/den-doende-pasient>.
110. Helsedirektoratet. Legemiddelgjennomgang hos beboere på sykehjem helsedirektoratet.no: Helsedirektoratet; 2018 [updated 25.06.2018. Available from: <https://www.helsedirektoratet.no/statistikk/statistikk/kvalitetsindikatorer/kommunale-helse-og-omsorgstjenester/legemiddelgjennomgang-hos-beboere-p%C3%A5-sykehjem-hovedfunn>.
111. Zwakhalen SM. KR, Geels P. J., Berger MP., Hamers JP. The prevalence of pain in nursing home residents with dementia measured using an observational pain scale. *European journal of pain (London, England).* 2009;13(1):89-93.
112. Achterberg WP, Gambassi G, Finne-Soveri H, Liperoti R, Noro A, Frijters DHM, et al. Pain in European long-term care facilities: Cross-national study in Finland, Italy and the Netherlands. *PAIN.* 2010;148(1):70-4.
113. Helvik AS. BJ, Wu B., Engedal K., Selbæk G. Persistent use of psychotropic drugs in nursing home residents in Norway. *BMC Geriatrics.* 2017;17(52).
114. Kirkham J. SC, Velkers C., Maxwell, C., Sudeep G., Rochon P., Seitz D. Antipsychotic Use in Dementia. *Canadian journal of psychiatry Revue canadienne de psychiatrie.* 2017;62(3):170-81.
115. Foebel AD. LR, Onder G., Finne-Soveri H., Henrard JC., Lukas A., Denking MD. GG, Bernabei, R. Use of antipsychotic drugs among residents with dementia in European long-term care facilities: results from the SHELTER study. *Journal of the American Medical Directors Association.* 2014;15(12):911-7.
116. Hendriks SA, Smalbrugge M, Hertogh CM, van der Steen JT. Dying with dementia: symptoms, treatment, and quality of life in the last week of life. *Journal of pain and symptom management.* 2014;47(4):710-20.
117. Lavan AH. GP, Parsons C., O'Mahony D. STOPPFrail (Screening Tool of Older Persons Prescriptions in Frail adults with limited life expectancy): consensus validation. *Oxford Academic.* 2017;46(4):600-7.

118. Granås AG. RS, Ranhoff AH, Langørgen A., Spigset O., Bakken MS. Norsk oversettelse av foreskrivningsverktøyet STOPPFrail - Avmedisinering av skrøpelige eldre med begrenset forventet levetid.
119. Lavan AH. GP, Parsons C., O'Mahony D. STOPPFrail (Screening Tool of Older Persons' Prescriptions in Frail adults with a limited life expectancy) criteria: application to a representative population awaiting long-term nursing care. *Eur J Clin Pharmacol.* 2019;75(5):723-31.
120. Schøtt J. RG. Håndtering av seponeringsreaksjoner 2010 19.05.2019; (19.05):[Oversiktsartikkel p.]. Available from: https://relis.no/Publikasjoner/2010/Handtering_av_seponeringsreaksjoner/.
121. Norsk_Legemiddelhandbok. G27.10.1 Tabell 1: Forslag til nedtrapping for legemidler som bør trappes ned gradvis før seponering. [Elektronisk oppslagsverk]. www.legemiddelhandboka.no Unknown [Available from: https://www.legemiddelhandboka.no/G27.10.1/Avmedisinering_-_ID613757-020211].
122. Maclagan LC. MC, Gandhi S., Guan J., Bell CM., Hogan DB., et al. Frailty and Potentially Inappropriate Medication Use at Nursing Home Transition. *J Am Geriatr Soc.* 2017;65(10):2205-12.
123. Kutner JS. BP, Taylor DH. Jr. et al. Safety and Benefit of Discontinuing Statin Therapy in the Setting of Advanced, Life-Limiting Illness. *JAMA Intern Med.* 2015;175(5):691-700.
124. SPC_Fosamax_70_mg [Internet]. 2018 [cited 05.05.2019]. Available from: <https://www.felleskatalogen.no/medisin/fosamax-70-mg-msd-559391>.
125. RELIS. Osteoporosemidler. RELIS [Internet]. 2016 05.05.2019. Available from: <https://relis.no/content/4786/Osteoporosemidler>.
126. RELIS. Seponering av osteoporosebehandling i sykehjem 2014 05.05.2019. Available from: https://relis.no/sporsmal_og_svar/4-5073?source=relisdb.
127. Infeksjoner i sykehjem - generelle prinsipper [Internet]. Etat for alders- og sykehjemsmedisin. Avdeling for sykehjemsmedisin. Unknown [cited 05.05.19]. Available from: <http://sykehjemshandboka.no/infeksjoner/infeksjoner-i-sykehjem-generelle-prinsipper?highlight=WyJpbmZla3Nqb25lciIsImkiLCJzeWtlaGplbSIsImluZmVrc2pvbmVylGkiLCJpbmZla3Nqb25lciBpIH5a2VoamVtIiwiaSBzeWtlaGplbSjd>.
128. Akselsen PA. OS. Antibiotika i sykehjem - generelt 2015 [updated 02.09.2015]. Available from: <http://www.antibiotikaiallmennpraksis.no/index.php?action=showtopic&topic=ZweAM9NW>
129. Legemiddelverk) SS. Kinoloner skal kun brukes ved alvorlige infeksjoner [Nyhetsbrev]. legemiddelverket.no: SLV; 2019 [updated 10.04.2019]. Available from: <https://legemiddelverket.no/nyheter/kinoloner-risiko-for-invalidiserende-og-langvarige-bivirkninger>.

130. legemiddelhåndbok N. G24 Legemiddelgjennomgang (LMG) Tabell 2 STOPP-2 2017 [Available from: <http://legemiddelhandboka.no/Generelle/315753>.
131. Rognstad S. SJ, Spigset O., Wyller TB., Brekke M., Fetveit A. The_Norwegian_General_Practice_Criteria (NorGeP) unknown [Available from: <https://beta.legeforeningen.no/foreningsledd/fagmed/norsk-forening-for-geriatri/fag/tester-og-registrerings skjemaer/>.
132. Nyborg G. SJ, Klovning A., Brekke M. NorGeP-NH. Scandinavian journal of primary health care. 2015;33:134-41.

OVERSIKT TABELLER OG FIGURER

Tabeller

<i>Tabell 1.1 Utvikling av dødsårsaker 2012-2017.....</i>	<i>13</i>
<i>Tabell 1.2 Kriterier for å sette demensdiagnose.....</i>	<i>16</i>
<i>Tabell 1.3 Aldersrelaterte endringer på organsystemnivå.....</i>	<i>22</i>
<i>Tabell 1.4 Aldersrelaterte endringer med effekt på farmakodynamikk.....</i>	<i>27</i>
<i>Tabell 1.5 Aldersrelaterte endringer med effekt på farmakokinetikk.....</i>	<i>28</i>
<i>Tabell 1.6 De 4 vanligste palliative legemidlene i Norge.....</i>	<i>37</i>
<i>Tabell 3.1 Oversikt over variabler i datasettet.....</i>	<i>44</i>
<i>Tabell 4.1 Kognitiv funksjon fordelt på kjønn.....</i>	<i>48</i>
<i>Tabell 4.2 Fordeling av kognitiv funksjon på type sykehjemsplass,.....</i>	<i>49</i>
<i>Tabell 4.3 Frekvenstabell over antall dager mellom de to registreringstidspunktene.....</i>	<i>49</i>
<i>Tabell 4.4 Fordeling av gitte legemiddeldoser på ATC 1.nivå, for begge registreringstidspunktene, fordelt på fast- og behovsmedisin.....</i>	<i>51</i>
<i>Tabell 4.5 De 15 hyppigst gitte dosene av fastmedisin ved første registreringstidspunkt inndelt etter ATC-kode (3.nivå), samt de hyppigst gitte legemidlene innenfor hver legemiddelgruppe.....</i>	<i>53</i>
<i>Tabell 4.6 De 15 hyppigst gitte dosene av fastmedisin ved siste registreringstidspunkt inndelt etter ATC-kode (3.nivå), samt de hyppigst gitte legemidlene innenfor hver legemiddelgruppe.....</i>	<i>56</i>
<i>Tabell 4.7 De 12 hyppigst gitte dosene av behovsmedisin ved første registreringstidspunkt inndelt etter ATC-kode (3.nivå) samt de hyppigst gitte legemidlene innenfor hver legemiddelgruppe.....</i>	<i>58</i>
<i>Tabell 4.8 De 12 hyppigst gitte dosene av behovsmedisin ved siste registreringstidspunkt inndelt etter ATC-kode (3.nivå), samt de hyppigst gitte legemidlene innenfor hver legemiddelgruppe.....</i>	<i>62</i>
<i>Tabell 4.10 Palliative legemidler gitt ved første registreringstidspunkt fordelt på de 4 ulike palliative legemidlene og kjønn.....</i>	<i>64</i>

<i>Tabell 4.11 Palliative legemidler gitt ved siste registreringstidspunkt fordelt på de 4 ulike palliative legemidlene og kjønn.....</i>	<i>65</i>
<i>Tabell 4.12 Komplette oversikt over gitte doser av palliative legemidler fordelt på kognitiv funksjon, registreringstidspunkt og kjønn.....</i>	<i>68</i>
<i>Tabell 4.13 Antall potensielt uhensiktsmessige legemiddeldoser (n = 88) oppgitt som antall doser innenfor hvert STOPPFrail-kriterie.....</i>	<i>71</i>

Figurer

<i>Figur 1.1 "Some day, we will all die, Snoopy!".....</i>	<i>32</i>
<i>Figur 1.2 Typical illness trajectories for people with progressive chronic illness.....</i>	<i>34</i>

APPENDIX A: Demensdiagnoser

Oversikt og forklaring over de ulike demensdiagnosene basert på ICD-10			
ICD-kode	Diagnose	Forklaring	Diagnostiske underkoder
F00	Demens ved Alzheimers sykdom	Alzheimers sykdom er en primær degenerativ hjernesykdom av ukjentetiologi med karakteristiske nevropatologiske og nevrokjemiske kjennetegn. Lidelsen begynner vanligvis snikende og utvikler seg sakte, men jevnt over flere år.	F00.0: Demens ved Alzheimers sykdom med tidlig debut F00.1: Demens ved Alzheimers sykdom med sen debut F00.2: Demens ved Alzheimers sykdom, atypisk eller blandet type F00.9: Uspesifisert demens ved Alzheimers sykdom
F01	Vaskulær demens	Vaskulær demens er en følge av hjerneinfarkt som skyldes karsykdom, herunder hypertensiv karsykdom i hjernen. Infarktene er vanligvis små, men har kumulativ virkning. Tilstanden debuterer vanligvis sent i livet.	F01.0: Vaskulær demens med akutt debut F01.1: Multiinfarktdemens F01.2: Subkortikal vaskulær demens F01.3: Blandet kortikal og subkortikal vaskulær demens F01.8: Annen spesifisert vaskulær demens F01.9: Uspesifisert vaskulær demens
F02	Demens ved andre sykdommer klassifisert annet sted	Tilfeller av demens som skyldes, eller som antas å skyldes, andre årsaker enn Alzheimers sykdom eller karsykdom i hjernen. Demensen kan debutere når som helst i livet, men sjelden i høy alder.	F02.0: Demens ved Picks sykdom F02.1: Demens ved Creutzfeldt-Jakobs sykdom F02.2: Demens ved Huntingtons sykdom F02.3: Demens ved Parkinsons sykdom F02.4: Demens ved aids (hiv-infeksjon) F02.8: Demens ved andre spesifiserte sykdommer klassifisert annet sted
F03	Annen og uspesifisert demens		

Tabellforklaring: oversikt over de fire hovedgruppene av demens med ICD-10 koder. Innholdet er hentet fra Helsedirektoratet sin database for ICD-koder (27)

APPENDIX B: Forskrivningsverktøy

Oversikt og beskrivelse av enkelte forskrivningsverktøy beregnet til bruk på eldre pasienter (>65 år)		
Forskrivningsverktøy:	Beregnet for/inneholder:	Utarbeidet av:
STOPP-2 (del av START-STOPP- 2) (130)	Eldre >65 år, i alle kliniske settinger. Egner seg svært godt i bruk ved LMG ¹ . Gir konkrete eksempler på legemidler som bør unngås og gir kortfattet forklaring av hvorfor legemidler bør unngås innenfor ulike behandlingsområder	Utarbeidet og validert for norske forhold av Norsk Geriatrisk forening
NORGEF (basert på Beers kriterier) (131)	Eldre >70 år, under behandling i allmennpraksis 36 kriterier over farmakologisk uhensiktsmessige legemidler som bør unngås til denne pasientgruppen.	Utarbeidet og validert av 46 spesialister i Klinisk farmakologi, Geriatri og allmenntmedisin.
NORGEF-NH (basert på NORGEF) (132)	Eldre ≥70 år, under behandling i sykehjem 34 kriterier med kort forklaring fordelt på; legemidler som man bør unngå å stå på fast (n = 11), legemidler man bør unngå å kombinere (n = 15) og legemidler hvor nedtrapping og seponering bør vurderes (n = 8)	Utarbeidet og validert av 46 spesialister i Klinisk farmakologi, Geriatri og allmenntmedisin.
STOPPFrail (117)	Skrøpelige eldre ≥65 år med begrenset forventet levetid. 27 kriterier relatert til potensielt uhensiktsmessige legemidler. Gir noen generelle anbefalinger (n = 2) samt anbefalinger innenfor ulike organsystem (n = 25).	Utarbeidet av ekspertpanel i Irland, oversatt og validert til norske forhold (118)

Tabellforklaring: LMG¹ = legemiddelgjennomgang

APPENDIX C: Legemiddelbruk, ATC 3.nivå

Oversikt over alle gitte doser på terapeutisk undergruppe-nivå (ATC 3.nivå) for begge registreringstidspunkt med differanse						
Registrerings- tidspunkt (ant. pasienter)	Fastmedisin			Behovsmedisin		
	Første (n = 61)	Siste (n = 49)	Differanse ant. doser	Første (n = 32)	Siste (n = 83)	Differanse ant. doser
ATC (3. nivå)	Ant. doser	Ant. doser	(siste – første)	Ant. doser	Ant. doser	(siste – første)
A01B	1	1	0	-	-	-
A02A	2	0	-2	-	-	-
A02B	10	7	-3	1	0	-1
A03A	0	2	2	3	12	9
A03F	2	2	0	5	4	-1
A04A	1	2	1	0	2	2
A06A	18	5	-13	-	-	-
A07A	1	0	-1	-	-	-
A07D	0	1	1	-	-	-
A10A	4	0	-4	-	-	-
A10B	3	2	-1	-	-	-
A11C	3	0	-3	-	-	-
A11E	3	2	-1	-	-	-
A11G	0	1	1	-	-	-
A12A	5	0	-5	-	-	-
A12B	2	1	-1	-	-	-
Totalt A	55	26	-29	9	18	9
B01A	23	5	-18	-	-	-
B03A	6	2	-4	-	-	-
B03B	4	0	-4	-	-	-
B03X	1	0	-1	-	-	-
B05B	1	2	1	-	-	-
B05X	1	1	0	-	-	-
Totalt B	36	10	-26	-	-	-
C01D	3	3	0	0	2	2
C02A	1	0	-1	-	-	-

Oversikt over alle gitte doser på terapeutisk undergruppe-nivå (ATC 3.nivå)
for begge registreringstidspunkt med differanse

Registrerings- tidspunkt (ant. pasienter)	Fastmedisin			Behovsmedisin		
	Første (n = 61)	Siste (n = 49)	Differanse ant. doser (siste – første)	Første (n = 32)	Siste (n = 83)	Differanse ant. doser (siste – første)
	ATC (3. nivå)	Ant. doser		Ant. doser	Ant. doser	
C03C	11	9	-2	1	2	1
C03D	2	2	0	-	-	-
C05A	1	0	-1	-	-	-
C07A	9	7	-2	-	-	-
C08C	4	2	-2	-	-	-
C08D	1	1	0	-	-	-
C09A	5	1	-4	-	-	-
C09B	2	2	0	-	-	-
C09C	3	2	-1	-	-	-
C09D	2	0	-2	-	-	-
C10A	3	0	-3	-	-	-
Totalt C	47	29	-18	1	4	3
D01A	1	0	-1	-	-	-
Totalt D	1	0	-1	-	-	-
G01A	0	1	1	-	-	-
G03C	1	1	0	-	-	-
G04C	3	2	-1	-	-	-
Totalt G	4	4	0	-	-	-
H02A	8	5	-3	1	0	-1
H03A	5	1	-4	-	-	-
Totalt H	13	6	-7	1	0	-1
J01A	1	0	-1	-	-	-
J01C	1	4	3	1	0	-1
J01D	0	1	1	-	-	-
J01F	1	1	0	-	-	-
J01M	2	1	-1	-	-	-
J01X	4	0	-4	-	-	-
J02A	1	0	-1	-	-	-
Totalt J	10	7	-3	1	0	-1

Oversikt over alle gitte doser på terapeutisk undergruppe-nivå (ATC 3.nivå) for begge registreringstidspunkt med differanse						
Registrerings- tidspunkt (ant. pasienter)	Fastmedisin			Behovsmedisin		
	Første (n = 61)	Siste (n = 49)	Differanse ant. doser	Første (n = 32)	Siste (n = 83)	Differanse ant. doser
ATC (3. nivå)	Ant. doser	Ant. doser	(siste – første)	Ant. doser	Ant. doser	(siste – første)
L02A	2	0	-2	-	-	-
L02B	0	2	2	-	-	-
Totalt L	2	2	0	-	-	-
M02A	1	0	-1	0	1	1
M04A	2	1	-1	-	-	-
M05B	3	0	-3	-	-	-
Totalt M	6	1	-5	0	1	1
N01A	3	2	-1	0	0	0
N02A	35	22	-13	22	66	44
N02B	38	23	-15	9	23	14
N03A	1	0	-1	-	-	-
N05A	9	9	0	2	2	0
N05B	18	4	-14	6	16	10
N05C	13	11	-2	7	17	10
N06A	23	7	-16	-	-	-
N06D	7	2	-5	-	-	-
N07A	0	0	0	0	2	2
Totalt N	147	80	-67	46	126	80
R03A	1	5	4	-	-	-
R03B	1	4	3	-	-	-
R03C	2	0	-2	1	0	-1
R05C	2	3	1	0	2	2
R06A	2	0	-2	-	-	-
Totalt R	8	12	4	1	2	1
S01E	1	0	-1	-	-	-
S01G	1	0	-1	-	-	-
S01X	2	1	-1	-	-	-
Totalt S	4	1	-3	-	-	-

Oversikt over alle gitte doser på terapeutisk undergruppe-nivå (ATC 3.nivå)
for begge registreringstidspunkt med differanse

Registrerings- tidspunkt (ant. pasienter)	Fastmedisin			Behovsmedisin		
	Første (n = 61)	Siste (n = 49)	Differanse ant. doser	Første (n = 32)	Siste (n = 83)	Differanse ant. doser
ATC (3. nivå)	Ant. doser	Ant. doser	(siste – første)	Ant. doser	Ant. doser	(siste – første)
Totalt:	333	178	-155	59	151	92
Gj.snitt:	5,5	3,6	-	1,8	1,8	-