

Statusartikel

Ugeskr Læger 2023;185:V05230302

Definition og afgrænsning af polyfarmaci

Sara Sommer Holst¹, Kristian Karstoft¹, Mikkel Erik Juul Jensen², Trine Rune Høgh Andersen³, Janne Unkerskov⁴ & Charlotte Vermehren^{1, 5}

1) Klinisk Farmakologisk Afdeling, Københavns Universitetshospital – Bispebjerg og Frederiksberg Hospital, 2) Ældresygdomme, Aarhus Universitetshospital, 3) Region Sjælland Sygehusapoteket/Klinisk Farmaci, 4) KAP-H, Kvalitet i Almen Praksis i Hovedstaden, 5) Region Hovedstadens Apotek

Ugeskr Læger 2023;185:V05230302

HOVEDBUDSKABER

- Polyfarmaci har ikke en entydig og universel definition.
- Polyfarmaci er traditionelt set blevet defineret numerisk som brugen af fem eller flere samtidige lægemidler, men fremadrettet bør der fokuseres mere på problematisk polyfarmaci defineret som brug af uhensigtsmæssige lægemidler eller mere medicin end nødvendigt.
- En forståelse af polyfarmaci kan bruges til at undersøge sammenhængen mellem det at bruge mange lægemidler og helbredet. På den baggrund kan der udvikles interventioner til at tackle uhensigtsmæssig brug af medicin.

I Danmark får mere end halvdelen af befolkningen over 60 år udskrevet mere end fem forskellige slags lægemidler, mens næsten hver femte får udskrevet mindst ti forskellige slags lægemidler [1]. I 2030 vil der være omkring 700.000 danskere over 75 år, hvilket er en stigning på knap 30% i forhold til i dag [2]. Kroniske sygdomme er særligt udbredt blandt ældre [3, 4], og i takt med at befolkningen bliver ældre og mere multisyg, stiger behovet for medicinsk behandling og dermed også risikoen for polyfarmaci. Mange lever således i dag længere end tidligere med sygdomme, som kræver løbende medicinsk behandling [2].

DEFINITION AF POLYFARMACI

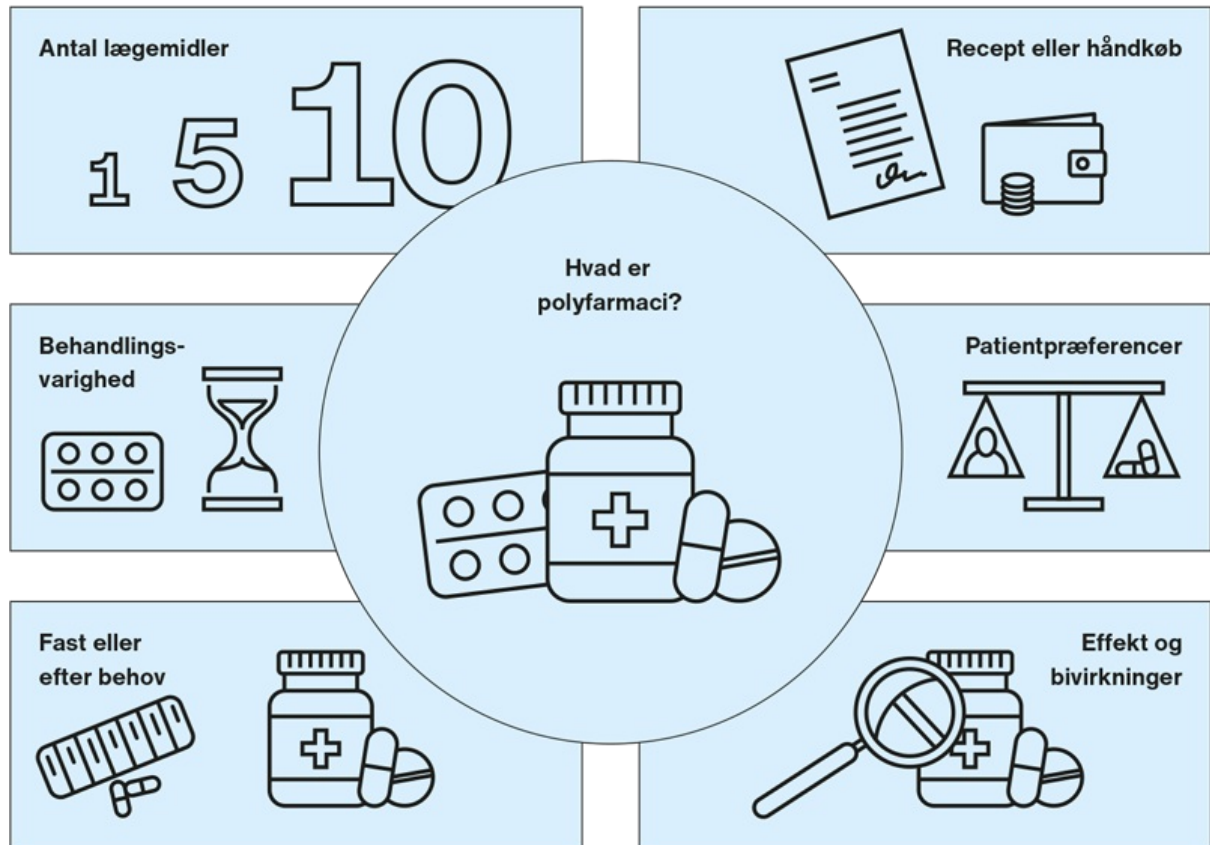
Begrebet polyfarmaci har været anvendt i over 150 år og betyder – direkte oversat – brug af mange lægemidler [5]. Der har gennem tiden været fremsat flere forslag til en definition af polyfarmaci, men der findes endnu ingen entydig og universel definition af begrebet. WHO har defineret polyfarmaci således:

»Polyfarmaci er samtidig brug af mange lægemidler. Selvom der ikke findes en standarddefinition, så er polyfarmaci ofte defineret som rutinemæssig brug af fem eller flere lægemidler, som inkluderer både receptpligtig medicin, håndkøbsmedicin og naturlægemidler eller kosttilskud« [6].

Som det ses af definitionen fra WHO, medregnes naturlægemidler og kosttilskud også i antallet af lægemidler. Dette er ikke typisk, sammenlignet med definitioner fundet i litteraturen, hvor naturlægemidler ikke medregnes [7-11]. I et systematisk review fra 2017 fandt man 138 forskellige definitioner af polyfarmaci [10]. Herefter blev der fundet fem yderligere definitioner i 2020 [7]. I langt størstedelen anvendes numeriske definitioner, hvor polyfarmaci oftest defineres som samtidig brug af fem eller flere receptpligtige lægemidler [7-11]. Ud over de numeriske definitioner angives også deskriptive definitioner af polyfarmaci [8, 9, 12]. Definitionerne opdeles, så de numeriske primært fokuserer på antallet af lægemidler, og de deskriptive primært fokuserer på, om

polyfarmacien er hensigtsmæssig og forventet gavnlig eller uhensigtsmæssig og potentielt skadelig for patienten [12]. Enkelte kombinerer en numerisk og en deskriptiv definition med information om antallet af lægemidler, eventuelt inklusive typen af medicin (receptpligtig eller håndkøb), brugen af medicin (fast eller efter behov) og/eller behandlingsvarigheden samt en vurdering af hensigtsmæssigheden af lægemidlerne (Figur 1) [9]. Hovedtyperne af polyfarmacidefinitioner er givet i Tabel 1.

FIGUR 1 Illustration af elementer i definitioner af polyfarmaci.



TABEL 1 Typer af definitioner af polyfarmaci baseret på to systematiske review [7, 10].

Type	Eksempler
Numerisk	Brugen af ≥ 5 samtidige receptpligtige lægemidler Brugen af ≥ 10 lægemidler inkl. håndkøbsmedicin Brugen af ≥ 5 samtidige receptpligtige lægemidler som både anvendes fast og efter behov Brugen af ≥ 5 lægemidler fast dgl. i > 3 mdr. Brugen af ≥ 5 lægemidler fast dgl. i forbindelse med hospitalsindlæggelse
Deskriptiv ^a	Anvendelse af medicin, der samlet set vurderes at være (mere til skade end) til gavn for patienten Anvendelse af medicin, der vurderes at være (u)hensigtsmæssig for patienten

a) Definitionen er af negativ eller positiv karakter.

Numeriske definitioner

Der er forskel på, hvor mange lægemidler de numeriske definitioner er baseret på. I forskellige review er der angivet 2-11 lægemidler [10], fem, seks, syv eller ti lægemidler [7] eller fire eller flere lægemidler [13]. Sundhedsdatastyrelsen udgav i efteråret 2022 en ny rapport over andelen af befolkningen i behandling med polyfarmaci [14]. Her defineres polyfarmaci som samtidig brug af mindst fem lægemidler indløst på recept, hvormed håndkøbsmedicin ikke medregnes [14]. Andre differentierer den numeriske definition af polyfarmaci på baggrund af sværhedsgraden ved brug af begreber som f.eks. mindre polyfarmaci ved samtidig brug af 2-4 lægemidler og større polyfarmaci ved brug af fem eller flere lægemidler [10] samt »overdreven polyfarmaci« eller »hyper-polyfarmaci« ved samtidig brug af ti eller flere lægemidler [8, 9]. Der er desuden blevet argumenteret for, at i takt med at befolkningen bliver ældre, mere kronisk syge og anvender mere medicin, kan det være hensigtsmæssigt, at den numeriske grænse for, hvad vi definerer som polyfarmaci, flytter sig [9]. Således har ældre numeriske definitioner af polyfarmaci angivet samtidig brug af to eller flere lægemidler som værende polyfarmaci, mens svær polyfarmaci tidligere har været angivet som værende brug af fem eller flere lægemidler [12].

Deskriptive definitioner

I de deskriptive definitioner af polyfarmaci forsøger man i højere grad at beskrive hensigtsmæssigheden af polyfarmacien end blot at angive et numerisk antal. Hensigtsmæssig polyfarmaci er dog ligeledes svært at definere. I en dansk litteraturgennemgang af *Lau et al* fra 2023 har forfatterne forsøgt at opdele begrebet i tre domæner: et standardiseringsdomæne, et praksisdomæne og et værdidomæne [11]. Standardiseringsdomænet er karakteriseret ved, at man anvender nogle specifikke mål, normer eller modeller til vurdering af kvaliteten af

lægemiddelbehandlingen. Det kan f.eks. være brug af validerede værktøjer såsom STOPP/START-kriterierne eller Seponeringslisten [15-17]. Praksisdomænet beskriver i højere grad uhensigtsmæssig polyfarmaci som værende en dynamisk og kompleks proces, der foregår i den virkelige verdens kliniske miljø. Værdidomænet kendetegnes ved, at man undersøger polyfarmaci som værende en balancegang med både positive og negative sider, men uden en tydelig definition. Disse tre meget forskellige domæner skal gøre det tydeligt, at hensigtsmæssig polyfarmaci ikke er én velafgrænset størrelse, men et komplekst begreb, der dækker over mange forskellige patienter, organisationer og sundhedssystemer [11].

KLINISKE KONSEKVENSER AF POLYFARMACI

De kliniske konsekvenser af uhensigtsmæssig polyfarmaci er bedst undersøgt for den numeriske definition af begrebet, som findes associeret med ugunstige helbredstilstande såsom hyppigere hospitalsindlæggelser samt genindlæggelser, øget risiko for bivirkninger, fejlernæring, flere fald, kognitiv og fysisk svækkelse samt død [7, 18-21]. Der er dog ikke nødvendigvis en kausal sammenhæng mellem numerisk polyfarmaci og ovenstående uønskede hændelser. I et litteraturstudie fra 2019 undersøgte man risikofaktorer associeret med udvikling af numerisk polyfarmaci [22]. Her fandt man, at fremskreden alder, kognitiv svækkelse, manglende tilknytning til praktiserende læge, psykiatrisk diagnose, flere komorbiditeter, tilknytning til plejehjem eller bosted, og det at blive fulgt af flere forskellige medicinske specialer alt sammen øgede risikoen for at udvikle numerisk polyfarmaci [22]. I flere studier har man forsøgt at justere for sådanne potentielle konfoundere med blandede resultater [6]. Således blev det f.eks. i to danske undersøgelser fundet, at numerisk polyfarmaci øgede risikoen for at dø, også efter man havde justeret for kendte risikofaktorer [23, 24]. Andre har derimod fundet, at associationen imellem numerisk polyfarmaci og død forsvandt, når man justerede for kendte risikofaktorer [25].

Generelt bør numerisk polyfarmaci mest ses som en indikator for potentielt uønskede kliniske hændelser, da en årsagssammenhæng mellem kliniske hændelser og antallet af lægemidler ikke er entydigt bevist [7]. Derfor er det værd at understrege, at meget medicin ikke nødvendigvis er for meget medicin. Ikke mindst fordi uhensigtsmæssig lægemiddelbehandling ikke kun omfatter overmedicinering, men også ukorrekt medicinering og undermedicinering [26]. Der bør differentieres mellem hensigtsmæssig og uhensigtsmæssig polyfarmaci. De kliniske konsekvenser af uhensigtsmæssig polyfarmaci kan belyses igennem forskellige interventionsstudier, hvor man netop søger at optimere lægemiddelbehandlingen, så den per definition er så »hensigtsmæssig« som mulig. Selvom resultaterne af sådanne interventioner er blandede [7, 13], har man dog i nogle lodtrækningsstudier kunnet se effekt på faldrisiko, delirium, lægekontakter, skadestuekontakter, indlæggelsestid, nyrefunktion, funktionsniveau, livskvalitet og medicinomkostninger [27, 28].

UDFORDRINGERNE MED DEFINITIONERNE AF POLYFARMACI

En numerisk tilgang til en definition af polyfarmaci er ikke nødvendigvis den bedste strategi. Det at tage mange forskellige lægemidler er ikke nødvendigvis uhensigtsmæssigt, da det kan være både en rationel og passende behandling for en given patient [8]. Desuden tager en numerisk definition af polyfarmaci ikke højde for tilstedeværelsen af specifikke komorbiditeter og gør det vanskeligt at vurdere sikkerheden og det hensigtsmæssige ved en given lægemiddelbehandling [10]. Derfor er en mere deskriptiv definition blevet foreslået af mange [7, 8, 10, 13, 26]. Der er behov for et skift i retning af begrebet »hensigtsmæssig polyfarmaci« ved brug af en mere holistisk tilgang, hvor lægemiddelbehandling vurderes ud fra komorbiditeter og patientpræferencer iht. den bedste tilgængelige evidens for at optimere den individuelle patients lægemiddelbehandling [10]. På den baggrund kan polyfarmaci måske bedst sammenlignes med andre observerede risikofaktorer som f.eks. blodtryk, hvor observationen (tallet) i sig selv ikke er så vigtig som

observationen set i forhold til patienten: Det, der er et for højt blodtryk for den ene, kan være acceptabelt for den anden. Tilsvarende kan den medicin, som er uhensigtsmæssig for en patient, være hensigtsmæssig for en anden.

Dog kan en numerisk definition af polyfarmaci være et praktisk udgangspunkt for en vurdering af hensigtsmæssigheden af en lægemiddelbehandling, da risikoen for bivirkninger og interaktioner stiger med et stigende antal lægemidler. Det er forholdsvis simpelt at identificere numerisk polyfarmaci i databaser og journalsystemer, hvorfor denne definition stadig anvendes. Dog kan en kombination af en numerisk og deskriptiv definition af polyfarmaci være at foretrække.

GRUNDE TIL AT DEFINERE POLYFARMACI

På populationsniveau kan en entydig og klar definition af polyfarmaci være nødvendig for at undersøge sammenhænge mellem anvendelse af mange lægemidler og forekomst af lægemiddelrelaterede problemer [9], ikke mindst hvis fremtidige undersøgelser kan definere polyfarmaci mere konsekvent, specifikt for den undersøgte population [29]. I den kliniske hverdag bliver spørgsmålet ikke så meget, om man kan definere polyfarmaci, men snarere om man kan identificere patienterne med uhensigtsmæssig polyfarmaci. Det kan for eksempel forstås som:

»De patienter hos hvem man kan forvente et bedre forløb, hvis der sættes målrettet ind for at optimere den samlede lægemiddelbehandling«.

En sådan identifikation kræver kendskab til både patienterne, medicinen og ikke mindst kombinationen af de to. Det ligger uden for denne artikels sigte at gå i dybden med det, men der er udviklet flere redskaber, også på dansk [16, 17, 30], til at guide behandleren til at sætte målrettet ind. Netop i en tid med flere og flere patienter, som har multimorbiditet og tager flere og flere lægemidler, bliver den målrettede indsats afgørende af hensyn til både patient og sundhedsvæsen.

KONKLUSION

Der findes mange forskellige definitioner af polyfarmaci, med forskellige anvendelsesmuligheder. Det afspejler ikke kun kompleksiteten i selve begrebet, men også et vedvarende ønske hos både kliniker og forsker om at forstå sammenhængen mellem det at bruge mange lægemidler og patientens helbredstilstand og præferencer. Ved læsning af litteratur om polyfarmaci er det vigtigt at gøre sig klart, hvilken definition der benyttes, samt hvilke fordele og begrænsninger den anvendte definition har.

Korrespondance *Charlotte Vermehren*. E-mail: charlotte.vermehren@regionh.dk

Antaget 15. august 2023

Publiceret på ugeskriftet.dk 16. oktober 2023

Interessekonflikter ingen. Forfatterens ICMJE-formularer er tilgængelige sammen med artiklen på ugeskriftet.dk

Referencer findes i artiklen publiceret på ugeskriftet.dk

Artikelreference Ugeskr Læger 2023;185:V05230302

SUMMARY

Definition of and delimitation of polyfarmaci

Sara Sommer Holst, Kristian Karstoft, Mikkel Erik Juul Jensen, Trine Rune Høgh Andersen, Janne Unkerskov & Charlotte Vermehren

Ugeskr Læger 2023;185:V05230302

At present, there is no clear and universal definition of polypharmacy. This review summarises the most common definitions and discusses the challenges in finding one suitable definition. Most of the literature has defined polypharmacy as the simultaneous use of five or more drugs. It is known that polypharmacy can lead to an increased risk of adverse health outcomes. However, a lot of medicine is not necessarily too much medicine. Preferentially, a definition should therefore differentiate between appropriate and inappropriate polypharmacy. As a universal definition has not yet been established, it is important to consider the definition used in the literature describing polypharmacy.

REFERENCER

1. Christensen LD, Reilev M, Juul-Larsen HG et al. Use of prescription drugs in the older adult population—a nationwide pharmacoepidemiological study. *Eur J Clin Pharmacol.* 2019;75(8):1125–1133. doi 10.1007/s00228-019-02669-2.
2. Gør Danmark sundere. Sundhedsministeriet, 2022. [https://sum.dk/Media/637831953766403005/Regeringens%20sundhedsudspil%202022%20\(tilg%c3%a6ngelig%20PDF\).pdf](https://sum.dk/Media/637831953766403005/Regeringens%20sundhedsudspil%202022%20(tilg%c3%a6ngelig%20PDF).pdf) (30. aug 2023).
3. Frølich A, Stockmarr A. Multisygdom i Danmark – beskrivelse af sygdomsclustre og social ulighed. Region Sjælland, Videns- og forskningscenter for multisygdom og kronisk sygdom, 2022. <https://www.regioner.dk/media/23143/multisygdom-i-danmark-beskrivelse-af-sygdomsclustre-og-social-ulighed-27012023.pdf> (30. aug 2023).
4. Frølich A, Olesen F, Kristensen I. Hvidbog om multisygdom - dokumentation af multisygdom i det danske samfund – fra silotænkning til sammenhæng 1. udgave, 2017. (30. aug 2023).
5. Varghese D, Ishida C, Haseer Koya H. Polypharmacy. StatPearls Publishing, 2023. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK532953/> (19. apr 2023).
6. Medication safety in polypharmacy. World Health Organization, 2019. <https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/325454/WHO-UHC-SDS-2019.11-eng.pdf?ua=1> (19. apr 2023).
7. Pazan F, Wehling M. Polypharmacy in older adults: a narrative review of definitions, epidemiology and consequences. *Eur Geriatr Med.* 2021;12(3):443–52.
8. Khezrian M, McNeil CJ, Murray AD, Myint PK. An overview of prevalence, determinants and health outcomes of polypharmacy. *Ther Adv Drug Saf.* 2020;11:2042098620933741.
9. Sirois C, Domingues NS, Laroche M-L et al. Polypharmacy definitions for multimorbid older adults need stronger foundations to guide research, clinical practice and public health. *Pharmacy (Basel).* 2019;7(3):126.
10. Masnoon N, Shakib S, Kalisch-Ellett L, Caughey GE. What is polypharmacy? *BMC Geriatrics.* 2017;17(1):230.
11. Lau SR, Waldorff F, Holm A et al. Disentangling concepts of inappropriate polypharmacy in old age: a scoping review. *BMC Public Health.* 2023;23(1):245.
12. Veehof LJ, Jong BM, Haaijer-Ruskamp F. Polypharmacy in the elderly – a literature review. *Eur J Gen Pract.* 2000;6(3):98–106.
13. Rankin A, Cadogan CA, Patterson SM et al. Interventions to improve the appropriate use of polypharmacy for older people. *Cochrane Database Syst Rev.* 2018;2018(9):CD008165.
14. Sundhedsdatastyrelsen. Andelen i behandling med polyfarmaci er stort set uændret i den samlede befolkning, men faldet blandt ældre siden 2010. [file:///C:/Users/sfra0066/Downloads/Polyfarmaci%202010_21%20\(2\).pdf](file:///C:/Users/sfra0066/Downloads/Polyfarmaci%202010_21%20(2).pdf) (30. aug 2023).
15. O'Mahony D, O'Sullivan D, Byrne S et al. STOPP/START criteria for potentially inappropriate prescribing in older people: version 2. *Age Ageing.* 2015;44(2):213–8.
16. Sundhedstyrelsen, Rationel farmakoterapi. Seponeringslisten 2023. https://www.sundhed.dk/content/cms/48/108748_seponeringslisten.pdf (30. aug 2023).
17. Dansk Selskab for Geriatri. Screening Tool of Older Persons' Prescriptions (STOPP), dansk version.

- https://geriatri.dk/admin/files/userfiles/dok/START_STOPP_dansk.pdf (17. apr 2023).
18. Gurwitz JH, Field TS, Harrold LR et al. Incidence and preventability of adverse drug events among older persons in the ambulatory setting. *JAMA*. 2003;289(9):1107-16.
 19. Pirmohamed M, James S, Meakin S et al. Adverse drug reactions as cause of admission to hospital: prospective analysis of 18 820 patients. *BMJ*. 2004;329(7456):15-9.
 20. Li Y, Zhang X, Yang L et al. Association between polypharmacy and mortality in the older adults: a systematic review and meta-analysis. *Arch Gerontol Geriatr*. 2022;100:104630.
 21. Davies LE, Spiers G, Kingston A et al. Adverse outcomes of polypharmacy in older people: systematic review of reviews. *J Am Med Dir Assoc*. 2020;21(2):181-7.
 22. Halli-Tierney AD, Scarbrough C, Carroll D. Polypharmacy: evaluating risks and deprescribing. *Am Fam Physician*. 2019;100(1):32-8.
 23. Brockhattingen KK, Anru PL, Masud T et al. Association between number of medications and mortality in geriatric inpatients: a Danish nationwide register-based cohort study. *Eur Geriatr Med*. 2020;11(6):1063-71.
 24. Pallesen AVJ, Kristiansen M, Westendorp RGJ, Mortensen LH. Polypharmacy occurrence and the related risk of premature death among older adults in Denmark: a nationwide register-based cohort study. *PLoS One*. 2022;17(2):e0264332.
 25. Schöttker B, Saum K-U, Muhlack DC et al. Polypharmacy and mortality: new insights from a large cohort of older adults by detection of effect modification by multi-morbidity and comprehensive correction of confounding by indication. *Eur J Clin Pharmacol*. 2017;73(8):1041-8.
 26. Cadogan CA, Ryan C, Hughes CM. Appropriate polypharmacy and medicine safety: when many is not too many. *Drug Saf*. 2016;39(2):109-16.
 27. Frankenthal D, Lerman Y, Kalendariev E, Lerman Y. Intervention with the screening tool of older persons potentially inappropriate prescriptions/screening tool to alert doctors to right treatment criteria in elderly residents of a chronic geriatric facility: a randomized clinical trial. *J Am Geriatr Soc*. 2014;62(9):1658-65.
 28. García-Gollarte F, Baleriola-Júlvez J, Ferrero-López I et al. An educational intervention on drug use in nursing homes improves health outcomes resource utilization and reduces inappropriate drug prescription. *J Am Med Dir Assoc*. 2014;15(12):885-91.
 29. Gnjidic D, Tinetti M, Allore HG. Assessing medication burden and polypharmacy: finding the perfect measure. *Expert Rev Clin Pharmacol*. 2017;10(4):345-7.
 30. Nord-KAP, Klinisk Farmakologisk Enhed, Geriatrisk Afdeling, Aalborg Universitetshospital, Region Nordjylland. Medicinsanering på plejehjem – en guide til seponering af medicin hos skrøbelige ældre, 2023. https://www.sundhed.dk/content/cms/67/123767_medicansanering-web.pdf (24. apr 2023).