

VIDENSKAB OG PRAKSIS | SEKUNDÆRPUBLIKATION

der visusforhold i hovedtræk og ændringerne i Hertelmål, som også delvist er afspejlet i de ultralydmålte øjemuskelstørrelser. Også motilitetsvurderingerne og den subjektive tilfredshedsscore ligger pænt.

Konklusionerne er: 1) at vi har et kirurgisk behandlingstilbud til en marginal og synstruet »hale« af det kliniske TAO-spektrum, 2) at indgrebet sandsynligvis bør tilbydes, før synet går for langt ned, og 3) at opgørelsen ikke har tilskyndet os til at skifte kirurgisk teknik.

Korrespondance: Hans C. Fledelius, Øjenafdeling E 2061, H:S Rigshospitalet, DK-2100 København Ø. E-mail rh03217@rh.dk

Antaget: 12. maj 2004
Interessekonflikter: Ingen angivet

Litteratur

- Laurberg P. Hyperthyreose. I: Lorenzen I, Bendixen G, Hansen NE, eds. Medicinsk Kompendium bind 2, 14 udg. København: Nyt Nordisk Forlag, Arnold Busck, 1994:2227-43.
- Linnet J, Hegedüs L, Bjerre PK. Neurokirurgisk behandling af patienter med svær thyreoidea-associeret oftalmopati. Ugeskr Læger 2002;164:2505-8.
- Åsman, P. Ophthalmological evaluation in thyroid-associated ophthalmopathy. Acta Ophthalmol Scand 2003;81:437-48.
- Rundle F, Wilson C. Development and course of exophthalmos and ophthalmoplegia in Grave's disease with special reference to the effect of thyroidectomy. Clin Sci 1945;5:177-94.
- Fledelius HC, Zimmermann-Belsing T, Feldt-Rasmussen U. Ultrasonically measured horizontal eye muscle thickness in thyroid-associated orbitopathy: cross-sectional and longitudinal aspects in a Danish series. Acta Ophthalmol Scand 2003;81:143-50.
- Mourits MP, Rose GE, Garrity JA et al. Surgical management of Graves' ophthalmopathy. I: Prummel MF, Wiersinga WM, Mourits MP et al, eds. Recent developments in Graves' ophthalmopathy. Boston: Kluwer Acad Publ, 2000:133-53.
- Linnet J, Hegedüs L, Bjerre P. Results of neurosurgical two-wall orbital decompression in the treatment of severe thyroid associated orbitopathy. Acta Ophthalmol Scand 2001;79:49-52.
- Larsen DA, Ehlers N, Bek T. Thyroid-associated orbitopathy (TAO) treated by lateral orbital decompression. Acta Ophthalmol Scand 2004;82:108-9.
- Fledelius HC. Eksoftalmometri og thyreoidea sygdom. Ugeskr Læger 1994;156:6528-31.
- Tallstedt L, Papatziomos G, Lundblad L et al. Results of transantral orbital decompression in patients with thyroid-associated ophthalmopathy. Acta Ophthalmol Scand 2000;78:206-10.
- Kalman R, Mourits MP, van der Pol JP et al. Coronal approach for rehabilitative orbital decompression in Graves' ophthalmopathy. Brit J Ophthalmol 1997;81:41-5.

Hyppige lægemiddelinteraktioner i almen praksis

Seniorforsker Lars Bjerrum, lektor Morten Andersen, cand.pharm. Gert Petersen & professor Jakob Kragstrup

Syddansk Universitet, Forskningsenheden for Almen Praksis, og Institut for Sundhedstjenesteforskning, Klinisk Farmakologi, og Pharmakon, Apotekernes konference- og uddannelsescenter, Hillerød

Resumé

Introduktion: En lægemiddelinteraktion opstår, hvis effekten af et lægemiddel påvirkes af en samtidig eller forudgående indtagelse af et andet lægemiddel. Interaktionen har klinisk betydning, hvis den øger lægemidlets toksicitet eller hæmmer virkningen. Formålet med dette studie var at undersøge hyppigheden af lægemiddelordinationer, hvori der indgik lægemidler med potentielle lægemiddelinteraktioner, og at identificere, hvilke patienter der var i særlig risiko for at modtage disse ordinationer.

Materiale og metoder: Odense Universitets Farmakoepidemiologiske Database blev anvendt til identifikation af personer, som i 1999 var blevet eksponeret for polyfarmaci, og de anvendte lægemidler blev analyseret for potentielle lægemiddelinteraktioner.

Resultater: En tredjedel af den undersøgte befolkning var eksponeret for polyfarmaci, og 15% af disse fik lægemidler med potentielle interaktioner. Forekomsten af potentielle interaktioner steg med alderen. 25% af de 60-79-årige og 36% af de 80+-årige, der var eksponeret for polyfarmaci, var i behandling med lægemiddel med potentielle interaktioner. De lægemidler, der hyppigst var involveret i potentielle interaktioner, var diuretika, *non steroid anti-*

inflammatory drugs (NSAID), *angiotensin converting enzyme* (ACE)-hæmmere, digoxin, betablokkere, calciumblokkere, perorale antidiabetika og antikoagulerende lægemidler.

Diskussion: Forekomsten af potentielle lægemiddelinteraktioner er høj hos ældre personer, der er eksponeret for polyfarmaci, og disse patienter bør følges nøje, da de har en øget risiko for utilsigtede effekter af den medicinske behandling.

En lægemiddelinteraktion opstår, hvis effekten af et lægemiddel påvirkes af en samtidig eller forudgående indtagelse af et andet lægemiddel. Interaktionen har klinisk betydning, hvis den øger lægemidlets toksicitet eller hæmmer virkningen [1]. I den farmakologiske litteratur er der beskrevet over 2.000 forskellige lægemiddelinteraktioner, men kun få af disse har klinisk betydning [2]. I en dansk undersøgelse viste man, at ca. 10% af alle indlæggelser på medicinske afdelinger var lægemiddelrelaterede, men kun tre ud af 200 skyldtes en lægemiddelinteraktion [3]. Der er foretaget flere undersøgelser af forekomsten af lægemiddelinteraktioner på hospitaler og plejehjem, men vi har kun sparsom viden om hyppigheden af lægemiddelinteraktioner i almen praksis [4-7]. En dansk undersøgelse viste, at 4,4% af ældre med polyfarmaci var i behandling med lægemidler, der kunne medføre alvorlige interaktioner [6].

Formålet med dette studie var at undersøge hyppigheden

Tabel 1. Fordeling af den fynske befolkning efter antallet af samtidigt anvendte lægemidler.

Antal samtidigt anvendte lægemidler	Antal personer (%)
0 (ingen lægemidler)	159.873 (33,9)
1 (monofarmaci)	149.024 (31,6)
2	72.834 (15,4)
3	36.301 (7,7)
4	20.631 (4,4)
5	12.655 (2,7)
6	7.876 (1,7)
7	4.967 (1,1)
8	3.145 (0,7)
9	1.891 (0,4)
10	1.074 (0,2)
>10	1.461 (0,3)
Total	471.732 (100)

af lægemiddelordinationer, hvori der indgik lægemidler med potentielle lægemiddelinteraktioner, og at identificere de patienter, der var i særlig risiko for at modtage disse ordinationer.

Materiale og metoder

Receptdata

Receptdata blev udtrukket fra Odense Universitets Farmakoepidemiologiske Database (OPED), og for hver medicinbruger blev der genereret en liste over receptpligtige lægemidler anvendt i 1999. Vi antog, at en behandling blev påbegyndt samme dag, som recepten blev indløst, og behandlingslængden blev beregnet ud fra en antagelse om en daglig dosis på en defineret døgndosis (DDD). DDD fastsættes af WHO, så den svarer til den daglige vedligeholdelsesdosis anvendt på lægemidlets hovedindikation [8]. En recept på 100 cimetidin-tabletter a 400 mg ville således kunne dække en behandlingsperiode på 50 dage (DDD er for cimetidin fastsat til 800 mg).

Eksposering for polyfarmaci

Polyfarmaci blev defineret som en behandling med to eller flere lægemidler samtidig [9]. To behandlinger blev betragtet som overlappende, hvis behandlingsperioden for første ordination overskred datoen for den følgende recept. Alle overlappende behandlinger i perioden fra den 1. januar til den 31. december 1999 blev analyseret for potentielle lægemiddelinteraktioner. Lægemidler indkøbt før 1999 blev inkluderet i analysen, såfremt behandlingsperioden inkluderede dage i 1999.

Eksposering for potentielle lægemiddelinteraktioner

Alle parvise kombinationer af lægemiddelbehandlinger blev analyseret for potentielle lægemiddelinteraktioner og klassificeret som alvorlige, moderate eller lette i henhold til *Hansten & Horns* internationalt anerkendte klassifikation [10]. Klassifikationen tager udgangspunkt i de potentielle kliniske konsekvenser af samtidig behandling med to lægemidler samt kvaliteten af dokumentation for den givne effekt. Lægemiddel-

kombinationer, hvor der foreligger god dokumentation for en klinisk alvorlig og betydningsfuld ændring af lægemidternes effekt ved kombination, klassificeres som alvorlige lægemiddelinteraktioner. Kombinationer med mindre tilbøjelighed til utilsigtede effekter, eller hvor der er dårlig dokumentation for en potentielt alvorlig effekt, klassificeres som moderate. Lægemiddelinteraktioner med lille sandsynlighed for, at kombinationen medfører kliniske konsekvenser, klassificeres som lette interaktioner, uanset graden af dokumentation.

Statistik

Alle analyser blev foretaget vha. statistikprogrammet STATA, version 7.0 [11].

Resultater

En tredjedel af den undersøgte befolkning (n = 159.873) modtog ingen recept, en tredjedel (n = 149.024) var eksponeret for monofarmaci og en tredjedel (n = 162.835) var eksponeret for polyfarmaci (Tabel 1). Antallet af samtidigt anvendte lægemidler varierede fra to til 23 (gennemsnit 3,4). Størstedelen (84,4%, 95% sikkerhedsgrænser (CI) 84,2-85,6%) af personer eksponeret for polyfarmaci anvendte lægemidler uden risiko for lægemiddelinteraktioner, men 15,6% (CI 15,4-15,8%) var eksponeret for behandlinger med potentielt interagerende lægemidler. Blandt personer med polyfarmaci i aldersgruppen 20-39 år var 3% (CI 2,8-3,2%) eksponeret for lægemiddelinteraktioner, i aldersgruppen 60-79 år 10,8% (CI 10,5-11,1%), i aldersgruppen ≥80 år 36,2% (CI 35,5-36,9%). Flertallet (62%) af de personer, der var eksponeret for potentielle lægemiddelinteraktioner, var eksponeret for én potentiel interaktion, og 38% var eksponeret for forskellige potentielle lægemiddelinteraktioner. To procent (n = 524) var eksponeret for mere end fem potentielle lægemiddelinteraktioner.

I 1999 blev der i alt udskrevet 2,8 mio. recepter til 311.859 personer i Fyns Amt; 1,5% (n = 41.322) af recepterne blev udskrevet til personer, hos hvem der forelå risiko for en lægemiddelinteraktion. I alt fandtes der 1.022 forskellige potentielle lægemiddelinteraktioner, 49 alvorlige, 796 moderate og 177 lette. I Tabel 2 vises forekomsten af potentielle lægemiddelinteraktioner hos patienter med polyfarmaci. De lægemidler, som hyppigst var involveret i potentielle lægemiddelinteraktioner, var diuretika, *non steroid antiinflammatory drugs* (NSAID), *angiotensin converting enzyme* (ACE)-hæmmere, digoxin, betablokkere, calciumblokkere, perorale antidiabetika og antikoagulerende lægemidler.

Potentielt alvorlige lægemiddelkombinationer

Kaliumbesparende diuretika (amilorid og spironolacton) var involveret i 72% af de potentielt alvorlige lægemiddelinteraktioner (kombinationer med kaliumpræparater); acetylsalicylsyre i 16% (kombinationer med warfarin, phenprocoumon, methotrexat); warfarin i 13% (kombinationer med acetylsalicylsyre, thyroideahormoner, cimetidin, amiodaron, pheno-

VIDENSKAB OG PRAKSIS | SEKUNDÆRPUBLIKATION

barbital, metronidazol, carbamazepin, disulfiram, testosterone); phenprocoumon i 10% (kombinationer med acetylsalicylsyre, thyroideahormoner, amiodaron, phenobarbital, carbamazepin, gemfibrozil, testosteron, diflunisal, methotrexat); lithium i 1% (kombinationer med thiazider, amilorid, indapamid, metoprolol); chinidin i 1% (kombination med digoxin) og carbamazepin i 1% (kombinationer med erythromycin, phenprocoumon, warfarin).

Diskussion

Undersøgelsen viste, at omkring en tredjedel af befolkningen var eksponeret for samtidig behandling med to eller flere lægemidler, og af dem var 15,6% i behandling med lægemidler, hvor der kunne opstå en lægemiddelinteraktion. Forekomsten af potentielle lægemiddelinteraktioner steg med alderen; en fjerdedel af de 60-79-årige og en tredjedel af de 80+-årige, som var eksponeret for polyfarmaci, var i behandling med potentielt interagerende lægemidler. Omkring 1,5% af alle ordinationer blev udskrevet til personer, hos hvem der forelå risiko for

en lægemiddelinteraktion. Potentielle lægemiddel-interaktioner var især hyppige ved ordination af kardiovaskulære lægemidler (diuretika, ACE-hæmmere, digoxin, beta-blokkere og calciumblokkere), NSAID, perorale antidiabetika og antikoagulerende lægemidler. Potentielt alvorlige lægemiddelinteraktioner sås hyppigst hos patienter i behandling med lægemiddelkombinationer, hvori der indgik kaliumbesparende diuretika, acetylsalicylsyre eller antikoagulerende midler.

Alle de fundne lægemiddelinteraktioner var potentielle, og vi ved ikke, om de har haft nogen klinisk konsekvens. Kun en lille del af de patienter, der udsættes for en potentiel lægemiddelinteraktion, oplever utilsigtede kliniske konsekvenser forårsaget af lægemiddelkombinationen [12]. Risikoen for utilsigtede konsekvenser af en potentiel lægemiddelinteraktion varierer betydeligt fra person til person. Den er højest for lægemidler med en stejl dosis-respons-kurve og/eller snævert terapeutisk indeks og lægemidler, som omsættes via leverens mikrosomale enzymssystem, som er særlig følsomme for hæmning eller induktion.

Tabel 2. Hyppighed af polyfarmaci og fordeling af potentielle lægemiddelinteraktioner ved forskellige behandlinger.

Lægemiddel	Personer eksponeret for polyfarmaci	Personer eksponeret for potentielle lægemiddelinteraktioner ^a			
		alvorlige n (%)	moderate n (%)	lette n (%)	total n (%)
Diuretika	47.481	2.373 (5,0)	11.130 (23,4)	2.351 (5,0)	15.854 (33,4)
<i>Non steroid antiinflammatory drugs</i> (NSAID)	46.076	0 (0,0)	4.203 (9,1)	2.789 (6,1)	6.992 (15,2)
<i>Angiotensin converting enzyme</i> (ACE)-hæmmere	15.672	1 (0,0)	5.024 (32,1)	0 (0,0)	5.025 (32,1)
Digoxin	7.328	25 (0,3)	3.909 (53,3)	192 (2,6)	4.126 (56,3)
Betablokkere	15.805	1 (0,0)	1.127 (7,1)	604 (3,8)	1.732 (11,0)
Calciumblokkere	18.363	0 (0,0)	999 (5,4)	624 (3,4)	1.623 (8,8)
Perorale antidiabetika	7.489	0 (0,0)	1.575 (21,0)	0 (0,0)	1.575 (21,0)
Antikoagulerende midler	3.562	703 (19,7)	388 (10,9)	6 (0,2)	1.097 (30,8)
Cimetidin	4.649	24 (0,5)	768 (16,5)	109 (2,3)	901 (19,4)
Analgetika, svagt virkende	33.616	158 (0,5)	538 (1,6)	42 (0,1)	738 (2,2)
Carbamazepin	2.458	35 (1,4)	352 (14,3)	145 (5,9)	532 (21,6)
Phenobarbital	1.027	23 (2,2)	405 (39,4)	99 (9,6)	527 (51,3)
Angiotensin II-antagonister	8.436	3 (0,0)	501 (5,9)	1 (0,0)	505 (6,0)
Selektive serotoninoptagelseshæmmere (SSRI)-antidepressiva	3.382	3 (0,0)	442 (3,3)	0 (0,0)	445 (3,3)
Antipsykotika	10.589	44 (0,4)	373 (3,5)	12 (0,1)	429 (4,1)
Sulfonamider/trimethoprim	11.750	0 (0,0)	311 (2,7)	71 (0,6)	382 (3,3)
Insulin	6.721	0 (0,0)	355 (5,3)	0 (0,0)	355 (5,3)
Antitrombotika	12.494	326 (2,6)	0 (0,0)	0 (0,0)	326 (2,6)
Erythromycin	8.292	29 (0,4)	94 (1,1)	151 (1,8)	274 (3,3)
Kønshormoner	25.189	2 (0,0)	235 (0,9)	1 (0,0)	238 (0,9)
Lithium	842	44 (5,2)	178 (21,1)	12 (1,4)	234 (27,8)
Tricykliske antidepressiva	5.112	1 (0,0)	223 (4,4)	0 (0,0)	224 (4,4)
Analgetika, opioider	26.381	7 (0,0)	214 (0,8)	2 (0,0)	223 (0,9)
Valproat	542	0 (0,0)	51 (9,4)	130 (24,0)	181 (33,4)
Penicillin	62.486	0 (0,0)	0 (0,0)	143 (0,2)	143 (0,2)
Lamotrigin	700	0 (0,0)	0 (0,0)	124 (17,7)	124 (17,7)
Angstdæmpende midler	2.501	0 (0,0)	113 (4,5)	0 (0,0)	113 (4,5)
Methotrexat	325	2 (0,6)	91 (28,0)	0 (0,0)	93 (28,6)
Ergot-alkaloider	299	4 (1,3)	45 (15,1)	2 (0,7)	51 (17,1)
Dopaminagonister	1.845	3 (0,2)	46 (2,5)	0 (0,0)	49 (2,7)
Triptaner	4.040	0 (0,0)	38 (0,9)	0 (0,0)	38 (0,9)
Sovemidler	1.236	0 (0,0)	19 (1,5)	0 (0,0)	19 (1,5)
Disulfiram	626	2 (0,3)	13 (2,1)	1 (0,2)	16 (2,6)
Antihistaminer	16.984	7 (0,0)	4 (0,0)	0 (0,0)	11 (0,1)
Metronidazol	3.867	6 (0,2)	2 (0,1)	0 (0,0)	8 (0,2)
Tetracycliner	66	5 (7,6)	1 (1,5)	2 (3,0)	8 (12,2)
Omeprazol	11.187	0 (0,0)	7 (0,1)	0 (0,0)	7 (0,1)

a) Procent af personer, der var eksponeret for polyfarmaci med pågældende lægemiddel, er vist i parentes.

Vi estimerede behandlingsvarigheden ud fra en antagelse om en daglig dosis på 1 DDD. DDD er imidlertid en teknisk måleenhed, og den afspejler ikke nødvendigvis den anbefalede eller anvendte dosis for alle lægemiddelbrugere. I danske lægemiddelforbrugsundersøgelser har man vist, at en del lægemidler indtages i en lavere dosis end 1 DDD [13-15]. Behandlingsvarigheden og forekomsten af overlappende behandlinger kan derfor være underestimeret i vor undersøgelse. Undersøgelsen underestimerede tillige lægemiddelinteraktioner med håndkøbsmidler og ikketilskudsberettede lægemidler (indgår ikke i receptdatabasen) samt anti-neoplastiske lægemidler (DDD ej defineret). Antallet af personer, der er eksponeret for potentielle lægemiddelinteraktioner, kan derfor være et underestimat i forhold til det faktisk forekommende antal i befolkningen. Underestimeringen modvirkes imidlertid af det faktum, at dårlig kompliance er ret udbredt i befolkningen, især blandt patienter med polyfarmaci, og en del af de ordinerede lægemidler er formentlig ikke indtaget som ordineret. Undersøgelsens styrke var, at den anvendte en receptdatabase, som omfattede hele den fynske befolknings forbrug af receptpligtige, tilskudsberettigede lægemidler. Den fynske befolkning repræsenterer ca. 10% af den danske befolkning, og alders- og kønsfordelingen samt forbruget af lægemidler svarer til gennemsnittet for hele landet [16].

Undersøgelser fra udlandet har vist, at et betydeligt antal utilsigtede lægemiddelinteraktioner skyldes, at forskellige læger er involveret i behandlingen, og risikoen for lægemiddelinteraktioner har vist sig at være mindre, hvis én læge er ansvarlig for alle patientens ordinationer [17]. I Danmark har 97% af befolkningen en fast lægetilknytning (gruppe I), og *doctor-shopping* er ikke noget almindeligt fænomen. Patienter kan imidlertid blive udsat for utilsigtede lægemiddelinteraktioner, hvis de modtager ordinationer fra deres praktiserende læge og andre speciallæger samtidig. *Barat* fandt således, at 55% af 75-årige med fast lægetilknytning anvendte lægemidler, som deres praktiserende læge ikke havde kendskab til [14].

En potentiel lægemiddelinteraktion er kun sjældent en absolut kontraindikation for en behandling, men patienter, der er i behandling med potentielt interagerende lægemidler, bør overvåges nøje og advares om symptomer eller tegn på en utilsigtet virkning. Undersøgelser i almen praksis har vist, at lægerne som regel ikke er opmærksomme på, hvilke patienter der er i behandling med lægemidler, som kan give en interaktion [18]. I visse tilfælde kan det være rationelt at ordinere to lægemidler, som har en potentiel interaktion, men lægen bør tage de nødvendige forholdsregler for at undgå uheldige komplikationer. For den praktiserende læge er det svært at holde sig ajour med interaktioner og bivirkninger for det store antal af lægemidler, som anvendes i almen praksis. Risikoen for utilsigtede virkninger stiger, jo flere forskellige lægemidler lægen håndterer, og i undersøgelser har man vist, at det er de travleste læger, som anvender flest forskellige lægemidler [19].

Der er behov for yderligere undersøgelser for at afklare, i hvor høj grad potentielle lægemiddelinteraktioner i almen praksis giver anledning til utilsigtede kliniske konsekvenser.

Korrespondance: Lars Bjerrum, Forskningsenheden for Almen Praksis, Syddansk Universitet. E-mail: lbjerrum@health.sdu.dk

Antaget: 3. juni 2004

Acknowledgements: This study was funded by »The Pharmacy Foundation« and »Hørslovfonden«.

This article is based on a study first reported in the Scandinavian Journal of Primary Health Care 2003;21:153-8.

Litteratur

1. Hartshorn EA. Drug interactions. *Fam Community Health* 1982;5:45-57.
2. Avery GS. Drug interactions that really matter: a guide to major importance drug interactions. *Drugs* 1977;14:132-46.
3. Hallas J, Gram LF, Grodum E et al. Drug related admissions to medical wards: a population based survey. *Br J Clin Pharmacol* 1992;33:61-8.
4. Gronroos PE, Irjala KM, Huupponen RK et al. A medication database – a tool for detecting drug interactions in hospital. *Eur J Clin Pharmacol* 1997;53:13-7.
5. Tamai IY, Strome LS, Marshall CE et al. Analysis of drug-drug interactions among nursing home residents. *Am J Hosp Pharm* 1989;46:1567-9.
6. Rosholm JU, Bjerrum L, Hallas J et al. Polypharmacy and the risk of drug-drug interactions among Danish elderly. *Dan Med Bull* 1998;45:210-3.
7. Merlo J, Liedholm H, Lindblad U et al. Prescriptions with potential drug interactions dispensed at Swedish pharmacies in January 1999: cross sectional study. *BMJ* 2001;323:427-8.
8. Rønning M, Sakshaug S, eds. Guidelines for ATC classification. Oslo: WHO Collaborating Centre for Drug Statistics Methodology, 2002.
9. Bjerrum L. Pharmacoepidemiological studies of polypharmacy. Methodological issues, population estimates and influence of practice patterns [ph.d.-afhandl]. Odense: Syddansk Universitet, 1998.
10. Hansten PD, Horn JR. Drug interactions & updates quarterly. United States: Applied Therapeutics, Inc., 2002.
11. Stata Press. Stata for windows. Texas: Stata Statistical Software, 1999.
12. Hartshorn EA. Drug interactions. *Fam Community Health* 1982;5:45-57.
13. Hallas J, Nissen A. Individualized drug utilization statistics. *Eur J Clin Pharmacol* 1994;47:367-72.
14. Barat I, Andreassen F, Damsgaard EM. The consumption of drugs by 75-year-old individuals living in their own homes. *Eur J Clin Pharmacol* 2000;56:501-9.
15. Bjerrum L, Rosholm JU, Hallas J et al. Methods for estimating the occurrence of polypharmacy by means of a prescription database. *Eur J Clin Pharmacol* 1997;53:7-11.
16. Gaist D, Sørensen HT, Hallas J. The Danish prescription registries. *Dan Med Bull* 1997;44:445-8.
17. Tamblyn RM, McLeod PJ, Abrahamowicz M et al. Do too many cooks spoil the broth? Multiple physician involvement in medical management of elderly patients and potentially inappropriate drug combinations. *Can Med Assoc J* 1996;154:1177-84.
18. Petrie JC, Howie JG, Durno D. Awareness and experience of general practitioners of selected drug interactions. *BMJ* 1974;2:262-4.
19. Bjerrum L, Bergman U. Wide variation in the number of different drugs prescribed by general practitioners. *Scand J Prim Health Care* 2000;18:94-8.