

Bachelorgradsoppgave

I hvilken grad er statiner hensiktsmessige legemidler for eldre mennesker?

To what extent are statins of benefit for the elderly people?

Hvilke statiner er best egnet for denne aldersgruppen?

What types of statins are better suitable for the older population?

Hanne Margrethe Grude

[R-BACH]

Bachelorgradsoppgave i Farmasi

[HiNT]

Høgskolen i Nord-Trøndelag - [2015]



HINT

Innhold

1. INNLEDNING	1
1.1. Bakgrunn for valgt tema	1
1.2. Presentasjon av problemstillingen	2
1.3. Avgrensning til problemstillingen.....	3
2. METODE	4
2.1. Litteraturstudie.....	4
2.1.1. Innhenting av data.....	4
2.2. Kildekritikk.....	7
3. TEORI	10
3.1. Kolesterol	10
3.2. Indikasjoner	11
3.3. Cytokrom P450	12
3.4. HMG CoA- reductasehemmere.....	13
3.4.1. De ulike statinene.....	14
3.5. Eldre- farmakokinetikk og farmakodynamikk	14
3.6. Statinbehandling av eldre.....	16
3.7. Bivirkninger av statiner	20
3.8. Studier.....	21
3.8.1. Scandinavian Simvastatin Survival Study (4S).....	21

3.8.2. Heart Protection Study (HPS).....	22
3.8.3. Study Assessing Goals in the Elderly (SAGE).....	22
3.8.4. PROspective Study of Pravastatin in the Elderly at Risk (PROSPER)	23
4. DISKUSJON/ DRØFTING	24
4.1.1. Metodekritikk.....	24
4.2. Resultater fra studier	25
4.3. Retningslinjer	28
4.4. Kolesterolnivåer og mortalitet.....	29
4.5. Om statiner og eldre	31
4.6. Økonomi	32
4.7. Type statin	32
5. AVSLUTNING/ KONKLUSJON	33
Litteratur.....	35
Vedlegg.....	40

ANTALL ORD:10951

1. INNLEDNING

Levealderen i Norge øker stadig i følge folkehelseinstituttet.(1) Økt levealder kan føre til sykdom, noe som resulterer i et økende behov for medikamentell behandling.(2) Eldre mennesker vil ofte være den kundegruppen en møter mest i apoteket. Det er derfor viktig at en kjenner til og forstår utviklingen i bruken av legemidler til denne pasientgruppen. Klinisk farmasi er et begrep som beskriver farmasøytens rolle i et tverrfaglig samarbeid for å øke kvaliteten på pasientbehandlingen. Inn under klinisk farmasi kommer blant annet legemiddelsamtalen og legemiddelgjennomgang. Dette er begge eksempler på ”nye” helsetjenester som er under oppstart i apotek og som skal være med på å optimalisere pasienters legemiddelbehandling.(3) For farmasøyter er det derfor viktig å ha kunnskap om de vanligst benyttede legemidlene hos eldre, både når det gjelder bruk, effekt og bivirkninger.

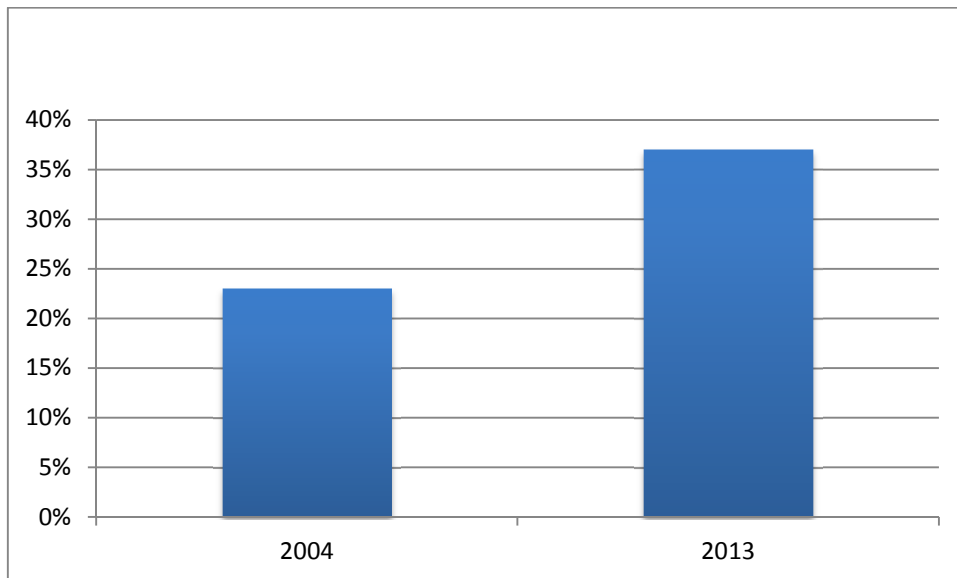
1.1. Bakgrunn for valgt tema

Polyfarmasi er et begrep som kan forklares med unødvendig bruk av legemidler. Dette vi si bruk av et legemiddel for å behandle bivirkninger fra et annet legemiddel, eller bruk av et legemiddel når indikasjonen ikke lengre er tilstede. Polyfarmasi blir også brukt for å beskrive bruken av mange ulike medikamenter på samme tid (5 eller flere), men det trenger ikke nødvendigvis å være forbundet med noe negativt, ettersom mange av legemidlene er nøye tilpasset pasientene.(2)

Gjennom å arbeide i resepturen har jeg registrert at flere eldre bruker mange ulike legemidler til samme tid, og jeg har reflektert på om alle legemidlene som benyttes er like hensiktsmessige. Observasjoner, ekspedering av resepter og samtaler med kunder i apoteket har gitt meg innblikk i de vanligste legemidlene som blir utlevert. Et søk i reseptregisteret bekrefter de observasjonene som jeg har gjort, og viser at kolesterolsenkende legemidler er en av de mest forskrevne legemidlene som brukes hos eldre.(4)

Kolesterolsenkende legemidler benyttes ofte som forebyggende behandling, og mange ”friske” personer blir derfor medisinerert med denne type legemidler. Det finnes flere legemidler innen gruppen kolesterolsenkende/ serum- lipidsenkende medikamenter: Statiner, resiner, fibrater og fettsyreestere med triglyseridsenkende effekt.(5) Klassen statiner er den helt klart dominerende delen av denne type behandling. Den totale andelen personer over 65

år som bruker de kolesterolsenkende legemidlene simvastatin, atorvastatin, pravastatin og rosuvastatin har økt fra 23 % i 2004 til 37 % i 2013 som en ser av figur 1.(6)



Figur 1: Andel brukere statiner i 2004 og i 2013 over 65 år.(6)

Med økende medikamentell bruk kan det forekomme økning i uhensiktsmessig polyfarmasi. Etersom statiner en medikamentgruppe som det utleveres svært mye av og en i tillegg ser en økende forskrivning av, ønsker jeg å se nærmere på effekten av den medikamentelle behandling med de ulike typene.

1.2.Presentasjon av problemstillingen

Statiner er som nevnt legemidler som brukes forebyggende, men hvor lenge er det egentlig nødvendig å stå på denne typen legemidler? Jeg ønsker å undersøke hvordan den eldre legemiddelbrukeren påvirkes av statinbehandling, og om dette er et legemiddel som kan vurderes seponert i en situasjon der en får multimedikamentell behandling? Gjennom denne oppgaven ønsker jeg å undersøke fordeler og ulemper med bruk av legemiddelgruppen statiner, og se på hvor hensiktsmessige disse er i sammenheng med økende alder.

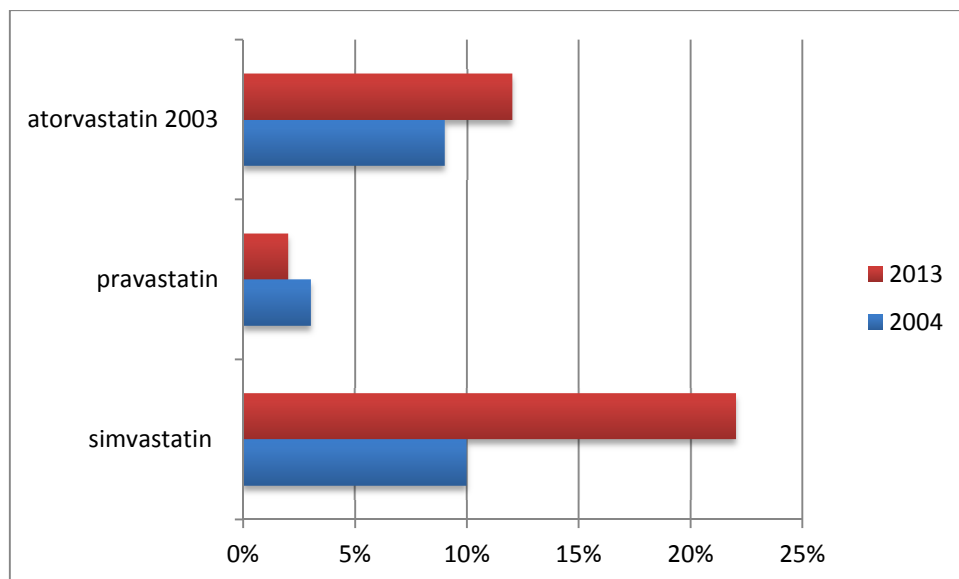
Problemstillingen for denne oppgaven er derfor:

I hvilken grad er statiner hensiktsmessige legemidler for eldre mennesker?

1.3. Avgrensning til problemstillingen

Jeg har valgt å fokusere på aldersgruppen ”eldre”. I følge Kirkevold M., m.fl. blir *eldre* personer omtalt som personer over 67 år, og *gamle* omtales som personer fra 80 år og oppover. For et søk i Pubmed, avgrenses søk med Mesh- termen ”aged” som personer fra 65 til 79 år. For personer fra 80 år og oppover brukes mesh- termen ”aged, 80 and over”.(7, 8) Med bakgrunn i den økende medisinbruken hos eldre mennesker, har jeg valgt å avgrense oppgaven til å omhandle personer over 65 år.

Det er 6 markedsførte statiner i Norge. Lovastatin, pravastatin, simvastatin, fluvastatin, atorvastatin og rosuvastatin.(5) I følge reseptregisteret er simvastatin, atorvastatin og pravastatin de mest brukte statinene blant eldre i Norge, og det vises en økning i forskrivningen av både atorvastatin og simvastatin til eldre personer de siste ti årene i følge figur 2.(9)



Figur 2: Andel utlevert simvastatin, pravastatin og atorvastatin til personer over 65 år i årene 2004 og 2013.(9)

Pravastatin ble markedsført i 1993, og det er flere studier i relasjon til dette legemiddelet. Simvastatin og atorvastatin regnes som de mest kostnadseffektive statinene i følge statens legemiddelverk. Rosuvastatin er en del dyrere og har kun vært markedsført i Norge siden september 2009, men det har vært en svak økning i forskrivningen av dette statinet de siste årene. Sammenlignet med de andre statintypene har rosuvastatin også litt andre kjemiske

egenskaper. Med bakgrunn i denne informasjonen, har jeg valgt å fokusere på simvastatin, atorvastatin, pravastatin og rosuvastatin i denne oppgaven.(10)

Ettersom det finnes flere ulike statiner på det norske markedet, har jeg tatt med følgende underpunkt til problemstillingen:

Hvilke statiner er best egnet for denne aldersgruppen?

2. METODE

2.1.Litteraturstudie

Denne oppgaven er en litteraturstudie, en oppgave som baserer seg på allerede publiserte skrifter, der målet er å tolke ulike tekster for å besvare oppgavens problemstilling.(11)

Pubmed, Helsebiblioteket og faglitteratur har vært med på å danne selve grunnlaget for den innhentede litteraturen. Ettersom problemstillingen fokuserer på hvor hensiktsmessig statinbruken er for eldre mennesker, har det vært naturlig å samle inn data om ulike studier som er gjort med tanke på effekten av legemidlene. I tillegg er det lagt vekt på de bivirkningene som kan komme av statinbruk, og disse punktene har derfor blitt vurdert opp mot hverandre i denne oppgaven.

2.1.1. Innhenting av data

Prosessen startet med enkle søk både innenriks og utenriks i google for å kartlegge hva som eksisterte av nyheter, meninger og informasjon om temaet, men også for å skape en forforståelse for temaet. Søket startet på norsk i søkemotoren google, med søkeordene ”statiner” og ”eldre”. Av ca. 8000 treff, var de første treffene fra publikasjoner i Tidsskrift for Den norske legeforening. Jeg gikk direkte på kildene i de første artiklene og fant ut at det var flere studier som har vært gjennomført innenfor temaet statinbruk. Dette gjaldt først og fremst PROSPER- studien, en studie som baserer seg på eldre mennesker og bruken av pravastatin, men også 4S- studien som er en større studie som tar for seg statinbruk i flere aldersgrupper.(12, 13) Jeg fikk også treff på artikler som har vært publisert i norske tidsskrifter, der det i det ene tilfellet var kommet flere advarsler mot bruk av

kolesterolsenkende medikamentell behandling hos eldre.(14) Etter å ha dannet meg en oversikt over temaet innenriks, fortsatte jeg søket i google med engelske søkeord, for å finne den tilsvarende informasjonen internasjonalt. Gjennom søkeordene ”elderly statin side effects” fikk jeg ca. 370 000 treff. Dette var et stort treff, noe som viste at det eksisterte mye informasjon om temaet også internasjonalt. Jeg la spesielt merke til en av de første treffene i google, en artikkel publisert på hjemmesiden til NPS Medicinewise, en uavhengig organisasjon, som retter seg mot legemiddelbrukere i Australia og Asia- stillehavsregionen. Denne artikkelen *Benefits and risks of statin use in older people*, tar for seg flere av de temaene som denne oppgaven baserer seg på, og bruker flere referanser som er publisert i blant annet Pubmed, og som har relevans til temaet.(15)

Oppgaven er først og fremst basert på systematiske søk i vitenskapelige artikler, for å belyse effekten av kolesterolmedisiner samt å se på bivirkninger som er tilknyttet bruken. Her har det blitt utført søk i Pubmed, en søkemotor som henter inn informasjon fra den bibliografiske databasen Medline. Medline er en av de viktigste databasene innen medisin.(16) Aktuelle søkeord som har blitt brukt i databasen i forbindelse med oppgaven er: *aged, aged 80 and over, statins, side effects, elderly, lipid lowering treatment, benefits, cholesterol, rhabdomyolysis*.

Jeg valgte også å søke på dagensmedisin.no med de samme søkeordene som ble brukt i google. Dagens medisin er i følge nettstedet Norges største uavhengige nyhetsavis som er rettet mot helsepersonell. Denne nettsiden publiserer nyheter om legemidler og om helsearbeid, og de har ofte oversiktsartikler om studier.(17) Gjennom å utføre søk på denne siden ønsket jeg å finne informasjon om medisinske nyheter og studier innenfor kolesterolsenkende legemidler, og gjerne informasjon som rettet seg mot helsepersonell.

Når det gjelder kardiovaskulær risiko og det økonomiske aspektet, har jeg valgt å forholde meg til forhold i Norge/ Norden da det var lettere å forholde seg til. Det er for eksempel forskjell på hvilke statiner som er foretrukne eller anbefalt i ulike land og det kan være forskjeller i valuta og priser på legemidlene i ulike land. En slik informasjon vil være mindre hensiktsmessig for denne oppgaven.

Reseptregisteret fører statistikk over reseptpliktige legemidler som er utlevert fra 2004 til og med 2013. Her kan en utføre blant annet geografiske søk på legemiddelbruk, kjønnsfordeling,

omsetning i kroner eller døgndoser og alder. En kan også finne informasjon om forskriver og pasient, men registeret er pseudonymisert. Registeret er basert på legemidler utlevert til privatpersoner over disk i apotek. Det inneholder også info om legemidler til institusjoner, men ikke på individnivå. Reseptregisteret kan gi et utgangspunkt i hvilke typer kolesterolsenkende midler som er mest forskrevet, samt knytte det opp mot de ulike aldersgruppene slik at en kan få informasjon om trender innen forskrivning.(18)

Fra reseptregisteret hentet jeg ut informasjon om de legemidlene som oppgaven fokuserer på. Det ble søkt på forhold blant begge kjønn i hele landet, og det ble hentet informasjon om antall brukere i alderen 65 år og oppover. Som måltall ble det søkt på antall brukere sammen med befolkningsgrunnlag for å finne andelen legemiddelbrukere. Ettersom folketallet i landet øker, er det naturlig at en får en økning i mengde legemidler som utleveres. Ved å sette antall brukere opp mot befolkningsgrunnlaget fikk jeg andelen av personer som fikk utlevert statiner, noe som gav et mer riktig bilde på utviklingen over tid. Her valgte jeg årstallene 2004 og 2013 for å se utviklingen gjennom de siste 10 årene. For Rosuvastatin ble det kun innhentet data fra 2009 ettersom det ikke hadde markedsføringstillatelse tidligere.(19)

Intervju og bruk av spørreskjema er kvalitative metoder som kan gi resultater om personers holdninger og meninger. En kvantitativ metode vil i større grad gi målbare og representative resultater, noe som kan innhentes gjennom forskning og vitenskapelige funn.(11) For denne oppgaven var det mindre hensiktsmessig å benytte spørreskjema og intervju da disse metodene først og fremst på grunn av tidsaspektet ville gitt informasjon blant en relativ liten målgruppe. For å kunne svare på problemstillingen var det nødvendig med informasjon fra en større populasjon der en inkluderte internasjonale resultater. Studiene som er inkludert i oppgaven inneholder først og fremst forskningsresultater som gir et kvantitativt resultat, men de inneholder også kvalitative resultater. En del kvalitativ informasjon er allerede publisert i tidligere artikler eller i annen litteratur, og jeg har dermed kunnet benyttet denne informasjonen i oppgaven. Eksempler på dette er i follow-up studiene der det i noen tilfeller benyttes spørreskjema eller intervju som kan gi informasjon om ulike resultater.

Gjennom å bruke søkemotorer som for eksempel google, har jeg funnet treff på temaet i form av avisoppslag. Dette har først og fremst vært med på å danne en forforståelse for temaet, og det har gitt meg inntrykk av folks meninger og holdninger, noe som har kunnet bidra til ulike vinklinger til temaet.

Farmakologisk kunnskap vil kunne være medvirkende på å gi helhet til oppgaven. Her var det viktig med kunnskap om eldre personers fysiologi i forhold til farmakodynamikk og farmakokinetikk. Fagbøkene fra kursene legemiddelkjemi og farmakologi er oppslagsverk som jeg er kjent med gjennom studietiden og som jeg anser som pålitelig litteratur. Gjennom helsebiblioteket kan en også finne informasjon i form av veiledere og retningslinjer som omhandler geriatri, noe som kan gi informasjon om behandlingsanbefalinger i Norge.(20)

PROspective Study of Pravastatin in the Elderly at Risk(PROSPER), Study Assessing Goals in the Elderly(SAGE) og Heart Protection Study(HPS) er alle studier som inkluderte eldre legemiddelbrukere og effekten den medikamentelle behandlingen har på dem. PROSPER inkluderte personer mellom 70 og 82 år, SAGE inkluderte personer mellom 65 og 85 år mens HPS inkluderte personer fra 40 år og oppover. I tillegg til disse studiene har jeg tatt med Scandinavian Simvastatin Survival Study(4S) studien som var en av de første, store studiene som fokuserte på effekten av statinbehandling. Denne studien hadde med personer mellom 35 og 70 år, og over 50% av deltakerne var over 60 år. Selv om det ikke er lagt vekt på den eldre legemiddelbrukeren i denne studien, fikk den allikevel frem det generelle grunnlaget for medikamentell behandling og sikkerhet ved bruk av statiner.(13, 14, 21, 22)

2.2.Kildekritikk

Ved utvelgelsen av kilder til denne oppgaven har det hovedsakelig blitt lagt vekt på kilder etter følgende kriterier:

- Alder på studie/ publisering
- Hvem er forfatter/ forfattere av artiklene?
- Hvor har artikkelen blitt publisert?
- Hvilken type artikkel/utgivelse er dette?

Under utvelgelsen har det vært utfordrende å finne studier med de samme parametrene, noe som har vært nødvendig for å kunne sammenligne studiene i forhold til problemstillingen i denne oppgaven. Oppgaven har avgrensning på den eldre legemiddelbrukeren, altså personer over 65 år. Dette i seg selv har vist seg å være vanskelig å hente ut informasjon om, ettersom mange studier ekskluderer de eldste personene. Det har derfor vært nødvendig å bruke informasjon fra studier som også omhandler personer med lavere alder, som for eksempel 4S

og HPS. Her har det vært mulig å hente ut noen data fra aldersgruppen over 60 år og over 65 år.(13, 22)

Tidsperspektivet for når studier, artikler og annen litteratur er publisert, kan være av betydning for å vurdere kilder som aktuelle. I en del tema vil det stadig komme nyere forskning, og en del studier vil derfor ikke være relevante for dagens forhold. Eldre kilder kan allikevel være viktige innen en rekke tema, og de kan vise utviklingen innenfor emnet. Dette gjelder ikke i like stor grad faglitteratur. Faglitteratur blir stadig oppdatert, og her er det ønskelig å forholde seg til de nyeste utgivelsene for å få med seg eventuelle endringer.(11) For å finne trender i forskrivning, er det viktig at en har informasjon både av nyere og eldre årgang som kan være med på å danne sammenligningsgrunnlag. Studiene som denne oppgaven fokuserer på er hentet fra tidlig på 90- tallet og frem til nå. Her er det effekten av legemidlene en er ute etter og jeg har derfor ansett det som greit å bruke eldre studier. Bivirkninger vil også være et moment som er uavhengig av årstall. Økonomiske forhold kan derimot endre seg med tanke på patenttid og at det kommer generiske preparater på markedet.

For å kunne forsvare bruken ulike kilder, er det derfor viktig å undersøke om kildene er ekte. Reelle kilder er med på å gi en tekst troverdighet. Forfattere kan vinkle teksten og dermed påvirke leseren med sine meninger. Dette kan også påvirkes av at forfatteren har interesser innenfor teksten som publiseres og det kan derfor bety at deler av eller hele teksten kan være misvisende.(11) Både PROSPER, SAGE og 4S er sponset av legemiddelfirmaene Bristol-Myers Squibb, Pfizer og Merck Research Laboratories, noe som kan påvirke de resultatene de presenterer i studiene. Alle disse studiene er fagfellevurdert i nivå 1 eller 2 i følge det norske registeret for godkjente vitenskapelige publiseringskanaler.(12, 13, 21)

Mange av de kildene som er benyttet for denne oppgaven er hentet fra artikler som er funnet på internett. Det finnes utallige søkemotorer og databaser med ulike tekster, så selv om noe er publisert, betyr det ikke at de som er forfattere av teksten er eksperter innenfor temaet. I den store jungelen av informasjon er det viktig at en kan bruke metoder for å sile ut den informasjonen en akkurat er ute etter.

Det er hovedsakelig benyttet kilder til denne oppgaven fra europeiske undersøkelser og artikler. Selv om det er en relativ lik farmakologisk virkning i de ulike landene, har jeg i større

grad unngått artikler som omhandler effekt og bivirkninger hos pasienter i en del asiatiske land, da de kan ha økt risiko for bivirkninger i forhold til noen statiner.(23)

Det er i denne oppgaven lagt vekt på å benytte primærkilder, altså originalartikler for studier. Disse er først og fremst troverdige fordi de gir den mest nøyaktige informasjonen om studien. Sekundærkilder gir mer rom for tolkninger av originalartikkelen, og dermed kan forfatterens holdninger prege innholdet i artikkelen.(11) I denne studien har jeg allikevel valgt å ta med kilder i form av ”follow-up”- studier. Dette er studier som bygger videre på originalstudier, som kan gi resultater i form av langtidsbruk av de aktuelle legemidlene. Dette kan være hensiktsmessig i en oppgave som baserer seg på forebyggende medikamentell behandling, nettopp fordi at langtidsbruken kan gi et bedre bilde på fordeler og ulemper med bruken. Sekundærkildene kan også være nyttige ved at de støtter opp om primærkilden, og de kan dermed forsterke troverdigheten til primærkilden. Review- artikler er oversiktsartikler eller forskningsartikler som analyserer og lager en sammenfatning av en problemstilling. Slike artikler kan gi en oppsummering innenfor temaet og kan gjøre det lettere å sammenfatte ulike temaer. Når en bruker flere ulike kilder som støtter opp om de samme teoriene, vil det kunne bidra til større troverdighet for en tekst.(24)

Ved å bruke reseptregisteret som kilde for å se trender i legemiddelbruk, vil dette registeret gi informasjon om enkeltpersoner som har hentet ut ett legemiddel minst en gang i løpet av året. Det gir dermed ingen informasjon om legemiddelet faktisk er brukt og hvordan det brukes. En får heller ingen informasjon om medikamenter som er utlevert i sykehjem eller andre institusjoner knyttet opp mot individene. På denne måten skaper det en del begrensninger i forhold til hvilken informasjon som det er mulig å hente ut.(18)

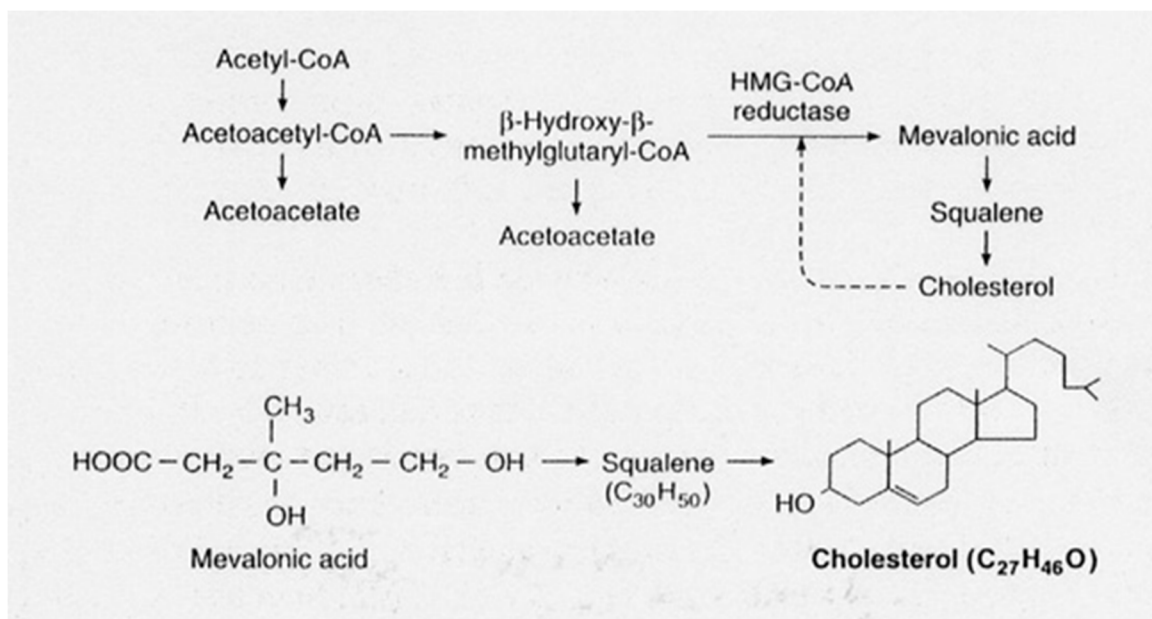
De fleste kildene er hentet fra engelskskriftlige artikler. Det kan derfor være en risiko for at jeg i denne oppgaven kan ha feiltolket studiene ettersom at de er publisert på et tyngre, engelsk vitenskapelig språk.

3. TEORI

3.1.Kolesterol

Kolesterol er et steroid som blant annet finnes i cellemembranen. Det er viktig for syntesen av de fleste hormoner i kroppen, og det er forstadiet til vitaminer og gallesyre. Steroider er generelt sett lite vannløselig, og funksjonen til kolesterol i cellemembranen er å styrke membranen ved at det holder fosfolipidene sammen ved hjelp av svake bindinger. Kolesterol kan tilføres kroppen gjennom kostholdet via produkter som kjøtt, egg, smør, innmat og melkeprodukter, men det meste av kolesterolet danner kroppen selv.(25)

Kolesterol syntesen starter i levercellene der en tar utgangspunkt i at tre molekyler Acetyl-Coenzym A(CoA) danner 3-hydroksy-3-metylglutaryl (HMG CoA). Deretter omdannes dette til mevalonsyre ved hjelp av det hastighetsbestemmende enzymet HMG CoA- reductase, som vist i øverste del av figur 3. Mevalonsyren omdannes så til isopentenyl pyrofosfat gjennom flere energikrevende prosesser. Deretter kobles seks isopentenyl pyrofosfatmolekyler seg sammen og danner squalen. Squalen aktiveres og metylgrupper fjernes til vi har lanosterol. Tre metylgrupper fjernes fra lanosterol, dobbeltbindingen i sidekjeden reduseres og en omrokering av dobbeltbindingen i ringstrukturen, en prosess som foregår i om lag 20 steg, gir tilslutt kolesterol.(26)



Figur 3: Kolesterol syntesen(27)

På grunn av kolesterolets dårlige løselighet i vann, er det avhengig av å bli mer hydrofilt for å kunne transporteres rundt i kroppen. Lipoproteiner fungerer som transportsystemer, og de består av fettstoffer og proteiner. Lipoproteiner hjelper de ulike lipidene i å nå frem til sine target, for eksempel reseptorer. Det finnes flere typer lipoproteiner og disse "klassifiseres" etter densitet og hvilken fetttype det inneholder. Very low density lipoproteins (VLDL) er fettrike lipoproteiner som dannes i leveren. Disse transporterer triglyserider fra lever til muskulatur og fettvev. Ved økte mengder VLDL er det også økte mengder triglyserider. VLDL brytes ned til Low density lipoproteins (LDL) i blodårene ved hjelp av enzymer, og VLDL er dermed forstadiet til LDL.(28, 29)

LDL er det lipoproteinet som inneholder mest kolesterol, og det omtales gjerne som "det dårlige kolesterolet". Dette er forbundet med to tredjedeler av all kolesterol i plasma og er hovedkilden til kolesterol. Høye nivåer av LDL i blodet er tilknyttet fettavleiringer og åreforkalkning. High density lipoproteins (HDL), "det gode kolesterolet", kan forhindre disse fettavleiringene og høye nivåer av HDL gir derfor mindre risiko for hjerte- og karsykdom.(28, 29)

3.2.Indikasjoner

Indikasjoner for bruk av statiner er kardiovaskulær profylakse(hjerte- og karsykdom), hyperkolesterolemi og diabetes mellitus.

Kardiovaskulær sykdom er gjerne ikke en sykdom i seg selv, men en samlebetegnelse på ulike sykdommer som påvirker hjertet(kardio) og blodårene(vaskulær).(28) Det skilles mellom primær- og sekundærprofylakse når en snakker om kardiovaskulær sykdom. Med begrepet primærprofylakse mener en personer med forhøyet risiko for hjerte- karsykdom, uten klinisk påvist etablert sykdom. Inn under sekundærprofylakse kommer personer med etablert kardiovaskulær sykdom.(29) Atorvastatin, pravastatin og simvastatin er refusjonsberettiget for primær- og sekundærprevensjon.(10)

Aterosklerose(åreforkalkning) blir gjerne satt i sammenheng med kardiovaskulær sykdom, og det er avleiringer av kolesterol som dannes på innsiden av blodåreveggene. Det skjer en forkalkning og celleveggen blir stiv og uelastisk. Når årene er mindre elastiske, hindres blodgjennomstrømmingen, og det kan oppstå iskemisk koronarsykdom som for eksempel

hjerteinfarkt og angina pectoris(hjertekrampe). Hjerneslag kan også oppstå som følge av tilstopping av årer i hjernen.(28)

Hyperkolesterolemi er en betegnelse på forhøyete verdier av kolesterol i blodet. Nedsatt andel, eller nedsatt funksjon av LDL- reseptorer, fører til en økende mengde LDL- kolesterol i blodet.(30) Rosuvastatin er kun refusjonsberettiget for hyperkolesterolemi.(10)

Diabetespasienter blir i tilfeller både med og uten kardiovaskulær risiko for sykdom tilbydd statinbehandling.(29)

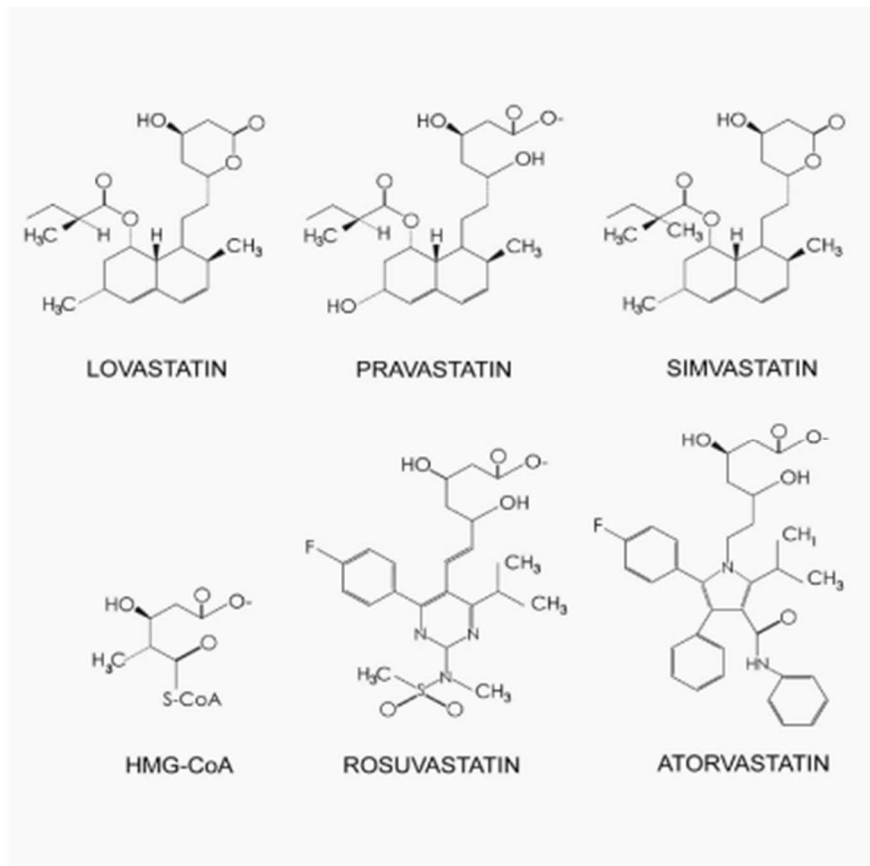
3.3.Cytokrom P450

Cytokrom P-450-enzymet, heretter omtalt som CYP- enzymet, er kroppens viktigste enzym som er involvert i metabolismen av legemidler. CYP- enzymene er viktige i fase-1 metabolisme i oksidasjonsprosesser. Disse enzymene er lokalisert i endoplasmatisk retikulum, hovedsakelig i leveren, men også i tarmvegg og andre organer i kroppen. CYP-enzymene er en stor gruppe enzymet, rundt 50 enkeltenzymet, men bare en del av disse er knyttet opp mot metabolismen av legemidler. Nomenklaturen for disse enzymene er CYP, etterfulgt av ett tall. Tallet angir at de tilhører samme familie. I tillegg kommer det en stor bokstav etter tallet som beskriver underfamilien, og til slutt ett tall som beskriver det enkelte enzymet. CYP 2C9, CYP2C8, CYP2D6 og CYP3A4 er eksempler på CYP- enzymet som deltar i metabolisme av statiner. Enzymaktiviteten kan variere stort mellom ulike individer, og CYP2D6 er et eksempel på et enzym som kan være tilknyttet raske omsettere. Raske omsettere vil dermed ha mye av dette enzymet og de vil derfor bryte ned legemidler med svært høy hastighet. Dette fører til at en må dosere legemidlet høyere for å få en ønsket farmakologisk effekt. I den norske og vest- europeiske befolkningen er det relativt få personer som kommer inn under beskrivelsen raske omsettere. Dette kan allikevel variere stort mellom ulike etniske grupper. (26, 28, 31)

Interaksjoner kan oppstå mellom legemidler som kommer inn under de samme CYP- enzymene. CYP3A4 er for eksempel et enzym som er ansvarlig for å metabolisere et større antall legemidler. Legemidler og næringsmidler kan være hemmere eller inducere av CYP- enzymet. En inducer øker aktiviteten til det aktuelle CYP- enzymet, mens en hemmer begrenser aktiviteten til enzymet. Resultatet blir henholdsvis nedsatt eller økt konsentrasjon

av legemidlene som blir påvirket i sin metabolisme. Dette kan igjen føre til bivirkninger på grunn av økt konsentrasjon eller nedsatt terapeutisk effekt med for lav konsentrasjon. (26, 28, 31)

3.4.HMG CoA- reduktasehemmere



Figur 4: Modifisert figur av de kjemiske strukturene til statiner sammenlignet med HMG-CoA(32)

HMG CoA- reduktasehemmere, heretter omtalt som statiner, er medikamenter som brukes forebyggende ved hjerte- karsykdom. Virkemekanismen til statinene er at de hemmer det hastighetsbestemmende enzymet HMG-CoA reduktase i å danne mevalonsyre under kolesterolsyntesen. Dette skjer ved at de setter seg inn i enzymet som et falsk substrat og hemmer enzymet, noe som fører til redusert kolesterolsyntese. Som en ser av figur 4, så er det store likhetstrekk mellom laktoringen øverst i de ulike statinene og HMG-CoA. Den reduserte syntesen gir en økning i LDL- reseptorer, dermed reduseres nivået av LDL i blodet. (26, 28)

3.4.1. De ulike statinene

Tabell 1: Oversikt over de ulike statinene(5)

	Egen- skaper	Halverings- -tid	Utskillelse	Metabolisme	Forsiktighets- regler	Dosering
Simvastatin (Zocor)	Lipofilt lakton- prodrug	2-3 timer	Hovedsake- lig i galle via feces	Betydelig førstepassasje- metabolisme via CYP 3A4	Vurdere dose ved sterkt nedsatt nyrefunksjon	40 mg daglig. Doser opp mot 80 mg forekommer i mindre grad pga. bivirkningsrisiko
Atorvastatin (Lipitor)	Lipofil	10-30 timer	Hovedsake- lig i galle via feces	Betydelig førstepassasje metabolisme via CYP 3A4	Forsiktighet ved redusert leverfunksjon	Startdose 10 mg Maksdose 80 mg
Pravastatin (Pravachol)	Hydrofil	1-2 timer	50% uforandret via urin	Ikke via CYP 3A4	Vurdere dose ved moderat eller sterkt nedsatt nyrefunksjon	10-40 mg
Rosuvastatin (Crestor)	Hydrofil	20 timer	I stor grad i galle via feces	I liten grad via CYP 2C9	Kontraindisert ved alvorlig nedsatt nyrefunksjon	5-20 mg

Som en ser av tabell 1 så er det ulik halveringstid for de ulike statinene. Kolesterol syntesen foregår i størst grad om natten, slik at de statinene med kortest halveringstid bør doseres før leggetid for å kunne i størst grad ha effekt på kolesterol syntesen. Atorvastatin og rosuvastatin kan doseres når som helst på dagen, de øvrige doseres på kvelden.(5)

3.5. Eldre- farmakokinetikk og farmakodynamikk

Biologisk aldring er den aldringen kroppen gjennomgår gjennom voksenlivet, og psykologisk aldring knyttes opp mot læringsevne, hukommelse og problemløsning. I tillegg til disse faktorene skjer det også endringer i personers selvbilde med alderen. Mange eldre får flere negative tanker om seg selv. Normal aldringsprosess starter allerede i moden alder, det vil si rundt 25 år. Aldring i seg selv er ingen sykdom, og en kan ikke med bakgrunn i alder forvente medisinsk behandling. Det er allikevel et viktig punkt å kjenne til den biologiske aldringen da

det kan være med på å påvirke homeostasen i kroppen. Homeostase vil si den indre likevekt i organismen og fysikalskkjemiske forhold som pH, blodtrykk, væskevolum, temperatur, kjemisk sammensetning osv. Den største vesentlige endringen i kroppen som kommer med alderen er fordelingen av vann, fett og muskulatur i kroppen. Mens kroppsvannet reduseres med mellom 10 og 15%, øker fettandelen med 30 og 45%. Dette vil ha betydning i forhold til distribusjonsvolum, noe som kan forklare fordelingen av legemidler i kroppen. Eksempler på dette er at fettløselige legemidler fordeler seg i et større volum i kroppen, og det vil derfor ta lengre tid før de skilles ut av kroppen på grunn av økende halveringstid.(8) Nyrene vil også svekkes etter fylte 50 år, noe som vil føre til at legemidler som uforandret virkestoff i mindre grad skilles ut og konsentrasjonen av dem kan øke. Det estimeres et tap av glomerulær filtrasjonshastighet (GFR) på 10 % per tiår etter voksen alder, men det er også sett at omtrent 30% ikke opplever tap av nyrefunksjon til tross for økende alder.(33) Vannløselige virkestoff vil i størst grad påvirkes av nyrefunksjonen mens fettløselige virkestoffer vil reabsorberes. Blodvolumet hos eldre mennesker blir lavere og leveren får mindre blodgjennomstrømming og mindre masse. Lavere blodvolum kan også øke konsentrasjonen av legemidler i blodet. Muskelmassen svekkes, og mye av muskelmassen erstattes av fett, noe som gir større risiko for brudd ved fall. Et annet vanlig alderstegn er at karvegger i de store blodårene kan bli stivere på grunn av fortykkelser og forkalkninger, og det kan akkumulere celler og bindevev, noe som igjen kan føre til aterosklerose og hjerte- karsykdom. Hos eldre personer kan det være vanskeligere å kompensere for sterkere effekt av legemidler.(8)

Bivirkninger som ofte forekommer hos eldre er nedsatt bevissthet, forvirring, hjertebank, ustøhet/ svimmelhet, dehydrering, mage- tarmproblemer som obstipasjon og magesår, urinretensjon og tretthet. Delirium er en vanlig bivirkning som følge av legemiddelbruk, og en tredel av årsakene til delirium kan være legemiddelindusert.(8) Delirium er en tilstand som ofte kan opptre hos akutt syke, eldre mennesker. Tilstanden kjennetegnes ved blant annet redusert evne til å fokusere, desorientering, syns- eller hørselshallusinasjoner og søvnforstyrrelse. Det kan også være motoriske symptomer som kan gå fra urolighet til apati. Delirium ses ofte hos pasienter med akutte infeksjoner, alvorlige brudd, hypoglykemi, hjerneslag osv. Det kan være en sammenheng med surstoffmangel eller blodgjennomstrømming til hjernen. Delirium kan være legemiddelindusert, først og fremst på grunn av legemidler som virker dempende på hjernen.(8, 34)

Som nevnt innledningsvis er polyfarmasi forbundet med bruken av mange legemidler til samme tid. Med flere ulike legemidler er det allikevel en økt risiko for bivirkning og dårlig etterlevelse (compliance). Dette gjelder spesielt den eldre legemiddelbrukeren med tanke på de fysiologiske endringene og problemer som delirium.(8)

Vanlige sykdommer eller helseproblemer hos eldre varierer stort etter hvordan livssituasjonen til personene er. Blant personer som bor hjemme er muskel- og skjelettplager med vekt på smerter i ledd og rygg en vanlig utfordring. I tillegg kommer problemer med syn og hørsel, blodtrykk og hjertesykdom. For personer som bor på sykehjem er vanlige sykdommer aldersdemens og hjerneslag, i tillegg til hjerte- lungesykdom eller psykiske lidelser. De vanligste sykdommene knyttet til sykehusinnleggelse er hjerneslag, hjertesykdom, skader (bruddskader), kreftsykdom, lungebetennelse og mage- tarmsykdom.(8)

3.6. Statinbehandling av eldre

I følge statistisk sentralbyrå (SSB) er det per 1. Juli 2014, 5 137 679 personer registrert bosatt i Norge. Andelen personer mellom 67 og 79 år er 9,4% og andelen personer over 80 år utgjør 4,3%. Forventet levealder for menn og kvinner i 2013 er henholdsvis 79,7 og 83,6 år, et tall som har økt fra 74,2 og 80,3 år siden 1993.(35)

Tabell 2: Oversikt over antall personer per 1000 innbyggere i institusjoner i 2012 fordelt på alder.(36)

	2012
	Brukarar av pleie- og omsorgstenester (per 1 000 innbyggjarar)
0 Hele landet	
67-79 år	
Tidsavgrensa opphald i institusjon	4,52
Langtidsopphald i institusjon	12,61
80-89 år	
Tidsavgrensa opphald i institusjon	19,72
Langtidsopphald i institusjon	85,30
90 år eller eldre	
Tidsavgrensa opphald i institusjon	36,92
Langtidsopphald i institusjon	265,12

Som en ser av tabell 2, økte antall beboere på institusjon, både tidsbegrenset og langtidsopphold, med økende alder. Det totale antall beboere økte seks ganger fra aldersgruppen 67-79 til 80-89 år i 2012. Fra alderen 80-89 år til over 90 år ble dette antallet nesten tredoblet. Dette gjaldt per 1000 innbyggere.(36)

Europeiske retningslinjer baserer seg på SCORE- modellen. Denne modellen har basert seg på studier fra europeiske land, inklusiv Norge, og fokuset har lagt på risikoen for kardiovaskulær død. Høyriskopasienter har blitt beregnet som personer med minst 5 % risiko for kardiovaskulær død over en 10- års periode. Dataene ble hentet fra 70- 80- tallet og resultatene har blitt gruppert som høyrisiko- og lavrisikoland. Her ble Norge klassifisert som høyriskoland. Disse forholdene har endret seg over tid, og NORRISK modellen ble utviklet som følge av at SCORE-modellen overestimerte den kardiovaskulære risikoen i Norge. Dersom en i Norge hadde fulgt SCORE- modellen ville det ha betydd at en høyere andel personer ville blitt gitt medikamentell behandling. I Norge er veilederen *nasjonale retningslinjer for individuell forebygging av hjerte- og karsykdom* utarbeidet for leger og annet helsepersonell. Denne veilederen ser på den samlede risikoen for kardiovaskulær primærforebygging, og har blitt utarbeidet fra NORRISK modellen.(30, 37) En annen modell for å estimere kardiovaskulær risiko er Framingham modellen. Denne modellen har vært med

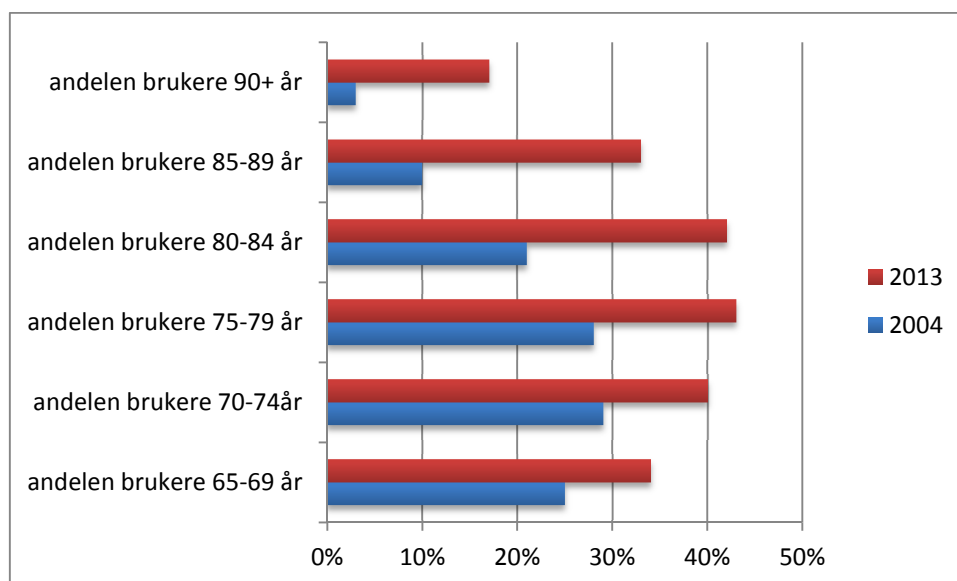
på å danne grunnlaget for europeiske retningslinjer, men også denne modellen har vist seg å overestimere risikoen både for gruppen av personer med høy risiko og med lav risiko for kardiovaskulær dødelighet.(37)

I følge de nasjonale retningslinjene vil ikke høye lipidnivåer være patologiske i seg selv, og det gir derfor ikke automatisk grunn til medikamentell behandling. Når det gjelder primærforebygging av hjerte- og karsykdom ansees lipidverdiene som tilfredsstillende når de er innenfor følgende verdier:

- totalkolesterol < 5,0 mmol/l og LDL-kolesterol < 3,0 mmol/l
- HDL-kolesterol > 1,0 mmol/l (menn) eller > 1,3 mmol/l (kvinner)
- total-/HDL-kolesterol-ratio < 5
- triglyserider < 1.7 mmol/l (30)

ESC/ EAS Guidelines viser til at for hver 1 mmol/l reduksjon av LDL-kolesterolkonsentrasjon i plasma, reduseres risikoen for kardiovaskulær sykdom og død med 22%.(38)

Primærforebyggende arbeid for eldre er å innføre tiltak som kan forebygge sykdom og å bedre god helse, og et av disse punktene går ut på å medisinere med kolesterolsenkende legemidler. Retningslinjene sier at statinbehandling som primærprofylakse sjelden er aktuelt for personer over 75 år på grunn av økt fare for bivirkninger og uønsket polyfarmasi som følge av de fysiske endringer i kroppen. Her anbefales det at personer mellom 70 og 75 år bør få ikke-medikamentelle råd og eventuell behandling med statiner bør vurderes for enkelttilfellene i denne aldersgruppen.(30)



Figur 5: Sammenligning av andelen utleverte statiner (simvastatin, atorvastatin, pravastatin, rosuvastatin*) fordelt på ulike aldersgrupper. (Antall brukere basert på befolkningsgrunnlag)
 *rosuvastatin fikk ikke markedsføringstillatelse før 2009, så det ble ikke registrert rosuvastatin i 2004.(9)

Som en ser av figur 5, så er det en trend i økt utdeling av statiner for personer over 65 år. Den største økningen er i aldersgruppen 85 til 89 år.(9)

Ved diabetes mellitus er det også vanlig med statinbehandling. Effekten av statinbehandling av personer over 80 år med diabetes er for lite dokumentert.(39)

Screening Tool to Alert doctors to the Right Treatment (START) og Screening Tool of Older People's potentially inappropriate Prescriptions (STOPP) er kriterier for hvilke legemidler som skal velges til den eldre legemiddelbrukeren. Denne veilederen er utarbeidet i Irland og oversatt til norsk, og tilpasset norske forhold for eksempel med tanke på hvilke legemidler som er godkjente i Norge. I følge START- listen er statiner nevnt som et legemiddel som bør brukes av personer over 65 år med kjent koronar, cerebral eller perifer karsykdom. Denne anbefalingen gjelder ikke dersom personen er i livets slutfase eller er over 85 år.(40)

Norwegian General Practice (NorGeP) er en liste over 36 uhensiktsmessige forskrivninger i allmennpraksis til personer over 70 år. Statiner er i denne listen nevnt som ikke hensiktsmessig dersom det kombineres med Erytromycin eller klaritromycin på grunn av den økte faren for rhabdomyolyse. Dette gjelder spesielt simvastatin og lovastatin, og årsaken til

denne risikoen er CYP- enzymene som påvirker metabolismen. For de samme statinene gjelder kombinasjonen med diltiazem. Også for denne kombinasjonen vil statinmetabolismen hemmes, noe som fører til økt konsentrasjon av virkestoffet og dermed økt risiko for bivirkninger.(41)

3.7.Bivirkninger av statiner

Bivirkninger er uønskede effekter og skader som oppstår som følge av legemiddelbehandling i doser som skal ha terapeutisk effekt. Vanlige bivirkninger er doseavhengig og oppstår på grunn av for høye doser av et legemiddel. Slike bivirkninger kan håndteres ved å justere dosen, og de regnes som forutsigbare. Ikke- forutsigbare bivirkninger er vanskeligere å justere, og kan være en følge av at personer utvikler en overfølsomhet for legemiddelet. Bivirkninger kan også oppstå på grunn av langtidsbruk av legemidler, og det kan være bivirkninger som opptrer som senskader. De sistnevnte kan vise seg i lang tid etter behandlingen, som for eksempel kreftsykdom.(42)

Bivirkninger som kan oppstå ved bruk av statiner kan være levereffekter. Dette vises i form av forhøyede verdier av Aspartat- aminotransferase (ASAT) og alanin- aminotransferase(ALAT). Ved skade på vevet i leveren vil disse enzymene kunne påvises i blodet. Selv om dette er en relativ sjelden bivirkning, kan 5% oppleve transaminaseøkning, og 1% av disse kan oppleve verdier som er tre ganger den øvre grense. Verdiene kan reverseres ved seponering av legemiddelet.(5)

Muskelpåvirkning som myalgi, myopati, myositt og rhabdomyolyse er også bivirkninger som kan knyttes opp mot bruk av statiner. Dette er heller sjeldne bivirkninger, men de er alvorlige. Myopati gir smerter og ubehag i muskler og kan vises som en økning i kreatin-kinaseverdier (CK- verdier). CK er et enzym som finnes i muskelvev og som har som oppgave å omdanne kreatinfosfat til kreatin, en prosess som frigir energi i form av ATP. Forhøyet CK- verdi i blodet kan være et tegn på muskelsykdom. Myositt er betennelse i den tverrstripete muskulaturen. Vevet i muskulaturen angripes av immunforsvaret. Dette gir sterke smerter og en opplever tap av krefter. Myalgi beskriver også muskelsmerter.(43, 44)

Rhabdomyolyse er akutt ødeleggelse av den tverrstripete muskulaturen. Det oppstår celledød og nedbrytningsprodukter og salter lekker ut i blodet/plasma. Disse substansene kan føre til

skade på nyrene. I verste fall kan denne lidelsen føre til akutt nyreskade, men i mindre alvorlige tilfeller får en mindre uttalte symptomer. Symptomer på rhabdomyolyse er kraftige muskelsmerter i hele kroppen med samtidig muskelsvakhet, samt meget mørk urin.(43)

Andre bivirkninger er gastrointestinale plager som forstoppelse, hodepine, leddsmerter, søvnløshet, økt risiko for å utvikle diabetes, hudutslett m.fl.(5)

3.8.Studier

3.8.1. Scandinavian Simvastatin Survival Study (4S)

4S var en studie fra 1994 som skulle bygge opp under hypotesen om at ved å senke kolesterolet gjennom medikamentell behandling med simvastatin, så økte overlevelsesraten hos pasienter med koronar hjertesykdom. Studien foregikk i Danmark, Island, Norge og Sverige og personer med koronarsykdom og mild eller moderat hyperkolesterolemi ble inkludert. Personene i studien var mellom 35 og 70 år og hadde en historie med angina pectoris eller akutt hjerteinfarkt. Dette var en randomisert, dobbelt- blindet og placebokontrollert klinisk studie.(13)

Av 7027 personer som ble med i randomiseringen, ble 4444 av de involverte personene kvalifisert til å delta i studien. Død var det primære endepunktet for studien, mens alvorlig koronarsykdom/ hendelse ble regnet som sekundære endepunkt. Studien skulle pågå i minst tre år eller til det ble rapportert 440 dødsfall. Studien ble avsluttet etter 5,4 år. Denne studien hadde også fokus på personer over 60 år, og blant de 4444 deltakerne i studien var 2282 personer over 60 år, i placebogruppen var 50,7% av deltakerne over 60 år og i simvastatingruppen var 52,1% av deltakerne over 60 år. (13)

Etter 1 år hadde 72% av deltakerne i statingruppen nådd målet om å komme under 5,2 mmol/liter i totalkolesterol. Endringene gjennom hele studien for statingruppen var totalkolesterol: -25%, LDL: -35%, HDL: +8% og triglyserider: -10%. For placebogruppen var det en meget svak økning i totalkolesterol, LDL- kolesterol og HDL- kolesterol mens triglyserider hadde en liten økning. Disse endringene utgjorde henholdsvis +1%, +1%, +1% og +7%.(13)

12% av deltakerne i placebogrupperen døde i løpet av studien, mot 8% i simvastatingruppen. Henholdsvis 35 og 33 personer hadde dødsårsaken kreft. Når en ser på gruppen deltakerne over 60 år isolert sett, så utgjorde dødsfall 14,8% for placebogrupperen og 11% av simvastatingruppen. For alvorlige vaskulære hendelser så en 28,3% hendelser i placebogrupperen og 21% i statingruppen.(13)

3.8.2. Heart Protection Study (HPS)

HPS var en randomisert placebokontrollert studie med 20536 deltakere mellom 40 og 80 år fra Storbritannia. 10697 personer var over 65 år og 5806 av deltakerne var over 70 år. Ca. 75% av deltakerne var menn og 25% kvinner. Deltakerne hadde etablert koronarsykdom, aterosklerotisk sykdom eller diabetes type I eller type II (5963 personer) og ble gitt 40 mg simvastatin eller tilsvarende placebo. Behandlingen for denne studien gikk over en 5-års periode der utvelgelsen av deltakerne foregikk mellom 1994 og 1997. Harde endepunkt for denne studien var dødelighet, både av vaskulær og ikke- vaskulær art. Det ble også registrert om statiner hadde innvirkning på koronare og vaskulære hendelser som for eksempel infarkt og slag. I statingruppen var andelen dødsfall 12,9% i statingruppen og 14,7% i placebogrupperen. Dødsfall som følge av vaskulære hendelser var henholdsvis 7,6% og 9,1%. Andelen krefttilfeller (unntatt hudkreft) var henholdsvis 7,9% og 7,8% og tilfeller av slag var henholdsvis 4,3% og 5,7%.(22)

Ca. 17 % av personene i placebogrupperen begynte på statiner i løpet av studien og etterlevelsen i statingruppen ble beregnet til 85%. Det som i utgangspunktet viste som en LDL reduksjon på 1,5 mmol/l ble derfor nedjustert til 1,0 mmol/l.(22)

3.8.3. Study Assessing Goals in the Elderly (SAGE)

SAGE var en prospektiv, randomisert, dobbeltblindet studie som sammenlignet effekten mellom intensiv og moderat behandling med statiner, henholdsvis atorvastatin 80 mg daglig og pravastatin 40 mg daglig. 893 personer mellom 65 og 85 år deltok i studien som gikk over 12 måneder. Disse hadde en historie med koronar arteriesykdom, og hadde i utgangspunktet LDL- kolesterol mellom 2,6 og 6,5 mmol/L. Denne undersøkelsen baserte seg derfor på sekundærforebygging. De som ble valgt ut til studien hadde hatt minst én opplevelse med hjerteforstyrrelse med varighet i minst 3 minutter. 751 personer fullførte studien. Personene i

studien ble fulgt opp etter 3- og 12 måneder der de skulle monitoreres via et bærbart EKG-apparat.(21)

Resultatene av studien viste at for primære parametre som omhandlet varighet av myokardisk iskemi etter 12 måneder ble redusert med henholdsvis 38% for atorvastatingruppen og 37% i pravastatingruppen. Sekundære parametre var iskemiske hendelser, lengden på anfall, antall hendelser i tillegg til endring i kolesterolverdier. Det var svært liten forskjell mellom atorvastatingruppen og pravastatingruppen når det gjaldt iskemiske hendelser.(21)

For kolesterol og lipidverdier var den største nedgangen i både totalkolesterol, LDL-C, og triglyserider hos atorvastatingruppen. Dette gjaldt både ved 3 måneders- og 12 måneders oppfølgingen. For begge gruppene ble det en økning i HDL-Kolesterol.(21)

En mindre andel i atorvastatingruppen sammenlignet med pravastatingruppen opplevde MACE.(8,1% mot 11,2%)(MACE- major acute cardiovascular events: kardiovaskulær død, infarkt, hjertestans med gjenopplivning, fatalt og ikke- fatalt slag, ustabil angina.) Studien konkluderte derfor med at den intensive behandlingen med 80 mg atorvastatin gav ”best” resultat.(21)

3.8.4. PROspective Study of Pravastatin in the Elderly at Risk (PROSPER)

PROSPER var en randomisert kontrollert studie som gikk over 3,2 år der det ble gitt 40 mg pravastatin eller placebo. Studien inkluderte 5804 menn og kvinner med historie med etablert hjertesykdom, eller de hadde høy risiko for hjerte- og karsykdom som følge av røyking, diabetes og høyt blodtrykk. Personene i studien var mellom 70-82 år, og mellom desember 1997 og mai 1999 startet utvelgelsen av personer til studien. Personene til studien var fra Skottland, Irland og Nederland. Primære endepunkt i studien var en kombinasjon av dødelig koronar hjertesykdom, ikke- fatalt infarkt og fatalt eller ikke- fatalt slag. Det var 306 dødsfall i placebogrupper mot 298 i pravastatingruppen. Hjerneslag utgjorde 4,5% av dødsfallene i placebogrupper og 7,3% i statergruppen. Gruppen som fikk pravastatin fikk redusert LDL-kolesterolet med 34 % gjennom studien. Blant resultatene i studien ble det sett en økning av kreft hos personer som ble behandlet med pravastatin sammenlignet med de som fikk placebo, men for øvrige bivirkninger var det liten forskjell mellom gruppene.(12)

4. DISKUSJON/ DRØFTING

4.1.1. Metodekritikk

I en litteraturstudie der en baserer seg på å bearbeide allerede publiserte skrifter, kan en oppsummere eksisterende kunnskap og sette sammen kunnskapen på ny. En ulempe med en slik studie er at en ikke alltid får den vinklingen en er ute etter for å kunne besvare problemstillingen i oppgaven, og en er dermed avhengig av at det allerede eksisterer nok artikler eller relevant teori om temaet.

En slik metode er avhengig av at en bruker og setter sammen de riktige søkeordene for å få den informasjonen en er ute etter. I tillegg kan en i søkeprosessen bruke "feil" søkeord og dermed gå glipp av en del relevant informasjon. For søk i engelske artikler må en kjenne til om det finnes ulikheter i definisjoner og ordvalg mellom språkene. Også her gjelder det å være bevisst i søkeprosessen.

Litteraturstudier vil kunne formes av forfatterens meninger og holdninger. Forfatteren vil kunne avgjøre hva en legger vekt på i en slik studiemodell, forfatteren velger ut hvilke kilder som benyttes og dette vil kunne påvirke oppgaven som helhet.

En utfordring med en litteraturstudie er å sammenligne studier der det er lagt vekt på ulike kriterier. Dette kan være at det benyttes ulike veiledere og retningslinjer i studiene, eksempelvis SCORE, NORRISK og Framingham- modellen. Dermed vil behandlingsmål fra en studie være forskjellig fra en annen studie der det er fokusert på en annen veileder. NORRISK- modellen passer bedre til norske forhold, mens i en britisk studie vil SCORE- modellen være mer aktuell. De ulike studiene har også ulike hypoteser, noe som gir ulik gruppering innenfor alder, målsetninger, primære og sekundære endepunkt. Studiene 4S, HPS og PROSPER var alle studier som baserte seg på statiner i sammenligning med placebo, mens SAGE skilte seg ut fra disse ved å sammenligne to ulike statiner med forskjellig styrke. På denne måten ble det vanskelig å sammenligne SAGE med de øvrige studiene.

4.2. Resultater fra studier

Studier viser at medikamentell behandling med statiner i utgangspunktet er fordelaktig i forhold til hjerte- karsykdom. HPS studien viste at reduksjon av LDL kolesterol ved hjelp av statiner gav en betydelig reduksjon av store vaskulære hendelser i et bredere spekter av høyrisiko individer.(22) Disse resultatene gjaldt i aldersgruppen 40- 80 år, men studiene PROSPER og SAGE viste også fordelaktige resultater også hos de eldste legemiddelbrukerne. I studien SAGE anbefalte de at intensivbehandling med atorvastatin skulle bli vurdert for den eldre legemiddelbrukeren, som følge av den positive virkningen på lipidnivåer og reduksjonen av MACE hendelser. PROSPER konkluderte med at effekten av pravastatin hadde positiv effekt i forhold til at det reduserte risiko for koronarsykdom.(12, 21) I en follow- up til PROSPER-studien, konkluderte de med at behandling med pravastatin beskyttet mot koronar hjertesykdom, men det gav ingen økning i antall leveår.(45)

Som en ser av de ulike konklusjonene så er det nokså gode resultater i forhold til lipidsenkning og koronare hendelser også hos den eldre legemiddelbrukeren. Allikevel er det en rekke personer innen helsenæringen som viser skepsis til statinbehandling, spesielt når det gjelder risikopasienter. Steinar Madsen, privatpraktiserende spesialist i indremedisin og hjertesykdommer og medisinsk fagdirektør ved Statens legemiddelverk, uttaler i en avisartikkel publisert i 2012 at mange eldre går på statiner uten at de har nytte av dem, og at statiner kan skape mange alvorlige bivirkninger.(14) Malcolm Kendrick er en skotsk lege som viser skepsis til statinbehandling i primærhelsetjenesten. Han har blant annet forfattet boken ”The great Cholesterol Con”, og hans holdninger kommer frem også i sin egen blogg og i ulike artikler som har vært publisert. Han retter søkelys mot de tette båndene som eksisterer mellom legemiddelindustrien og legevitenskap i sammenheng med økonomi. Han mener også at statiner ikke har effekt og at de kan være skadelige.(46) Også den dansk/ svenske legen Uffe Ravnskov har sterke argumenter som taler i mot statinbehandling. Ravnskov har fått publisert en rekke artikler i ulike medisinske tidsskrifter. Blant annet i debattinnlegget ”Ett statinpiller för mycket” får han frem sin motstand med bakgrunn i at fordelene av statinbehandling ikke veier opp for den risikoen en utsettes for med denne type behandling.(47)

Påstandene til Madsen, Kendrick og Ravnskov er ikke nødvendigvis signifikante, men skepsisen deres har blant annet bakgrunn i de bivirkningene som statinbruk kan føre med seg.

Studier har generelt sett lite fokus på bivirkningene som oppstår som følge av statinbruk. Dette er et viktig moment å fokusere på når en skal få frem hvor hensiktsmessige statiner faktisk er for eldre personer. I SAGE studien så fikk vi for eksempel opplyst at 47 personer i atorvastatingruppen avbrøt deltakelsen i oppstarten av studien på grunn av bivirkninger, mens i pravastatingruppen avbrøt 34 personer studien på grunn av bivirkninger. Blant personene som fullførte studien opplevde 17,3% i atorvastatingruppen bivirkninger og 13,9% i pravastatingruppen bivirkninger. På samme tid konkluderte denne studien med at en faktisk burde vurdere intensiv medikamentell behandling med statiner for de eldre. Selv om studien hadde med et antall på hvor mange som ble ekskludert fra studien grunnet bivirkninger, ble ikke disse personene tatt hensyn til i konklusjonen.(21)

I SAGE studien fikk vi ingen sammenligning med placebo, slik at en fikk ikke frem forskjeller i bivirkning mellom medikamentell og ikke- medikamentell behandling. Denne studien sammenlignet to kjemisk ulike statiner i høy og lav dose. Her kunne det med fordel vært benyttet den samme statintypen i ulik styrke for å få et bedre bilde av hvordan styrken kan påvirke for eksempel bivirkninger.(21)

Når en sammenligner de ulike endepunktene i PROSPER studien, så er det ikke så store forskjeller mellom placebogruppen sammenlignet med pravastatingruppen. Eksempler på dette er ikke- fatalt hjerneslag med henholdsvis 119 mot 116 tilfeller og ikke- fatalt hjerteinfarkt med 254 mot 222 tilfeller.(12) Dette kan jo tyde på at statinbehandling har liten effekt på disse hendelsene. I samme studie var det også en økning i antall tilfeller av kreft i pravastatingruppen sammenlignet med placebogruppen, mens en økning av krefttilfeller for eksempel ikke ble sett i pravastatingruppen i SAGE- studien.(12, 21) En metaanalyse fra 2007, med bakgrunn i de økte antall krefttilfellene blant eldre som fikk pravastatinbehandling, utførte litteratursøk på studier som ble publisert frem til februar 2006. Her ble sammenhengen mellom bruken av pravastatin og krefttilfeller undersøkt. Denne metaanalysen viste at risikoen for kreft økte i samsvar med økende alder for deltakerne i studiene som ble medisineret med pravastatin. Disse funnene kan allikevel diskuteres da disse krefttilfellene oppsto relativt tidlig. Studiene hadde en follow-up periode på gjennomsnittlig 4,5 år, og en kan dermed spørre seg om kreftsykdom som følge av medikamentell behandling vil kunne utvikle seg i løpet av denne tiden. Selv om ikke nødvendigvis pravastatin er selve årsaken til kreftsykdom, kan en teori være at statiner er med på å fremme sykdommen.(48)

Det er større usikkerhet i de store studiene i forhold til dokumentasjon av muskelrelaterte bivirkninger. Noe av usikkerheten kan knyttes opp mot at definisjonen på muskelbivirkningene er vage. Myopati, myalgi, rhabdomyolyse- hva er hva? I studien *Muscular effects of statins in the elderly female: a review*, poengteres ulikhetene mellom definisjonene som blir brukt av The national Lipid Association(NLA), Food and Drug Administration(FDA) og the American College of Cardiology, American Heart Association and National Heart, Lung and Blood Institute(ACC/AHA/NHLBI).(49) Med slike uklare definisjoner, vil det i ulike studier kunne skape store forskjeller i hva som rapporteres inn av bivirkninger.

Det nevnes i artikkelen *Non-cardiovascular effects associated with statins*, at i nesten 60% av studiene som har rapportert rhabdomyolyse som bivirkning, så kan dette være en følge av interaksjoner av andre legemidler som kan påvirke statiner.(50) Med bakgrunn i disse funnene kan det tenkes at sammenhengen mellom statinbruk og rhabdomyolyse vil forsterkes i stor grad med samtidig bruk av en rekke andre medikamenter. Polyfarmasi kan derfor være en medvirkende årsak til bivirkninger, og spesielt den eldre legemiddelbrukeren vil være et ”offer” for slike interaksjoner. Både for simvastatin og atorvastatin er CYP- enzymet CYP3A4 sentralt i eliminasjonen. Det kan derfor tenkes at i en situasjon med polyfarmasi vil det i større grad kunne generere bivirkninger som følge av CYP- interaksjoner. For deltakerne i HPS studien kan en anta at deltakerne allerede sto på en del legemidler for å behandle den eksisterende sykdommen. I denne studien som inkluderte høyrisikopersoner med ulike diagnoser, blant annet aterosklerotisk sykdom og diabetes, var det allikevel ingen forskjell mellom statingruppen og placebogruppen når det gjaldt muskelbivirkninger.

Et annet poeng er om bivirkninger faktisk blir rapportert inn i slike studier. I hvor stor grad blir bivirkninger fokusert på og blir personer i studien ekskludert fra studien dersom de opplever alvorlige bivirkninger? Som nevnt er muskel- og skjelettplager en vanlig ”tilstand” hos eldre. Slike muskelrelaterte plager i seg selv kan være en utfordring i dagliglivet, først og fremst på grunn av smerter, men også på grunn av at det kan påvirke daglige gjøremål. Det er vanskelig å vite om disse plagene er en naturlig del av aldringsprosessen, eller om det er en følge av legemiddelbruk. Slike plager kan derfor føre til økt behov for medikamentell behandling og man havner i en ”ond sirkel” med et økende problem med uhensiktsmessig polyfarmasi. Muskelplager kan uansett føre til nedsatt livskvalitet dersom dette påvirker de daglige gjøremålene, og det kan føre til at flere personer i større grad vil ha behov for hjelp.

For en del legemidler er det vanlig å starte med lave doser for så å øke dosen for å oppnå farmakologisk effekt. Vil det da medføre en større risiko for bivirkninger hos personer som aldri har tatt statiner tidligere, og som i studiesammenheng starter rett på den ønskede behandlingsdosen til den aktuelle studien? I mange av studiene har deltakerne stått på statiner tidligere og avsluttet denne behandlingen under randomiseringen, for så å begynne på igjen i følge studiens anbefalinger. Kan dette være en medvirkende årsak til at antall rapporterte bivirkninger er relativt lave? En kan jo spørre seg om hvis dette er en faktor, ville bivirkningsprofilen da vært høyere? Dette vil kunne være et poeng i forhold til vurdering av medikamentell behandling hos nye brukere.

Brukerveiledningene for de ulike statinene fikk i 2012 advarsler mot bivirkninger som hukommelsestap, muskelsmerter og diabetes som følge av at Nasjonale helsemyndigheter i USA kom med sikkerhetsadvarsler. De norske retningslinjene ble ikke endret på grunn av de ”nye” opplysningene.(14) Muskelsmerter og diabetes er kjente bivirkninger som har vært innrapportert i flere tilfeller til Relis. Om det er noen sammenheng mellom glemsomhet/delirium som følge av statinbehandling eller om dette er et aldersrelatert problem kan være vanskelig å fastslå på grunn av at symptomene kan være noe uklare. Cochrane har gjort en review der de fastslår at statiner i hvert fall ikke har noen fordelaktige effekter på alzheimers. Men i studiene de undersøker er pasientene allerede diagnostisert med mulig eller sannsynlig alzheimers og studien gir dermed ikke noe svar på hvorvidt demens er en effekt av statinbehandling.(51) Også i bivirkningsrapporten i 2012 fra RELIS, nevnes det at statiner kan øke blodsukkeret, og at det kan utvikles til fremtidig behandlingskrevende høyt blodsukker.(52) Likevel anbefaler veilederen for diabetes at en tilbyr statinbehandling til personer med diabetes. Når en anbefaler et medikament som faktisk kan forverre sykdommen, bør de positive effektene av legemiddelet være av mye større omfang enn risikoen for en slik bivirkning.

4.3. Retningslinjer

De norske retningslinjene har med risikovurderinger for kardiovaskulær død for personer opp til 65 år. Slike vurderinger er med på å danne grunnlaget når det skal vurderes oppstart av blant annet behandling med statiner. Det som ikke er med i retningslinjene er oppfølgingen av pasientene. Eksempel på oppfølging kan være hvor lenge det er nødvendig å benytte statiner i

forhold til den kalkulerte risikoen, og om det er en eventuell seponeringsplan. For den eldre legemiddelbrukeren er dette et viktig moment ettersom det ofte i økende grad blir lagt til flere og flere medikamenter med økende alder. I følge startlisten skal statiner tilbys ved kjent koronarsykdom dersom pasienten ikke er i livets slutfase eller er over 85 år.(40) Her blir det presentert en øvre grense for oppstart med statinbehandling, men det hadde vært mer ønskelig med en oversikt over hvor lenge en skal stå på statinbehandling. Vil seponering føre til øyeblikkelig endring i kolesterolnivåer, og hvor lang effekt har statiner på kolesterolet etter seponering?

De ulike veilederne viser også noe forskjell i anbefalingene til den eldre legemiddelbrukeren. National institute of clinical guidance (NICE) har laget anbefalinger for Storbritannia. I følge NICE anbefales det behandling med statiner til alle over 80 år, selv om det er relativt få studier som inkluderer denne aldersgruppen i studien. Grunnen til denne anbefalingen i følge NICE er at aterosklerose og kardiovaskulær sykdom er aldersbetont. Det anbefales i alle tilfeller før oppstart med statinbehandling at forskriver og pasient har dialog om ikke-medikamentelle tiltak, fordeler og risiko med behandling, bivirkninger, livsforventninger og polyfarmasi. Disse punktene gjelder i tilfeller med primærprofylakse, og her anbefales behandling med 20 mg atorvastatin hos personer over 85 år, da dette statinet nevnes i denne veilederen til å ha reduserende effekt på ikke- fatalt hjerteinfarkt.(53) I norske retningslinjer er det derimot kun brukt personer opp til 65 år i risikoanalysemodeller. Øvrig sies det at statinbehandling som primærprofylakse sjelden er aktuelt for personer over 75 år og nøye vurdering bør foretas av personer mellom 70 og 75 år. Anbefalingen kommer både som følge av polyfarmasi og den økte faren for bivirkninger. NICE sine anbefalinger ble oppdatert i 2014, og de norske retningslinjene er fra 2009.(30, 53) Begge disse veilederne er av relativ ny dato, men anbefalingene om statinbruk for eldre mennesker er likevel ganske ulike.

4.4.Kolesterolnivåer og mortalitet

En observasjonsstudie som ble publisert i 2010 ser blant annet nærmere på hvilke kolesterolnivåer som var mest optimale hos personer på 80+ i forhold til totalmortalitet. Forfatterne konkluderer med de at lave totalkolesterolverdier ikke nødvendigvis er forbundet med høyere overlevelseshastighet hos personer uten kjent vaskulær sykdom. Studien fant ut at totalkolesterol under 5,5 mmol/l var forbundet med høyere dødelighet hos eldre mennesker. Informasjonen ble hentet fra 12 ulike artikler, men tre av disse ble utelatt på grunn av at de

ikke inneholdt tilstrekkelig informasjon. Disse studiene ble satt inn i tabeller der totalkolesterolverdier ble satt opp mot totalmortalitet, og resultatene ble presentert som en omvendt J-kurve som viste at lavt totalkolesterol var forbundet med høyest totalmortalitet eller en U-formet kurve som viste en sammenheng mellom høyt totalkolesterol og høy dødelighet. Størstedelen av studiene hørte til trenden med den omvendte J-kurven. Artiklene som er benyttet i denne studien stekker seg fra leserinnlegg til review artikler, slik at det forekommer en del tolkninger av tidligere bearbejdede studier. Denne reviewen retter seg inn mot totalkolesterolverdier, mens en får ingen eller liten info om LDL-kolesterol i forhold til HDL-kolesterol.(54)

I 4S studien, som tok 20 mg simvastatin daglig, viste testen 6 uker etter oppstart at totalkolesterol ble redusert med gjennomsnittlig 28%, LDL ble redusert med 38%, og HDL økte med 8%. Gjennom hele studieperioden i stavingruppen ble verdiene for totalkolesterol redusert med 25%, LDL ble redusert med 35%, og HDL økte med 8%. I placebogrupper var det nærmest uendrede verdier for total- LDL og HDL- kolesterol. Denne utviklingen kan tyde på at statinbehandling har effekt på kolesterolverdier og at den største endringen skjer i oppstarten med statinbehandling.(13)

Ved å sammenligne resultatene i noen studier, så en for eksempel at det var store ulikheter i hvilke typer personer som er med i 4S sammenlignet med PROSPER. Alderen var først og fremst en forskjell, men også antall personer som hadde eksisterende sykdom var ulik i de to studiene. Resultatene på kolesterolnivåene var derimot ganske like, og det kan jo tolkes dithen at statiner faktisk har en effekt på kolesterolsenkning.(13, 12)

I 10 års- oppfølgingsstudien til 4S- studien, viste resultatene at det etter de første 5 årene var et større avvik mellom dødsfall i placebogrupper og simvastatingruppen, for deretter å ha en parallell utvikling. Etter hvert ble det relativ lik utvikling i dødsfall mellom de to gruppene. Etter at 4S studien ble avsluttet i 94, fikk alle deltakerne råd om å begynne med eller fortsette med kolesterolsenkende medikamentell behandling. Dette rådet ble fulgt, og i 2-års oppfølgingsstudien kom det frem i spørreundersøkelsen at over 80% i begge gruppene nå brukte kolesterolsenkende medikamentell behandling, hovedsakelig statiner. Dette kan være med på å forme denne utviklingen mellom de to gruppene.(55)

4.5. Om statiner og eldre

Statiner benyttes både i primær- og sekundærforebygging av kardiovaskulære hendelser. I primærbehandlingen behandles i utgangspunktet "friske" mennesker. Et poeng når en skal vurdere statinbehandling hos personer er hvordan det påvirke pasienters syn på egen helse, når en skal starte med livslang medikamentell behandling. Kan dette føre til at de ser på seg selv som "mer syk" på grunn av medisineringsen? Dette vil kunne påvirke pasienten psykologisk og det kan tenkes at pasienten får nedsatt livskvalitet som følge av at personen "tror" den er syk.

I dataene fra reseptregisteret i figur 1 så en først og fremst en økning i forbruket av statiner fra 2004 til 2013, og dette gjaldt spesielt for simvastatin. Når en ser på oversikten over utleverte statiner fordelt på alder i figur 5, så ser en at den største andelen er i alderen 75-79 år. Selv om andelen personer som får utlevert statiner i følge figuren avtar, er det allikevel størst økning i de eldste aldersgruppene fra 2004 til 2013.(9) Disse figurene viser trender innenfor bruken. Selv om det vises en økning over en tiårsperiode, så vet en ikke noe om hvor mange nye brukere sammenlignet med eksisterende brukere det er i de ulike aldersgruppene. En får heller ingen informasjon om hvor mange som seponerer legemidler. Reseptregisteret har begrensninger om informasjonen i forhold til legemidler som er sendt til institusjoner som for eksempel sykehjem. Legemidler til personer i institusjoner registreres kun på selve sykehjemmet/ institusjonen, og ikke på personene som får legemiddelet.(18) Når en ser statistikk fra SSB av tabell 2, ser en også at antall personer i institusjoner øker i takt med økende alder, og en kan anta at en stor del av disse personene får kolesterolsenkende behandling med statiner.(36) Tallene på forbruket i de eldste aldersgruppene kan derfor være noe unøyaktige i forhold til hva som er reelt, og de kan dermed være potensielt høyere.

Det finnes relativt få studier som omhandler fordeler og ulemper med statinbruk hos den eldre legemiddelbrukeren. I de studiene som fokuserer på nettopp dette, har gjerne personene som er utvalgt til å delta bedre helse enn gjennomsnittet. Dette ser en i utvelgelsen ved at personer som ikke innehar de riktige kriteriene blir ekskludert fra studien. Når en ser av resultatene fra studiene at bruken av statiner er hensiktsmessig som primær- og sekundærbehandling, vil det for "friske" eldre kunne ha betydning å få forebyggende medikamentell behandling. Hos syke personer med begrenset levetid er det vel så viktig med en almenntilstand som er i en relativ god forfatning. Hos syke, eldre mennesker er det en økt risiko for muskelbivirkninger både

som følge av aldring, men også med tanke på polyfarmasi og interaksjonsproblematikk og kroppssammensetning. HPS studien er en av få studier som faktisk fokuserer på individer med høy risiko for kardiovaskulære hendelser. Denne studien viser allikevel at det er fordeler med å ta statiner sammenlignet med placebo, og at det er liten forskjell mellom den yngre og den eldre pasientgruppen.(22)

4.6.Økonomi

Når det gjelder kostnader og levegevinst ved medikamentell behandling med statiner, så er det i følge rapporten *Kostnader og leveårsgevinster ved medikamentell primærforebygging av hjertekarsykdom* ikke tatt med informasjon om personer over 69 år. For personer mellom 60 og 69 år er det samme resultater som de øvrige aldersgruppene, nemlig at behandling med statiner er kostnadsbesparende. (lavere kostnad per vunnet leveår.) Rapporten er todelt slik tar at den tar for seg både utgangspunkt i 24 tidligere utførte studier, og det tar for seg en økonomisk evaluering basert på egen modell. Denne rapporten er publisert i 2008, men dataene fra de systematiske søkene strekker seg helt tilbake til 1989. Studiene som er analysert i det systematiske søket er hentet fra flere ulike land. Resultatene er gjort om til norske kroner, men på grunn av store forskjeller i kostnader, kan det være vanskelig å sammenligne slike studier. Noen av disse studiene er RCT- studier mens andre er modeller. Dette skaper derfor en del usikkerhet rundt resultatene for denne delen. I tillegg er disse studiene hentet fra perioden før simvastatin gikk av patent, og sammenlignet med dagens priser vil ikke dette være relevant for de norske forhold.(56)

Steinar Madsen, som nevnt tidligere, avrunder et blogginnlegg som er publisert i dagens medisin med at simvastatin er blitt så billig at en kan like gjerne tilsette det i drikkevann for å bedre samfunnsøkonomien.(57)

4.7.Type statin

Simvastatin er det mest benyttende statinet i Norge. Når en ser på preparatomtalene så vil både simvastatin, pravastatin og rosuvastatin påvirkes av nyrefunksjon, og dosen bør dermed tilpasses dette. Her er graden av nedsatt nyrefunksjon en viktig faktor, og dosereduksjon anbefales ikke før en har sterkt nedsatt, moderat eller svært alvorlig nedsatt nyrefunksjon. Selv om nyrefunksjonen endres med økende alder, vil den ikke nødvendigvis endres i så stort

omfang at dosejustering vil være nødvendig, og som nevnt tidligere i vil ikke nødvendigvis alle få redusert nyrefunksjonen som følge av alder. For den eldre legemiddelbrukeren som gjerne står på en del annen medisin, vil trolig kontroll av nyrefunksjon uansett være påkrevd. I slike tilfeller er det uansett viktig med god oppfølging av fastlege. For det lipofile virkestoffet atorvastatin kreves det ingen dosejustering i forhold til nyrefunksjon, og dette kan derfor være bedre egnet dersom det er påvist redusert nyrefunksjon.

Simvastatin og atorvastatin er sterkere lipofile sammenlignet med pravastatin og rosuvastatin. Lipofile virkestoffer kan teoretisk virke sentralt i større grad da de kan penetrere blod- hjerne barrieren. Simvastatin er formulert som et prodrug, som vil få redusert sin lipofile karakter etter inntak, og kan derfor ha mindre effekt sentralt. Rosuvastatin har i følge felleskatalogen litt andre indikasjoner enn de øvrige statinene, og er i tillegg en del dyrere, noe som gjør at dette statinet kan være mindre hensiktsmessig. Det er allikevel av en hydrofil karakter, og det kan derfor tenkes at det i mindre grad har påvirkning sentralt.(10) Pravastatin vil på grunn av den økte risikoen for kreft med økende alder være et poeng som gjør at det er et mindre hensiktsmessig statin for denne aldersgruppen.

For SAGE studien som sammenligner to statiner med ulik styrke, konkluderer de med at høydose med atorvastatin er mer effektiv for å senke lipidnivåer og for å redusere dødsfall enn vanlig dose med pravastatin.(21) Allikevel tar de ikke med i betraktningen at høydosebehandlingen med atorvastatin gir større andel bivirkninger sammenlignet med vanlig dose med pravastatin. For den ”vanlige”, ”friske” statinbrukeren vil det trolig ikke være et like stort problem som for den skrøpelige, eldre brukeren. Dersom en ser på tallene for antall personer bivirkninger i forsøksgruppene som fullførte studien og legger de sammen med bivirkningene til antall personer som avbrøt studien som følge av bivirkninger, så bør en vurdere om atorvastatin faktisk er et egnet statin sammenlignet med pravastatin hos de eldste brukerne.

5. AVSLUTNING/ KONKLUSJON

Et viktig poeng når en skal velge å gjennomføre behandling av eldre mennesker med statiner er tett oppfølging av pasienten, både med tanke på å oppdage bivirkninger og for å tilpasse dosering i følge farmakokinetikken. Til tross for at studiene viser til gode resultater for statinbehandling, er det få studier som tar med alle faktorene som viser om statiner er

hensiktsmessige for den eldre legemiddelbrukeren eller ikke. I sammenheng med økende medikamentell behandling bør en derfor vurdere viktigheten i å starte med enda et legemiddel. Dermed kan en ikke konkludere med at statiner er hensiktsmessige for alle uansett alder.

Litteratur

1. Folkehelseinstituttet, *Fakta og helsestatistikk om forventet levealder* (Publisert: 01.11.2013) (endret: 30.06.2014) (http://www.fhi.no/eway/default.aspx?pid=239&trg=List_6212&Main_6157=6263:0:25,5980&MainContent_6263=6464:0:25,6625&List_6212=6218:0:25,6626:1:0:0:::0:0)
2. Granås A.G, Bakken K., (2010) *Samfunnsfarmasi, Legemidler og livsløp*, fagbokforlaget
3. Davidsson M., Willoch K., *Klinisk farmasi i praksis*, (Sett 12.12.2014) (http://www.apotektidsskrift.no/utskrift.php?seks_id=9854&utgave=)
4. Folkehelseinstituttet, *Statistikk fra reseptregisteret*, vedlegg 1
5. Legemiddelhandboka, *Serum-lipidsenkende midler*, (publisert 24.05.2013)(Sett 23.01.2015) (<http://legemiddelhandboka.no/Legemidler/66216/?ids=66217#i66217>)
6. Folkehelseinstituttet, *Statistikk fra reseptregisteret*, vedlegg 2
7. Helsebiblioteket, *MeSH*, (sett 31.01.2015) (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov.proxy.helsebiblioteket.no/mesh/?term=aged>)
8. Kirkevold M., Brodtkorb K., Ranhoff A.H., (2008) *Geriatrisk sykepleie, god omsorg til den gamle pasienten*, 2. Utgave, Gyldendal Norsk Forlag
9. Reseptregisteret, *Statistikk fra reseptregisteret*, vedlegg 3
10. Statens legemiddelverk, *legemiddelsøk*, (sett 23.10.2014) (<http://www.legemiddelverket.no/Legemiddelsoek/Sider/default.aspx?searchquery=&f=Han;MtI;Vir;ATC;Var;Mar;Mid;Avr;&pane=0>)
11. Dalland O.,(2014) *Metode og oppgaveskriving*, 5.utgave, Gyldendal Norsk Forlag AS
12. Sheperd J., et al., *Pravastatin in elderly individuals at risk of vascular disease (PROSPER): a randomised controlled trial*, The Lancet, 2002, 360: 1623-30
13. Scandinavian Simvastatin Survival Study Group, *Randomised trial of cholesterol lowering in 4444 patients with coronary heart disease: the Scandinavian Simvastatin Survival Study (4S)*, Lancet 1994; 344: 1383-9
14. Viken, I., Misje, H.K., VG, *Advarer mot kolesterolmedisiner*, (Publisert 05.03.2012)(Sett 12.12.2014), (<http://www.vg.no/forbruker/helse/helse-og-medisin/advarer-mot-kolesterolmedisiner/a/10061242/>)
15. NPS Medicinewise, *Benefits and risks of statin use in older people*, (publisert 30.08.2013)(sett 18.10.2014) (<http://www.nps.org.au/topics/ages-life-stages/for-individuals/older-people-and-medicines/for-health-professionals/evidence-and-guidelines/using-statins>)

16. Helsebiblioteket, Ansvarlig redaktør Magne Nylenna, *databaser*, (Sett 31.01.2015)
<http://www.helsebiblioteket.no/databaser?theme=11137>
17. Dagens medisin, *Om dagens medisin*, (Sett 12.12.2014)
<http://www.dagensmedisin.no/om-dagens-medisin/>
18. Folkehelseinstituttet, *Velkommen til Reseptregisteret*, (Oppdatert mars 2014)
<http://www.reseptregisteret.no/default.aspx>
19. Statens legemiddelverk, *Legemiddelvisning, Crestor- 10 mg*, (Sett 25.01.2015)
(<http://www.legemiddelverket.no/Legemiddelsoek/Sider/Legemiddelvisning.aspx?pakningId=caa063f4-00fc-4282-9bb9-17820a4d7dc9&searchquery=rosuvastatin&f=Han;Mtl;Vir;ATC;Var;Mar;Mid;Avr&pane=0>)
20. Helsebiblioteket, Ansvarlig redaktør Magne Nylenna, *Om helsebiblioteket.no*, (sett 31.01.2015) <http://www.helsebiblioteket.no> om helsebiblioteket
21. Deedwania P., et al., *Effects of Intensive Versus Moderate Lipid-Lowering Therapy on Myocardial Ischemia in older Patients With Corona Heart Disease, Results of the study Assessing goals in the elderly (SAGE)*, *Circulation*. 2007; 115: 700-707
22. Heart Protection Study Collaborative Group, *MRC/BHF Heart Protection Study of cholesterol lowering with simvastatin in 20 536 high-risk individuals: a randomised placebocontrolled trial*, *Lancet*. 2002;360:7-22
23. Felleskatalogen AS, *Crestor*, (Sist endret: 14.11.2014)(Sett 25.11.2014)
(<http://www.felleskatalogen.no/medisin/crestor-astrazeneca-547695?>)
24. Tidsskrift for den norske legeforening, *Oversiktsartikkel*, (Sett 31.01.2015)
(<http://tidsskriftet.no/Innhold/Forfatterveiledningen/Artikkeltyper/Oversiktsartikkel>)
25. Sand O., et al. (2006) *Menneskekroppen. Fysiologi og anatomi*, 2.utgave 2012, Gyldendal Norsk Forlag AS
26. Lemke T.L et.al. (2013)*Foye's Principles of Medicinal Chemistry*, 7.utg. Wolters Klower, Lippincott Williams & Wilkins
27. Moore, D., *Patenting statins*, (Oppdatert 20.06.2012)
(http://www.davidmoore.org.uk/Sec04_06.htm)
28. Rang H.P et al,(2012)*Rang and Dales Pharmacology*, 7.utg. Elsevier Churchill Livingstone
29. Foreningen for utgivelse av Norsk legemiddelhåndbok, *Hyperlipidemi*, (Publisert: 24.05.2013) (Sist endret: 18.06.2014)
(<http://legemiddelhandboka.no/Terapi/søker/+%2Baterosklerose/13299>)

30. Helsedirektoratet, *Nasjonalt faglig retningslinje for individuell primærforebygging av hjerte- karsykdom*, (Publisert april 2009), (helsedirektoratet.no)
31. Spigset O., *Cytokrom P-450-systemet*, Tidsskrift for den Norske Lægeforening 2001,Nr. 28 – 20. November 2001, 121:3296 – 8
32. Marchi RC Statins Therapy: *Effects on Plasma Fibrinogen Levels and Fibrinolysis*. J Nutr Disorders Ther (2012) S6:001. doi: 10.4172/2161-0509.S6-001
33. Wuller T.B., (2011) *Geriatrici. En medisinsk lærebok*, Oslo, Gyldendal Akademisk
34. Helsedirektoratet, Nasjonalt handlingsprogram for palliasjon i kreftomsorgen, *Delirium*, (utgitt 07/2013))
35. Statistisk sentralbyrå, *Nøkkeltall for befolkning*, (oppdatert 01.10.2014) (sett 22.10.2014) (<http://www.ssb.no/befolkning/nokkeltall/befolkning>)
36. Statistisk sentralbyrå, *Tabell: 06969: Brukarar av pleie- og omsorgstenester, etter alder og tenestetype (K)*, (Sett 22.10.2014) (<https://www.ssb.no/statistikkbanken/selectout/ShowTable.asp?FileformatId=2&Queryfile=201511312417324142390IPL0ShjemInstTj&PLanguage=0&MainTable=IPL0ShjemInstTj&otsize=6>)
37. Selmer R., Lindman A.S., Tverdal A., Pedersen J.I., Veierød M.B., *Modell for estimering av kardiovaskulær risiko i Norge*, Tidsskr.Nor.Legeforen. nr.3,2008,128:286-90
38. Reiner Z, Catapano AL, De Backer G et al. *ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias: the Task Force for the management of dyslipidaemias of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Atherosclerosis Society (EAS)*. Eur Heart J 2011; 32: 1769 – 818)
39. Helsedirektoratet, *Nasjonale faglige retningslinjer, Diabetes, Forebygging, diagnostikk og behandling*, 2009, IS-1674)
40. Ranhoff A.H., et al., *Uheldig legemiddelbruk hos eldre*, Tidsskr Nor Legeforen 2010; 130:1809 (http://www.pasientsikkerhetsprogrammet.no/no/I+trygge+hender/Innsatsområder/_attachmen t/929? ts=13640005354)
41. Rognstad S., et al., *Defining explicit criteria for assessing inappropriate prescriptions to elderly patients in general practice. The Norwegian General Practice (NorGeP) criteria*, Scand J Prim Health Care. 2009;27:153-9
42. Helsedirektoratet, *bivirkninger av legemidler*, (sist oppdatert 08.05.2013)(sett 07.01.2015) ([https://helsenorge.no/legemidler/bivirkninger-av-legemidler\)B](https://helsenorge.no/legemidler/bivirkninger-av-legemidler)B))

43. Foreningen for utgivelse av Norsk legemiddelhåndbok, Muskelsmertesyndromene, (Sett 09.01.2015) (<http://legemiddelhandboka.no/Terapi/22006/?ids=22010#i22010>)
44. J Schjøtt, *Statiner og muskelbivirkninger*, Nr. 30 – 10. desember 2000, Tidsskr Nor Lægeforen 2000; 120:3729 – 31
45. Lloyd, S.M., Stott, D.J., et al., *Long-Term effects of Statin Treatment in Elderly People: Extended FollowUp of the PROspective Study of Pravastatin in the Elderly at Risk (PROSPER)*, PLoS One. 2013 Sep 2;8(9):e72642. doi:10.1371/journal.pone.0072642
46. Kendrick M., *The great cholesterol con*, <http://drmalcolmkendrick.org>
47. Ravnskov U., et.al., *Ett statinpiller för mycket*, läkartidningen nr 43 2011 volym 108 (<http://www.lakartidningen.se/Functions/OldArticleView.aspx?articleId=17180>)
48. Bonovas S., Sitaras N.M., *Does Pravastatin promote cancer in elderly patients? A meta-analysis*, CMAJ, February 2007, 176(5)
49. Bhardwaj S., Selvarajah S., Schneider E.B., *Muscular effects of statins in the elderly female: a review*, Clinical Interventions in Aging 2013;8 47-59
50. Chintan D.S., et al, *Non-cardiovascular effects associated with statins*, BMJ 2014;349:g3743
51. McGuinness B., et.al. Cochrane review on "statins for the treatment of dementia", Int J Geriatr Psychiatry 2013; 28: 119-126
52. Statens legemiddelverk, seksjon for legemiddelovervåkning, *Bivirkningsrapport 2012*, (<http://www.relis.no/Bivirkninger/~media/RELIS/Innhold/Bivirkninger/Arssrapporter%20bivirkninger/Bivirkningsrapport%202012.ashx>)
53. NICE National Institute for Health and Care Excellence, *Lipid modification: cardiovascular risk assessment and the modification of blood lipids for the primary and secondary prevention of cardiovascular disease*, (Publisert juli 2014) (<http://www.nice.org.uk/guidance/cg181/resources/guidance-lipid-modification-cardiovascular-risk-assessment-and-the-modification-of-blood-lipids-for-the-primary-and-secondary-prevention-of-cardiovascular-disease-pdf>)
54. Petersen LK, Christensen K, Kragstrup J. *Lipid-lowering treatment to the end? A review of observational studies and RCTs on cholesterol and mortality in 80+-year olds*. Age Ageing 2010;39:674–80
55. Strandberg T.E., et. Al. *Mortality and incidence of cancer during 10-year follow-up of the Scandinavian Simvastatin Survival Study (4S)*, The Lancet 2004; 364:771-77

56. T, Nordheim OF, Halvorsen S, Selmer RM, Kristiansen IS. *Kostnader og leveårsgevinster ved medikamentell primærforebygging av hjertekarsykdom. Rapport Nr 34-2008. Oslo: Nasjonalt kunnskapssenter for helsetjenesten, 2008*

57. Madsen S., Dagens Medisin, *Legemiddelbruk i Norge – for lite, for mye eller passe?*

(Publisert 02.04.12) (Sett 02.02.15)

<http://www.dagensmedisin.no/Pages/Blogs/BlogPostView.aspx?id=118811>

Vedlegg

Vedlegg 1:

Reseptregisteret

					Antall brukere	Befolknings-grunnlag
ADHD-midler	2013	65 - 69	Begge kjønn	Hele landet	77	275 552
		70 - 74	Begge kjønn	Hele landet	36	185 084
		75 - 79	Begge kjønn	Hele landet	34	136 474
		80 - 84	Begge kjønn	Hele landet	21	109 530
		85 - 89	Begge kjønn	Hele landet	5	75 969
		90+	Begge kjønn	Hele landet	under 5	47 472
Allergimidler	2013	65 - 69	Begge kjønn	Hele landet	49 861	275 552
		70 - 74	Begge kjønn	Hele landet	31 349	185 084
		75 - 79	Begge kjønn	Hele landet	21 575	136 474
		80 - 84	Begge kjønn	Hele landet	15 493	109 530
		85 - 89	Begge kjønn	Hele landet	9 135	75 969
		90+	Begge kjønn	Hele landet	4 356	47 472
Antibiotika	2013	65 - 69	Begge kjønn	Hele landet		275 552
		70 - 74	Begge kjønn	Hele landet	57 364	185 084
		75 - 79	Begge kjønn	Hele landet	45 922	136 474
		80 - 84	Begge kjønn	Hele landet	39 314	109 530
		85 - 89	Begge kjønn	Hele landet	27 649	75 969
		90+	Begge kjønn	Hele landet	16 079	47 472
Antidepressiva	2013	65 - 69	Begge kjønn	Hele landet	26 850	275 552
		70 - 74	Begge kjønn	Hele landet	18 701	185 084
		75 - 79	Begge kjønn	Hele landet	16 105	136 474
		80 - 84	Begge kjønn	Hele landet	14 436	109 530
		85 - 89	Begge kjønn	Hele landet	10 527	75 969
		90+	Begge kjønn	Hele landet	5 811	47 472
Astma- og KOLS-midler	2013	65 - 69	Begge kjønn	Hele landet	36 985	275 552
		70 - 74	Begge kjønn	Hele landet	26 743	185 084
		75 - 79	Begge kjønn	Hele landet	21 049	136 474
		80 - 84	Begge kjønn	Hele landet	16 170	109 530
		85 - 89	Begge kjønn	Hele landet	9 065	75 969
		90+	Begge kjønn	Hele landet	3 570	47 472
Blodtrykksmidler (brukes også ved andre hjerte/kar sykdommer)	2013	65 - 69	Begge kjønn	Hele landet	133 218	275 552
		70 - 74	Begge kjønn	Hele landet	105 346	185 084
		75 - 79	Begge kjønn	Hele landet	87 759	136 474
		80 - 84	Begge kjønn	Hele landet	75 703	109 530
		85 - 89	Begge kjønn	Hele landet	52 978	75 969
		90+	Begge kjønn	Hele landet	29 699	47 472
Demensmidler	2013	65 - 69	Begge kjønn	Hele landet	881	275 552
		70 - 74	Begge kjønn	Hele landet	1 562	185 084
		75 - 79	Begge kjønn	Hele landet	3 079	136 474

			80 - 84	Begge kjønn	Hele landet	4 181	109 530
			85 - 89	Begge kjønn	Hele landet	3 515	75 969
			90+	Begge kjønn	Hele landet	1 606	47 472
Diabetesmidler	2013		65 - 69	Begge kjønn	Hele landet	24	275 552
			70 - 74	Begge kjønn	Hele landet	575	185 084
			75 - 79	Begge kjønn	Hele landet	18	136 474
			80 - 84	Begge kjønn	Hele landet	832	109 530
			85 - 89	Begge kjønn	Hele landet	14	75 969
			90+	Begge kjønn	Hele landet	680	47 472
Hormontilskudd ved overgangsalder	2013		65 - 69	Begge kjønn	Hele landet	11	275 552
			70 - 74	Begge kjønn	Hele landet	570	185 084
			75 - 79	Begge kjønn	Hele landet	6 723	136 474
			80 - 84	Begge kjønn	Hele landet	2 897	109 530
			85 - 89	Begge kjønn	Hele landet	27	75 969
			90+	Begge kjønn	Hele landet	079	47 472
Kolesterolsenkende midler	2013		65 - 69	Begge kjønn	Hele landet	16	275 552
			70 - 74	Begge kjønn	Hele landet	137	185 084
			75 - 79	Begge kjønn	Hele landet	9 828	136 474
			80 - 84	Begge kjønn	Hele landet	6 466	109 530
			85 - 89	Begge kjønn	Hele landet	3 969	75 969
			90+	Begge kjønn	Hele landet	2 033	47 472
Migrenemidler	2013		65 - 69	Begge kjønn	Hele landet	92	275 552
			70 - 74	Begge kjønn	Hele landet	709	185 084
			75 - 79	Begge kjønn	Hele landet	73	136 474
			80 - 84	Begge kjønn	Hele landet	660	109 530
			85 - 89	Begge kjønn	Hele landet	58	75 969
			90+	Begge kjønn	Hele landet	812	47 472
Potensmidler	2013		65 - 69	Begge kjønn	Hele landet	45	275 552
			70 - 74	Begge kjønn	Hele landet	644	185 084
			75 - 79	Begge kjønn	Hele landet	25	136 474
			80 - 84	Begge kjønn	Hele landet	006	109 530
			85 - 89	Begge kjønn	Hele landet	7 951	75 969
			90+	Begge kjønn	Hele landet	4 667	47 472
Prevensjonsmidler unntatt spiraler og vaginalringer	2013		65 - 69	Begge kjønn	Hele landet	2 134	275 552
			70 - 74	Begge kjønn	Hele landet	1 030	185 084
			75 - 79	Begge kjønn	Hele landet	456	136 474
			80 - 84	Begge kjønn	Hele landet	456	109 530
			85 - 89	Begge kjønn	Hele landet	186	75 969
			90+	Begge kjønn	Hele landet	66	47 472
Smertestillende midler	2013		65 - 69	Begge kjønn	Hele landet	13	275 552
			70 - 74	Begge kjønn	Hele landet	420	185 084
			75 - 79	Begge kjønn	Hele landet	8 418	136 474
			80 - 84	Begge kjønn	Hele landet	4 468	109 530
			85 - 89	Begge kjønn	Hele landet	1 831	75 969
			90+	Begge kjønn	Hele landet	455	47 472
Smertestillende midler (unntatt morfinliknende virkestoffer)	2013		65 - 69	Begge kjønn	Hele landet	65	275 552
			70 - 74	Begge kjønn	Hele landet	10	185 084
			75 - 79	Begge kjønn	Hele landet	7	136 474
			80 - 84	Begge kjønn	Hele landet	under 5	109 530
			85 - 89	Begge kjønn	Hele landet	under 5	75 969
			90+	Begge kjønn	Hele landet	0	47 472
Smertestillende midler (unntatt morfinliknende virkestoffer)	2013		65 - 69	Begge kjønn	Hele landet	98	275 552
			70 - 74	Begge kjønn	Hele landet	363	185 084
			75 - 79	Begge kjønn	Hele landet	68	136 474
			80 - 84	Begge kjønn	Hele landet	438	109 530
			85 - 89	Begge kjønn	Hele landet	54	75 969
			90+	Begge kjønn	Hele landet	646	47 472
Smertestillende midler (unntatt morfinliknende virkestoffer)	2013		65 - 69	Begge kjønn	Hele landet	45	275 552
			70 - 74	Begge kjønn	Hele landet	648	185 084
			75 - 79	Begge kjønn	Hele landet	32	136 474
			80 - 84	Begge kjønn	Hele landet	171	109 530
			85 - 89	Begge kjønn	Hele landet	19	75 969
			90+	Begge kjønn	Hele landet	103	47 472
Sovermidler	2013		65 - 69	Begge kjønn	Hele landet	82	275 552
			70 - 74	Begge kjønn	Hele landet	007	185 084
			75 - 79	Begge kjønn	Hele landet	56	136 474
			80 - 84	Begge kjønn	Hele landet	751	109 530
			85 - 89	Begge kjønn	Hele landet	44	75 969
			90+	Begge kjønn	Hele landet	821	47 472
			65 - 69	Begge kjønn	Hele landet	37	275 552
			70 - 74	Begge kjønn	Hele landet	308	185 084
			75 - 79	Begge kjønn	Hele landet	26	136 474
			80 - 84	Begge kjønn	Hele landet	514	109 530
			85 - 89	Begge kjønn	Hele landet	15	75 969
			90+	Begge kjønn	Hele landet	868	47 472
			65 - 69	Begge kjønn	Hele landet	45	275 552
			70 - 74	Begge kjønn	Hele landet	733	185 084
						36	

				391		
Sovemidler og beroligende midler	2013	75 - 79	Begge kjønn	Hele landet	33	136 474
					351	
		80 - 84	Begge kjønn	Hele landet	31	109 530
					365	
		85 - 89	Begge kjønn	Hele landet	24	75 969
					263	
		90+	Begge kjønn	Hele landet	14	47 472
					911	
		65 - 69	Begge kjønn	Hele landet	62	275 552
					085	
		70 - 74	Begge kjønn	Hele landet	48	185 084
					002	
		75 - 79	Begge kjønn	Hele landet	43	136 474
					285	
		80 - 84	Begge kjønn	Hele landet	39	109 530
			892			
85 - 89	Begge kjønn	Hele landet	30	75 969		
			012			
90+	Begge kjønn	Hele landet	18	47 472		
			125			

ATC/DDD-versjon: 2014

Merknader:

Blanke felt for måltall betyr at antall brukere er 1, 2, 3 eller 4. Da skjules alle måltall på samme rad unntatt befolkning.

Valgte måltall:

Antall brukere

Befolkningsgrunnlag

Valgte søkekriterier:

Legemiddel:

- ADHD-midler omfatter "N06BA01 - Amfetamin, N06BA02 - Dexamfetamin, N06BA04 - Metylfenidat, N06BA09 - Atomoksetin".
- Allergimidler omfatter "R06A - Antihistaminer til systemisk bruk, R01AC - Antiallergiske midler, ekskl. kortikosteroider, R01AD - Kortikosteroider, inkl. kombinasjoner, R01B - Rhinologika til systemisk bruk, S01G - Karkontraherende og antiallergiske midler".
- Det er mange reseptfrie legemidler i ATC gruppe R06A. Vær oppmerksom på at et totale antall brukere av allergimidler derfor er høyere enn det som er registrert i Reseptregisteret.
- Antibiotika omfatter "J01 - Antibakterielle midler til systemisk bruk".
- Antidepressiva omfatter "N06A - Antidepressiva".
- Astma- og KOLS-midler omfatter "R03 - Midler ved obstruktiv lungesykdom".
- Blodtrykksmidler (brukes også ved andre hjerte/kar sykdommer) omfatter "C02 - Antihipertensiva, C03 - Diuretika, C07 - Betablokkere, C08 - Kalsiumantagonister, C09 - Midler med virkning på renin-angiotensinsystemet".
- Demensmidler omfatter "N06D - Midler mot demens".
- Diabetesmidler omfatter "A10 - Midler til diabetesbehandling".
- Hormontilskudd ved overgangsalder omfatter "G03C - Østrogener, G03F - Progestogener og østrogener i kombinasjon".
- Kolesterolsenkende midler omfatter "C10 - Lipidmodifiserende midler".
- Migrenemidler omfatter "N02C - Migrenemidler".
- Potensmidler omfatter "G04BE - Midler mot erektil dysfunksjon".
- Prevensjonsmidler unntatt spiraler og vaginalringer omfatter "G03A - Antikonseptiva, hormoner, systemiske".
- Smertestillende midler omfatter "M01A - Antiinflammatoriske og antireumatiske midler, ekskl. steroider, N02A - Opioider, N02B - Andre analgetika og antipyretika".
- Det er mange reseptfrie preparater i ATC gruppene M01A og N02B. Vær oppmerksom på at det totale antall brukere av smertestillende midler derfor er høyere enn det som er registrert i Reseptregisteret.
- Smertestillende midler (unntatt morfinliknende virkestoffer) omfatter "M01A - Antiinflammatoriske og antireumatiske midler, ekskl. steroider, N02B - Andre analgetika og antipyretika".
- Det er mange reseptfrie preparater i ATC gruppene M01A og N02B. Vær oppmerksom på at det totale antall brukere av smertestillende midler derfor er høyere enn det som er registrert i Reseptregisteret.
- Sovemidler omfatter "N05C - Hypnotika og sedativa".
- Sovemidler og beroligende midler omfatter "N05B - Anxiolytika, N05C - Hypnotika og sedativa".

Periode: 2013

Alder: 65 - 69, 70 - 74, 75 - 79, 80 - 84, 85 - 89, 90+

Ikke valgte søkekriterier:

Kjønn: tallene i rapporten er for begge kjønn

Bosted: tallene i rapporten er for hele landet

Vedlegg 2:

Reseptregisteret

Rapport dato:

<http://www.reseptregist>
Nasjonalt

					Antall brukere	Befolknings-grunnlag	
C10AA01	004	65 - 69	Begge kjønn	Hele landet	17 819	172 195	161 601
		70 - 74	Begge kjønn	Hele landet	20 078	154 630	695 215
		75 - 79	Begge kjønn	Hele landet	18 875	143 238	23%
		80 - 84	Begge kjønn	Hele landet	12 475	123 400	
		85 - 89	Begge kjønn	Hele landet	3 256	68 134	
	013	90+	Begge kjønn	Hele landet	389	33 618	
		65 - 69	Begge kjønn	Hele landet	51 102	275 552	303 378
		70 - 74	Begge kjønn	Hele landet	42 575	185 084	830 081
		75 - 79	Begge kjønn	Hele landet	36 786	136 474	37%
		80 - 84	Begge kjønn	Hele landet	31 360	109 530	
C10AA03	004	85 - 89	Begge kjønn	Hele landet	18 520	75 969	
		90+	Begge kjønn	Hele landet	6 235	47 472	
		65 - 69	Begge kjønn	Hele landet	6 287	172 195	
		70 - 74	Begge kjønn	Hele landet	6 691	154 630	
		75 - 79	Begge kjønn	Hele landet	6 084	143 238	
	013	80 - 84	Begge kjønn	Hele landet	3 860	123 400	
		85 - 89	Begge kjønn	Hele landet	1 067	68 134	
		90+	Begge kjønn	Hele landet	152	33 618	
		65 - 69	Begge kjønn	Hele landet	3 591	275 552	
		70 - 74	Begge kjønn	Hele landet	3 211	185 084	
C10AA05	004	75 - 79	Begge kjønn	Hele landet	2 797	136 474	
		80 - 84	Begge kjønn	Hele landet	2 290	109 530	
		85 - 89	Begge kjønn	Hele landet	1 253	75 969	
		90+	Begge kjønn	Hele landet	422	47 472	
		05 - 09	Begge kjønn	Hele landet	19 092	172 195	
	013	70 - 74	Begge kjønn	Hele landet	18 401	154 630	
		75 - 79	Begge kjønn	Hele landet	15 175	143 238	
		80 - 84	Begge kjønn	Hele landet	9 090	123 400	
		85 - 89	Begge kjønn	Hele landet	2 489	68 134	
		90+	Begge kjønn	Hele landet	321	33 618	
C10AA07	004	65 - 69	Begge kjønn	Hele landet	36 313	275 552	
		70 - 74	Begge kjønn	Hele landet	26 708	185 084	
		75 - 79	Begge kjønn	Hele landet	18 475	136 474	
		80 - 84	Begge kjønn	Hele landet	11 623	109 530	
		85 - 89	Begge kjønn	Hele landet	5 011	75 969	
	013	90+	Begge kjønn	Hele landet	1 238	47 472	
		65 - 69	Begge kjønn	Hele landet	0	0	
		70 - 74	Begge kjønn	Hele landet	0	0	
		75 - 79	Begge kjønn	Hele landet	0	0	
		80 - 84	Begge kjønn	Hele landet	0	0	
013	85 - 89	Begge kjønn	Hele landet	0	0		
	90+	Begge kjønn	Hele landet	0	0		
	65 - 69	Begge kjønn	Hele landet	1 745	275 552		
	70 - 74	Begge kjønn	Hele landet	1 143	185 084		
	75 - 79	Begge kjønn	Hele landet	653	136 474		
013	80 - 84	Begge kjønn	Hele landet	267	109 530		
	85 - 89	Begge kjønn	Hele landet	54	75 969		
	90+	Begge kjønn	Hele landet	6	47 472		

ATC/DDD-versjon: 2014

Merknader:

Blanke felt for måttall betyr at antall brukere er 1, 2, 3 eller 4. Da skjules alle måttall på samme rad unntatt befolkning.

Valgte måttall:

Antall brukere
Befolkningsgrunnlag

Valgte søkekriterier:

Legemiddel:
- C10AA01 -simvastatin
- C10AA03 -pravastatin
- C10AA05 -atorvastatin
- C10AA07 -rosuvastatin

Periode: 2013, 2004

Alder: 65 - 69, 70 - 74, 75 - 79, 80 - 84, 85 - 89, 90+

Ikke valgte søkekriterier:

Kjønn: tallene i rapporten er for begge kjønn

Bosted: tallene i rapporten er for hele landet

Vedlegg 3:

Reseptregisteret

Rapport dato: 13.01.2015 15:35

<http://www.reseptregisteret.no>
Nasjonalt folkehelseinstitutt

					Antall brukere	Befolkningsgrunnlag
simvastatin	004	65 - 69	Begge kjønn	Hele landet	17 819	172 195
		70 - 74	Begge kjønn	Hele landet	20 078	154 630
		75 - 79	Begge kjønn	Hele landet	18 875	143 238
		80 - 84	Begge kjønn	Hele landet	12 475	123 400
		85 - 89	Begge kjønn	Hele landet	3 256	68 134
		90+	Begge kjønn	Hele landet	389	33 618
	013	65 - 69	Begge kjønn	Hele landet	51 102	275 552
		70 - 74	Begge kjønn	Hele landet	42 575	185 084
		75 - 79	Begge kjønn	Hele landet	36 786	136 474
		80 - 84	Begge kjønn	Hele landet	31 360	109 530
85 - 89		Begge kjønn	Hele landet	18 520	75 969	
pravastatin	004	65 - 69	Begge kjønn	Hele landet	6 287	172 195
		70 - 74	Begge kjønn	Hele landet	6 691	154 630
		75 - 79	Begge kjønn	Hele landet	6 084	143 238
		80 - 84	Begge kjønn	Hele landet	3 860	123 400
		85 - 89	Begge kjønn	Hele landet	1 067	68 134
		90+	Begge kjønn	Hele landet	152	33 618
	013	65 - 69	Begge kjønn	Hele landet	3 591	275 552
		70 - 74	Begge kjønn	Hele landet	3 211	185 084
		75 - 79	Begge kjønn	Hele landet	2 797	136 474
		80 - 84	Begge kjønn	Hele landet	2 290	109 530
85 - 89		Begge kjønn	Hele landet	1 253	75 969	
atorvastatin	004	65 - 69	Begge kjønn	Hele landet	422	47 472
		70 - 74	Begge kjønn	Hele landet	19 092	172 195
		75 - 79	Begge kjønn	Hele landet	18 401	154 630
		80 - 84	Begge kjønn	Hele landet	15 175	143 238
		85 - 89	Begge kjønn	Hele landet	9 090	123 400
		90+	Begge kjønn	Hele landet	2 489	68 134
	013	65 - 69	Begge kjønn	Hele landet	321	33 618
		70 - 74	Begge kjønn	Hele landet	36 313	275 552
		75 - 79	Begge kjønn	Hele landet	26 708	185 084
		80 - 84	Begge kjønn	Hele landet	18 475	136 474
85 - 89		Begge kjønn	Hele landet	11 623	109 530	
rosuvastatin	004	65 - 69	Begge kjønn	Hele landet	1 238	47 472
		70 - 74	Begge kjønn	Hele landet	0	0
		75 - 79	Begge kjønn	Hele landet	0	0
		80 - 84	Begge kjønn	Hele landet	0	0
		85 - 89	Begge kjønn	Hele landet	0	0
		90+	Begge kjønn	Hele landet	0	0
	013	65 - 69	Begge kjønn	Hele landet	1 745	275 552
		70 - 74	Begge kjønn	Hele landet	1 143	185 084
		75 - 79	Begge kjønn	Hele landet	653	136 474
		80 - 84	Begge kjønn	Hele landet	267	109 530
85 - 89		Begge kjønn	Hele landet	54	75 969	
	90+	Begge kjønn	Hele landet	6	47 472	

ATC/DDD-versjon: 2014

Merknader:

Blanke felt for måttall betyr at antall brukere er 1, 2, 3 eller 4. Da skjules alle måttall på samme rad unntatt befolkning.

Valgte måttall:

Antall brukere
Befolkningsgrunnlag

Valgte søkekriterier:

Legemiddel:
- C10AA05 atorvastatin
- C10AA07 rosuvastatin
- C10AA03 pravastatin
- C10AA01 simvastatin
Periode: 2013, 2004
Alder: 65 - 69, 70 - 74, 75 - 79, 80 - 84, 85 - 89, 90+

Ikke valgte søkekriterier:

Kjønn: tallene i rapporten er for begge kjønn
Bosted: tallene i rapporten er for hele landet