

lääkällä vältettävien lääkkeiden käytön yhteys terveyspalveluiden käyttöön ja kustannuksiin

→ Virva Hyttinen

Tutkijatohtori, FT
Itä-Suomen yliopisto,
Sosiaali- ja terveysjohtamisen
laitos
virva.hyttinen@uef.fi

Väitöskirja perustuu seuraaviin julkaisuihin

- Hyttinen V, Taipale H, Tanskanen A, Tiihonen J, Tolppanen A-M, Hartikainen S, Valtonen H: Risk factors for initiation of potentially inappropriate medications in community-dwelling older persons with and without Alzheimer's disease. *Drugs & Aging* 34: 67-77, 2017
 - Hyttinen V, Jyrkkä J, Saastamoinen L.K, Vartiainen A-K, Valtonen H: Patient- and health care supply-related factors associated with initiation of potentially inappropriate medication in community-dwelling older adults. *Basic & Clinical Pharmacology & Toxicology* 124: 74-83, 2019
 - Hyttinen V, Taipale H, Tolppanen A-M, Tanskanen A, Tiihonen J, Hartikainen S, Valtonen H: Incident use of a potentially inappropriate medication and hip fracture in community-dwelling older persons with Alzheimer's disease. *Annals of Pharmacotherapy* 51: 725-734, 2017
 - Hyttinen V, Jyrkkä J, Saastamoinen L.K, Vartiainen A-K, Valtonen H: The Association of Potentially Inappropriate Medication Use on Health Outcomes and Hospital Costs in Community-Dwelling Older Persons: A Longitudinal 12-year Study. *The European Journal of Health Economics* 20: 233-243, 2019
- Terveystieteiden maisteri Virva Hyttisen terveystaloustieteen oppiaineeseen kuulunut väitöskirja "Health and Economic Aspects of Potentially Inappropriate Medications in Older People" (lääkällä vältettävien lääkkeiden käytön terveydelliset ja taloudelliset näkökohdat) tarkastettiin Itä-Suomen yliopistossa yhteiskuntatieteiden ja kauppatieteiden tiedekunnassa 7.12.2018. Vastaväittäjänä toimi dosentti Leena Forma Tampereen yliopistosta ja kustoksena emeritusprofessori Hannu Valtonen Itä-Suomen yliopistosta. Väitöskirja on luettavissa kokonaisuudessaan Itä-Suomen yliopiston UEF Electronic Publications -palvelussa: <http://epublications.uef.fi/index.php>

TIIVISTELMÄ

Johdanto: Lääkällä vältettävillä lääkkeillä tarkoitetaan lääkkeitä, joiden oletetut haitat ovat hyötyjä suuremmat. Tutkimuksen tarkoituksena oli tutkia, mitkä tekijät ovat yhteydessä vältettävien lääkkeiden aloitukseen ja vältettävien lääkkeiden käytön aloituksen yhteyttä sairaalahoitoa vaativiin murtumiin, sairaalahoidon kustannuksiin ja kuolleisuuteen.

Aineisto ja menetelmät: Tutkimuksen aineisto koostuu kahdesta eri väestöpohjaisesta kohorttiaineistosta: 1) Alzheimerin tautia sairastavat kotona asuvat henkilöt (n=70 718) ja heille tautia sairastamattomista poimitut vertailuhenkilöt (n=141 436) vuosina 2005–2011 ja 2) 10 prosentin satunnaisotos kotona asuvista iäkkäistä (n=64 250) vuosina 2000–2013. Lääkällä vältettävät lääkkeet on määritelty Lääke75+-tietokannan mukaan. Analyysimenetelminä käytettiin Coxin suhteellisen riskitiheyden mallia, monitasoista logistista regressiota ja lineaarista regressiota.

Tulokset: Vähintään yhden vältettävän lääkkeen käytön aloitti 15 prosenttia Alzheimerin tautia sairastavista ja tautia sairastamattomista henkilöistä vuosien 2005–2012 aikana (kohortti 1) ja 37,5 prosenttia kotona asuvista iäkkäistä vuosien 2002–2013 aikana (kohortti 2). Vältettävien lääkkeiden käytön aloitus oli vähäisempää Alzheimerin tautia sairastavien iäkkäiden keskuudessa verrattuna tautia sairastamattomiin henkilöihin. Vältettävien lääkkeiden aloitusta selittivät potilaan ikä, sukupuoli, sosioekonominen asema, suurempi sairastavuus ja muiden lääkkeiden käyttö. Potilaan ominaisuuksilla oli ikäryhmittäisiä eroja vältettävien lääkkeiden käyttöön valikoitumisessa kotona asuvilla 65–74- ja ≥75-vuotiailla iäkkäillä. Lääkäreiden välillä oli myös eroja vältettävien lääkkeiden määräämisessä. Erityisesti vältettävien lääkkeiden aloituskäyttöjakssoon liittyi suurentunut sairaalahoitoa vaativien murtumien ja kuolleisuuden riski. Vältettävien lääkkeiden käyttäjillä olivat suuremmat sairaalahoidon kustannukset verrattuna niihin henkilöihin, jotka eivät käyttäneet vältettäviä lääkkeitä 12 vuoden seuranta-aikana.

Johtopäätökset: Potilaaseen liittyvät tekijät selittivät eniten vältettävien lääkkeiden aloitusta, mutta myös vältettävien lääkkeiden määräämisessä on eroja. Vältettävien lääkkeiden käyttöön liittyy suurentunut terveysseurausten ja sairaalahoidon riski ja siten myös suuremmat sairaalahoidon kustannukset. Jatkossa tulisi tutkia, miten tieto vältettävistä lääkkeistä saadaan vietyä parhaiten käytäntöön.

Avainsanat: lääkkäät, lääkityspoikkeama, terveysseuraukset, kustannukset, elinaika-analyysi, rekisteritutkimus

JOHDANTO

lääkärin monilääkitys eli useamman lääkkeen samanaikainen käyttö on yleistä sekä meillä Suomessa että maailmalla. Yleisesti monilääkitys määritellään vähintään viiden lääkkeen samanaikaiseksi käytöksi ja vähintään kymmenen lääkkeen samanaikainen käyttö määritellään merkittäväksi monilääkitykseksi (Jyrkkä 2011). Tuoreen Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus Fimean julkaiseman indikaattoritiedon mukaan noin joka kymmenes 75 vuotta täyttäneistä suomalaisista on monilääkitty, eli he olivat ostaneet vähintään kymmentä eri lääkettä elo-marskuun aikana vuonna 2018 (Jauhonen ym. 2019). Monilääkitys lisää riskiä myös vältettävien lääkkeiden käytölle (Tommelein ym. 2015), jolla tarkoitetaan sellaisten lääkkeiden käyttöä, joiden oletetut haitat ovat kliinistä hyötyä suuremmat. Näiden lääkkeiden tunnistamiseen on eri maissa kehitetty kriteeristöjä terveydenhuollon ammattilaisten käyttöön. Ensimmäinen ja tunnetuin kriteeristö on Beersin lista, joka kehitettiin Yhdysvalloissa 1990-luvun alussa (Beers ym. 1991). Beersin listaa on päivitetty säännöllisesti, ja viimeisin päivitys on vuodelta 2019 (By the 2019 American Geriatrics Society Beers Criteria(R) Update Expert Panel 2019). Muita tunnettuja kriteeristöjä ovat muun muassa irlantilainen STOPP/START (O'Mahony ym. 2015) ja ranskalainen Laroche (Laroche ym. 2007). Edellä mainittuja kriteeristöjä on hyödynnetty myös kansallisesti kehitettäessä Lääke75+-tietokantaa, jonka tarkoituksena on tukea 75 vuotta täyttäneiden lääkehoitoa ja parantaa lääkitysturvallisuutta perusterveydenhuollossa (Jyrkkä ym. 2017). Lääke75+-tietokannassa iäkkäillä yleisesti käytetyt lääkkeet on luokiteltu neljään luokkaan, joista D-luokkaan kuuluvia lääkkeitä tulisi välttää 75 vuotta täyttäneillä (Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus Fimea 2019). Vältettäviin lääkkeisiin liittyvistä riskeistä huolimatta niiden käyttö iäkkäillä on yleistä, vaikkakin vältettävien lääkkeiden käytön on havaittu vähenevän sekä kansallisesti että kansainvälisesti (Vartiainen ym. 2017, Jauhonen ym. 2019). Vuonna 2018 Suomessa noin joka viidennellä 75 vuotta täyttäneistä oli käytössä iäkkäillä vältettäviä lääkkeitä Lääke75+-tietokannan mukaan (Jauhonen ym. 2019).

Aikaisemman tutkimuskirjallisuuden mukaan vältettävien lääkkeiden käytön riskitekijöitä ovat muun muassa naissukupuoli, alhainen sosioekonominen asema ja monisairastavuus (Tommelein ym. 2015). Myös korkean iän on havaittu olevan riskitekijä (Gualdo ym. 2011), joka voi liittyä sairastavuuden ja käy-

tössä olevien lääkkeiden lukumäärän lisääntymiseen. On kuitenkin myös tutkimuksia, joissa riski vältettävien lääkkeiden käyttöön on havaittu olevan suurempi nuoremmilla ikääntyneillä, mikä voi kuvastaa lääkäreiden tietoisuutta vältettäviin lääkkeisiin liittyvistä lisääntyvistä riskeistä potilaan iän noustessa (Fialova ym. 2005). Tutkimuksia terveydenhuollon toimijoihin tai -järjestelmään liittyvistä riskitekijöistä on tehty vähemmän, mutta on havaittu, että potilasta hoitavien lääkäreiden lukumäärällä tai lääkärin erikoisalalla on yhteys vältettävien lääkkeiden käyttöön (Rothberg ym. 2008, Holmes ym. 2013). Geriatrian erikoislääkäreiden on havaittu määräävän vähemmän vältettäviä lääkkeitä kuin esimerkiksi yleislääkäreiden (Rothberg ym. 2008). Riskit voivat lisääntyä, mikäli potilaalla on useita hoitavia lääkkeitä, jotka eivät kommunikoi keskenään (Pohontsch ym. 2017).

Terveystaloustieteessä terveydenhuollon toimijoiden, kuten lääkäreiden, on perinteisesti nähty toimivan rationaalisesti ja niin sanottuna potilaan täydellisenä agenttina, joka maksimoi potilaan hyötyä. Tämä on seurausta epätasaisesti jakautuneesta informaatiosta lääkärin ja potilaan välillä, eli lääkäri tietää lähes poikkeuksetta aina enemmän tarjolla olevista hoitovaihtoehdoista. Teoriassa vältettäviä lääkkeitä ei tulisi olla iäkkäillä käytössä, mikäli lääkäri tietää niihin liittyvän enemmän potentiaalisia riskejä kuin hyötyjä. Kirjallisuudessa lääkkeisiin liittyvät tapah-tumat, jotka voivat aiheuttaa haittaa potilaalle, nähdään lääkityspoikkeamina (Ferner ja Aronson 2006). Lääkityspoikkeamat ovat inhimillisiä ja aiheutuvat usein vahingon tai tiedonpuutteen seurauksena. Lääkäri ei esimerkiksi tiedä vältettävän lääkkeen olevan riskilääke iäkkäälle. Aikaisempien tutkimusten mukaan lääkärit tietävät pääasiassa hyvin vältettäviin lääkkeisiin liittyvistä riskeistä, mutta kriteeristöjen hyödyntäminen käytännön potilastyössä voi olla osittain ongelmallista (Cullinan ym. 2014a, Cullinan ym. 2014b). Suurimpana haasteena järkevän lääkehoidon toteutumiseksi lääkärit kokevat iäkkäiden monilääkityksen (Ramaswamy ym. 2011).

Terveydenhuollon käytössä ovat yhteydessä myös monet potilaaseen liittyvät tekijät. Potilas itse ei välttämättä ole huolissaan lääkkeisiin liittyvistä riskeistä, tai on huolissaan siitä, mitä jonkin lääkkeen lopettamisesta voi aiheutua (Reeve ym. 2013). On myös huomioitava, että 75 vuotta täyttäneet ovat hyvin heterogeeninen ryhmä, jolloin samassa iässä olevilla voi olla hyvin erilainen terveys ja toimintakyky. Lääkärin tuleekin aina punnita vältettäviin lääkkeisiin liittyvät riskit ja hyödyt tapauskohtaisesti. Jois-

sakin tapauksissa vältettävien lääkkeiden käyttö on perusteltua, kuten esimerkiksi hankalan kivun hallinnassa tai lyhytaikaisesti. Tärkeää olisikin, että mikäli vältettävien lääkkeiden käyttö on aloitettu, lääkkeisiin liittyvät riskit tiedostetaan, käyttöä seurataan ja käyttöaihe tarkistetaan myöhemmin.

Aikaisemmissa tutkimuksissa on havaittu, että vältettävät lääkkeet lisäävät riskiä joutua sairaalahoitoon (Hyttinen ym. 2016). Tutkimuksia on tehty melko paljon, mutta pääasiassa Yhdysvalloissa ja Beersin listaa hyödyntäen (esim. Dedhiya ym. 2010, Stockl ym. 2010). Aikaisempien tutkimusten seuranta-ajat ovat melko lyhyitä, ja aikaisemmat tutkimukset ovat usein tarkastelleet vältettävien lääkkeiden käytön esiintyvyyden yhteyttä päätetapahtumiin, kun taas käytön aloituksen yhteyttä on tarkasteltu vähän.

Tämän tutkimuksen tavoitteena oli tarkastella vältettävien lääkkeiden käytön aloituksen yhteyttä sairaalahoitoa vaativiin murtumiin, sairaalahoidon kustannuksiin ja kuolleisuuteen. Lisäksi tutkimuksessa tarkasteltiin, mitkä tekijät ovat yhteydessä vältettävien lääkkeiden aloitukseen eli käyttäjäksi valikoitumiseen. Vältettävät lääkkeet määriteltiin Lääke75+-tietokannan D-luokkaan kuuluvien lääkkeiden perusteella (Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus Fimea 2019). Aikaisempia Lääke75+-tietokantaa hyödyntäviä tutkimuksia on tehty vähän, ja tässä laajuudessa aihetta ei ole Suomessa ennen tutkittu. Lisäksi tässä tutkimuksessa pyrittiin huomioimaan vältettävien lääkkeiden käyttöön liittyvä valikoituminen eli endogeenisuus, joka tässä tarkoittaa sitä, että vältettävien lääkkeiden käyttöön vaikuttaa esimerkiksi henkilön terveydentila. Endogeenisuuteen liittyvän harhan huomioiminen on tärkeää etenkin havainnoivissa tutkimusasetelmissa, koska vertailtavia ryhmiä ei ole satunnaistettu.

AINEISTO JA MENETELMÄT

Tutkimuksen aineisto pohjautuu kahteen suomalaista väestöä edustavaan kohorttiaineistoon (**Taulukko 1**). Kohortti 1 on Kelan erityiskorvausrekisteristä poimittu MEDALZ (Medication use and Alzheimer's disease) -aineisto, joka sisältää kaikki Alzheimerin tautia sairastavat henkilöt (n=70 718) vuosina 2005–2011, ja heille iän, sukupuolen ja asuinalueen mukaan kaltaistetut vertailuhenkilöt (n=141 436) niistä, joilla ei ole Alzheimerin taudin diagnoosia (Tolppanen ym. 2016). Kohortti 2 on poimittu Kelan reseptitiedostosta 10 prosentin satunnaisotannalla kotona asuvista iäkkäistä (≥65-vuotiaat) (n=64 250) vuonna 2000, ja heitä on seurattu vuoteen 2013.

Molempiin aineistoihin on poimittu tietoja useista kansallisista rekistereistä: henkilöiden lääkkeitä koskevat Kelan reseptitiedostosta, terveydenhuollon laitoshoidon ja erikoissairaanhoidon avohoidon tietoja Terveyden ja hyvinvoinnin laitoksen (THL) hoitoilmoitusjärjestelmästä (Hilmo) ja tietoja henkilön sosioekonomisesta asemasta ja kuolinpäivästä Tilastokeskuksen rekistereistä. Lisäksi Kohorttiin 1 on poimittu tietoja Kelan erityiskorvausrekisteristä ja pitkäaikaishoidon päätöksistä. Kohortin 1 aineistossa sairastavuutta kuvaavina muuttujina käytettiin sekä erityiskorvausrekisteristä että Hilmo-rekisteristä poimittuja tietoja vuosilta 1972–2012. Kohortin 2 sairastavuutta kuvattiin reseptitiedoston lääkkeitä koskevien perusteella. Lisäksi reseptitiedostosta poimittiin tietoa lääkkeen määränneestä lääkäristä (lääkärin tunnistenumero) ja sairaanhoitopiiristä. Kohorttiin 2 on myös poimittu tietoja kotitalouden koosta Tilastokeskuksen rekistereistä.

Tutkimuksessa tarkasteltiin vältettävien lääkkeiden aloitusta, sairaalahoitoa vaativan murtuman (kohortti 1: lonkkamurtuma; kohortti 2: mikä tahansa mahdollisesta kaatumisesta aiheutunut murtuma) ilmaantumista tai kuoleman riskiä sekä sairaalahoidon (mikä tahansa tulos) kustannuksia. Tutkimuksessa käytettiin yhden/kahden vuoden puhdistusjaksoa, mikä tarkoittaa sitä, että ne henkilöt poistettiin, joilla oli jo käytössä vähintään yksi iäkkäillä vältettävä, Lääke75+-tietokannan D-luokkaan vuonna 2010 kuuluva lääke, ennen seurannan alkua (kohortti 1: Alzheimerin taudin diagnoosipäivämäärä; kohortti 2: 1.1.2002). Tällä varmistettiin, että seurattiin uusia käyttäjiä, koska nykyisten käyttäjien seuraaminen olisi voinut aiheuttaa harhaa, mikäli he ovat jo ”selviytyneet” aikaisemmasta altistuksesta (Ray 2003). Tutkimuksen aineistosta poistettiin myös henkilöt, jotka olivat pitkällä sairaala-/laitosjaksolla (yli 90 päivää) puhdistusjakson aikana, lopussa, seurannan alussa tai koko seuranta-ajan, koska aineisto ei sisältänyt heidän lääkkeiden käytön tietoja kyseiseltä ajalta. Aineistosta poistettiin myös puhdistusjakson aikana kuolleet ja ne, joilla ei ollut lääkkeitä kyseisen tarkastelujakson jälkeen. Kohortin 1 aineistosta poistettiin myös alle 65-vuotiaat henkilöt, koska tutkimuksessa tarkasteltiin iäkkäillä vältettävien lääkkeiden käyttöä.

Kohorttiin 1 pohjautuvan tutkimuksen, jossa tarkasteltiin vältettävien lääkkeiden käytön aloitusta, lopulliseksi tutkimusjoukon kooksi muodostui 156 800 iäkkästä, joista 50 494 henkilöllä oli Alzheimerin taudin diagnoosi. Vältettävien lääkkeiden käytön aloi-

Taulukko 1. Kohorttiaineistojen ja tutkimusten kuvaukset.

| | | | | | Käytetyt rekisterit | | |
|----------|----------------|---------------------|--------|--|--|--|--|
| Kohortti | Puhdistusjakso | Tarkastelu-jakso | N | Analyyssi-menettelmä | Selitettävät muuttujat | Selittävät muuttujat | |
| 1 | 12 kuukautta | 2005–2012 | 156800 | Coxin suhteellisen riskitiheyden malli | Kelan reseptitiedosto: Vältettävien lääkkeiden aloitus (kyllä/ei) | Kelan reseptitiedosto: Ikä, sukupuoli, lääkkeiden käyttö (opioidit, psykeenlääkkeet), sairaanhoitopiiri (asuinkunta) | Kelan erityiskorvausrekisteri: sydän- ja verisuonisairaudet |
| | | | 47850 | Coxin suhteellisen riskitiheyden malli | THL:n Hilmorekisteri: Lonkkamurtuma (ICD-10: S72.0, S72.1, S72.2) (kyllä/ei) | Kelan erityiskorvausrekisteri: Astma tai keuhkohtaumatauti, diabetes, nivelreuma, epilepsia, syövän historia | THL:n Hilmorekisteri: Lonkkamurtumien historia |
| | | | | | | THL:n Hilmorekisteri: Aivohalvaus, masennus, kaksisuuntainen mielialahäiriö, skitsofrenia tai muut psykiatriset sairaudet, päihteiden väärinkäyttö | Kelan reseptitiedosto: Tulehduskipulääkkeet, verenpainelääkkeet, difosfaatit |
| | | | | | | Tilastokeskuksen rekisteri: sosioekonominen asema | THL:n Hilmorekisteri: Muiden murtumien historia |
| 2 | 24 kuukautta | 2002–2013 | 28541 | Coxin suhteellisen riskitiheyden malli | Kelan reseptitiedosto: Vältettävien lääkkeiden aloitus (kyllä/ei) | Kelan reseptitiedosto: Ikä, sukupuoli, lääkkeiden käyttö (diabetislääkkeet, psykeenlääkkeet, sydän- ja verisuonilääkkeet, merkittävä monilääkitys (vähintään 10 eri lääkeainetta vuosittainen käyttö), sairaanhoitopiiri (asuinkunta)) | Kelan reseptitiedosto: Lääkäri (lääkärin tunnustenumero) |
| | | Vuodet 2002 ja 2013 | | Monitasoinen logistinen regressio | Eri vältettävien lääkkeiden aloitus (kyllä/ei) | | |
| | | 2002–2013 | 20666 | Coxin suhteellisen riskitiheyden malli | THL:n Hilmorekisteri: Sairaalahoittoa vaativa murtuma (ICD-10: S22, S32, S42, S52, S62, S72, S82) (kyllä/ei) | Tilastokeskuksen rekisteri: Kotitalouden käytettävissä olevat ekvivalenssit tulot, kotitalouden koko | Kelan reseptitiedosto: Opioidit, tulehduskipulääkkeet |
| | | | | Lineaarinen regressio (kiinteiden vaikutusten malli) | THL:n Hilmorekisteri: Kuolema (kyllä/ei) | Tilastokeskuksen kuolemansyyrekisteri: Kuolinpäivä | |

THL, Terveyden ja hyvinvoinnin laitos; Hilmore, hoitoilmoitusjärjestelmä; ICD, International Classification of Diseases -tautiluokitus

tuksen yhteyttä lonkkamurtumiin tarkasteltiin vain Alzheimerin tautia sairastavilla iäkkäillä, joita oli lopullisessa tutkimusjoukossa 47 850 henkilöä. Kohorttiin 2 pohjautuvan tutkimuksen, jossa tarkasteltiin vältettävien lääkkeiden käytön aloitusta, lopulliseksi tutkimusjoukon kooksi muodostui 28 541 kotona asuvaa iäkästä. Vältettävien lääkkeiden käytön aloituksen yhteyttä sairaalahoittoa vaativiin murtumiin, kuolleisuuteen ja sairaalahoidon kustannuksiin tarkasteltiin kohortti 2 -aineistossa kaltaistetussa tutkimusjoukossa, jonka lopulliseksi kooksi muodostui 20 666 iäkästä henkilöä. Kaltaistamiseen käytettiin propensity- eli alttiuspistemäärän menetelmää, jolla aineistosta etsittiin vältettäviä lääkkeitä käyttäneille henkilöille mahdollisimman samankaltainen vertailuhenkilö (liittyen ennen altistusta oleviin tekijöihin), niistä henkilöistä, jotka eivät käyttäneet vältettäviä lääkkeitä koko seurannan aikana.

Vältettävien lääkkeiden aloitus mallinnettiin dikotomisena eli kaksiluokkaisena muuttujana. Kohortin 2 analyyseissä, joissa tarkasteltiin vältettävien lääkkeiden käytön aloituksen yhteyttä sairaalahoittoa vaativiin murtumiin tai kuolleisuuteen, vältettävien lääkkeiden käyttöä mallinnettiin myös kaksiluokkaisena muuttujana, mutta mallinnuksessa otettiin huomioon altistumisaika. Altistumisaikaksi määriteltiin 1, 3 tai 6 kuukautta, mutta todellinen altistumisaika vaihteli henkilöiden välillä, koska päällekkäiset lääkeostot altistumisaikan sisällä otettiin huomioon ja siten esimerkiksi kuukauden altistumisaika laskettiin viimeisimmästä päällekkäisestä lääkkeitä otetusta. Kohorttiin 1 pohjautuvissa tutkimuksissa altistumisaikan ja vältettävien lääkkeiden käytön keston määrittämiseen käytettiin Prescriptions to Drug Use Periods (PRE2DUP) -menetelmää, joka huomioi henkilön yksilöllisen lääkkeitä käyttäytymisen arvioimalla annostusta, lääkkeitä käyttäytymistä sekä ottamalla huomioon sairaala- ja laitoshoidojaksot (Tanskanen ym. 2015, Taipale ym. 2016). Analyyseissä tarkasteltiin erikseen vältettävien lääkkeiden käytön aloituskäyttöjaksoa ja kaikkia käyttöjaksoja. Aloituskäyttöjaksolla tarkoitettiin henkilön ensimmäistä vältettävän lääkkeen yhtäjaksoista käyttöä.

Analyyssimenettelmänä käytettiin elinaika-analyysiä, joka toteutettiin Coxin suhteellisen riskitiheyden mallilla eli Coxin regressiolla (Cox 1972). Mallissa tutkimushenkilöiden selviytyminen oli oikealta sensuroitu, mikä tarkoittaa sitä, että seuranta-aika päättyi tutkimuksen päättymiseen tai sen jälkeen, kun tarkasteltava tapahtuma (vältettävien lääkkeiden aloitus, sairaalahoittoa vaativan murtuman ilmaantumi-

nen tai kuolema) toteutui. Seuranta päättyi kaikissa analyyseissä myös, mikäli henkilö joutui yli 90 päivää kestäneeseen sairaala-/laitoshoittoon tai henkilön kuolemaan. Potilaaseen liittyvien tekijöiden lisäksi tutkittiin, onko vältettäviä lääkkeitä määränneiden lääkäreiden välillä eroja kohortin 2 -aineistossa. Tutkimusmenettelmänä käytettiin monitasoista logistista regressiota, jolla mallinnettiin lääkäritason eli vältettävän lääkkeen määränneen lääkärin vaikutusta vältettävien lääkkeiden käytön aloitukseen seurannan alussa ja lopussa. Lääkäritason vaikutusta mitattiin sisäkorrelaatiokertoimella (intraclass correlation, ICC), joka mittasi vältettäviä lääkkeitä määränneiden lääkäreiden osuutta vältettävien lääkkeiden käytön kokonaisvaihtelusta (Xing 2016, s. 351). Vältettävien lääkkeiden käytön yhteyttä sairaalahoidon kustannuksiin analysoitiin lineaarisella regressiolla. Kustannukset määriteltiin THL:n julkaiseman raportin terveyden- ja sosiaalihuollon yksikkökustannuksista Suomessa vuonna 2011 mukaan (Kapiainen ym. 2014).

Tutkimuksen analyytit vakioitiin iällä, sukupuolella, sosioekonomisella asemalla, sairastavuudella ja lääkkeiden käytöllä. Henkilön sosioekonomista asemaa kuvaamaan käytettiin kohortti 1 -aineistossa henkilön korkeinta ammattiasemaa keski-ikässä, kun taas kohortti 2 -aineistoon pohjautuvissa tutkimuksissa käytettiin kotitalouden käytettävissä olevia ekvivalentteja tuloja. Lisäksi kohortin 2 tutkimuksissa otettiin huomioon myös se, asuuko henkilö yksin vai ei.

Kaikki analyytit tehtiin STATA-tilasto-ohjelmalla (versiot IC 13.1 ja IC 14.1, StataCorp, College Station, TX, USA). Tilastollisen merkitsevyyden rajana pidettiin p-arvoa <0,05.

TULOKSET

Vältettävien lääkkeiden aloitus ja aloitukseen liittyvät tekijät

Vähintään yhden vältettävän lääkkeen käytön aloitti 15 prosenttia Alzheimerin tautia sairastavien ja sairastamattomien joukosta (kohortti 1) vuosien 2005–2012 aikana. Aloitus oli vähäisempää Alzheimerin tautia sairastavien iäkkäiden keskuudessa verrattuna tautia sairastamattomiin henkilöihin (16,4 vs. 12,2 %). Vältettävien lääkkeiden käytön kesto oli kuitenkin pidempi Alzheimerin tautia sairastavien joukossa verrattuna tautia sairastamattomiin (203 päivää vs. 166 päivää, p<0,001). Vältettävien lääkkeiden käytön aloitti kotona asuvista iäkkäistä (kohortti 2) 37,5 prosenttia vuosien 2002–2013 aikana. Kotona asuvilla iäkkäillä eri vältettäviä lääkkeitä oli keskimäärin 1,1

Taulukko 2. Yleisimmin käytetyt vältettävät lääkkeet.

| Kohortti 1 | | | Vertailuhenkilöt ¹ (N=17 409) | | |
|--|-------------------------------|------------|--|-------------------------------|-------------|
| Alzheimerin tautia sairastavat (N=6 165) | | | Vertailuhenkilöt ¹ (N=17 409) | | |
| ATC-luokka | Lääkeaine | n (%) | ATC-luokka | Lääkeaine | n (%) |
| A03FA01 | Metoklopramidi | 794 (12,9) | M03BX02 | Titsanidiini | 2892 (16,6) |
| G04BD08 | Solifenasiini | 616 (10,0) | A03FA01 | Metoklopramidi | 2196 (12,6) |
| M03BX02 | Titsanidiini | 593 (9,6) | M03BC51 | Orfenadriini, yhdistelmävalm. | 1751 (10,1) |
| N05BA01 | Diatsepaami | 383 (6,2) | G04BD08 | Solifenasiini | 1491 (8,6) |
| M03BC51 | Orfenadriini, yhdistelmävalm. | 344 (5,6) | C07AA05 | Propranololi | 824 (4,7) |
| G04BD07 | Tolterodiini | 330 (5,4) | M03BC01 | Orfenadriini | 757 (4,3) |
| G04BD04 | Oksibutyiniini | 262 (4,2) | N05BA01 | Diatsepaami | 698 (4,0) |
| C07AA05 | Propranololi | 221 (3,6) | C02AC05 | Moksonidiini | 676 (3,9) |
| G04BD09 | Tropiumkloridi | 204 (3,3) | N06AA09 | Amitriptyliini | 621 (3,6) |
| G04BD11 | Fesoterodiini | 196 (3,2) | G04BD04 | Oksibutyiniini | 549 (3,2) |

| Kohortti 2 | | | ≥75-vuotiaat (N=4 236) | | |
|--|-------------------------------|-------------|------------------------|-------------------------------|-----------|
| Kotona asuvat iäkkäät 65–74-vuotiaat (N=6 380) | | | ≥75-vuotiaat (N=4 236) | | |
| ATC-luokka | Lääkeaine | n (%) | ATC-luokka | Lääkeaine | n (%) |
| M03BX02 | Titsanidiini | 1119 (17,5) | M03BX02 | Titsanidiini | 411 (9,6) |
| A03FA01 | Metoklopramidi | 635 (9,9) | A03FA01 | Metoklopramidi | 380 (8,8) |
| R05DA20 | Oopiumijohdokset | 487 (7,6) | G04BD07 | Tolterodiini | 376 (8,8) |
| M03BC51 | Orfenadriini, yhdistelmävalm. | 378 (5,9) | R05DA20 | Oopiumijohdokset | 353 (8,2) |
| G04BD07 | Tolterodiini | 375 (5,9) | G04BD04 | Oksibutyiniini | 190 (4,4) |
| G04BD08 | Solifenasiini | 283 (4,4) | N05BA01 | Diatsepaami | 185 (4,3) |
| C02AC05 | Moksonidiini | 242 (3,8) | M03BC51 | Orfenadriini, yhdistelmävalm. | 184 (4,3) |
| C07AA05 | Propranololi | 221 (3,5) | J01XE01 | Nitrofurantoiini | 157 (3,7) |
| N05BA01 | Diatsepaami | 211 (3,3) | C02AC05 | Moksonidiini | 142 (3,3) |
| M03BC01 | Orfenadriini | 204 (3,2) | R03DA04 | Teofylliini | 117 (2,7) |

¹Ei Alzheimerin taudin diagnoosia

vuodessa ja 2,8 koko 12 vuoden seuranta-aikana. 17 prosenttia kotona asuvista iäkkäistä oli kuitenkin osanuttu vähintään viittä eri vältettävää lääketta. Yleisimmin käytettyjä vältettäviä lääkkeitä olivat muun muassa lihasrelaksantti titsanidiini, pahoinvointilääke metoklopramidi ja virtsankarkailua hillitsevä solifenasiini (**Taulukko 2**).

Vältettävien lääkkeiden käytön aloitus oli yleisempää alle 75-vuotiailla. Alzheimerin tautia sairastavien joukossa vältettävien lääkkeiden käytön aloitus oli yleisempää miehillä, kun taas Alzheimerin tautia sairastamattomien joukossa naisilla. Oletetusti, suurempi sairastavuus ja muiden lääkkeiden, kuten psykenlääkkeiden, käyttö lisäsivät vältettävien lääkkeiden käytön aloituksen riskiä. Kohortti 2 -aineiston perusteella vältettävien lääkkeiden aloituksen ja potilaan sukupuolen tai sosioekonomisen aseman väliseen yhteyteen liittyi ikäryhmittäisiä eroja kotona asuvilla iäkkäillä (**Taulukko 3**). Alle 75-vuotiailla nais-sukupuoli oli yhteydessä vältettävien lääkkeiden aloitukseen, mutta yli 75-vuotiailla sukupuolella ei ollut

tilastollisesti merkitsevää yhteyttä. Alle 75-vuotiailla vältettävien lääkkeiden aloituksen riski kasvoi kotitalouden käytettävissä olevien tulojen myötä, kun taas yli 75-vuotiailla suurin riski vältettävien lääkkeiden käytön aloitukseen oli toiseksi alimmassa tuloluokassa ja ylin tuloluokka ei ollut tilastollisesti merkitsevä.

Tutkimuksessa havaittiin, että potilaaseen liittyvien tekijöiden lisäksi vältettävien lääkkeiden käyttöön olivat yhteydessä lääkäreiden välillä olevat erot vältettävien lääkkeiden määräämisessä. Kohortti 2 -aineiston perusteella seurannan alussa vuonna 2002 vältettäviä lääkkeitä määränneet lääkärit selittivät 16 prosenttia vältettävien lääkkeiden käytön aloituksen kokonaisvaihtelusta alle 75-vuotiailla ja 11 prosenttia yli 75-vuotiailla kotona asuvilla iäkkäillä. Seurannan lopussa vuonna 2013 lääkäreihin liittyvä kokonaisvaihtelun osuus laski 2 prosenttiyksikköä, mutta on huomioitava, että myös potilasjoukko oli tuolloin valikoituneempi sisältäen elossa olevat ja vain ne, jotka eivät olleet siirtyneet laitoshoitoon.

Taulukko 3. Vältettävien lääkkeiden aloitukseen liittyvät tekijät ikäryhmittäin kotona asuvilla iäkkäillä (kohortti 2) (muokattu: Hyttinen ym. 2019).

| | 65–74-vuotiaat ¹ henkilöt (N=15 080) | | | ≥75-vuotiaat ¹ henkilöt (N=13 064) | | |
|--|---|--------------|--------|---|--------------|--------|
| | HR | 95 % LV | p-arvo | HR | 95 % LV | p-arvo |
| Sukupuoli | | | | | | |
| Mies | 1,00 | (referenssi) | | 1,00 | (referenssi) | |
| Nainen | 1,12 | (1,06–1,18) | <0,001 | 1,04 | (0,97–1,12) | 0,245 |
| Kotitalouden käytettävissä olevat tulot² | | | | | | |
| <9,999 € | 1,00 | (referenssi) | | 1,00 | (referenssi) | |
| 10,000–19,999 € | 1,08 | (1,01–1,15) | 0,025 | 1,14 | (1,06–1,22) | <0,001 |
| 20,000–29,999 € | 1,18 | (1,06–1,30) | 0,002 | 1,15 | (1,01–1,31) | 0,037 |
| >30,000 € | 1,25 | (1,09–1,43) | 0,001 | 1,10 | (0,91–1,32) | 0,326 |
| Lääkkeiden käyttö³ | | | | | | |
| Diabeteslääkkeet | 1,05 | (0,95–1,15) | 0,359 | 1,11 | (0,99–1,24) | 0,066 |
| Psykenlääkkeet | 1,38 | (1,29–1,47) | <0,001 | 1,21 | (1,13–1,29) | <0,001 |
| Sydän- ja verisuonilääkkeet | 1,04 | (0,98–1,09) | 0,194 | 0,97 | (0,90–1,04) | 0,377 |
| Muistisairauslääkkeet | 0,68 | (0,42–1,09) | 0,107 | 0,95 | (0,71–1,27) | 0,734 |
| Merkittävä monilääkitys ³ | 1,66 | (1,52–1,80) | <0,001 | 1,55 | (1,43–1,69) | <0,001 |
| Yksin asuminen² | 0,95 | (0,89–1,01) | 0,075 | 0,97 | (0,91–1,04) | 0,397 |
| Sairaanhoidopiiri⁴ | | | 0,009 | | | 0,007 |
| Vältettävien lääkkeiden aloitusten määrä | 6380 | | | 4236 | | |

HR, riskitiheyssuhde (hazard ratio); LV, luottamusväli

¹Seurannan alussa (1.1.2002)

²Vuonna 2000

³Puhdistusjakson aikana (vuodet 2000–2001)

⁴Sisältää 20 sairaanhoidopiiriin aluetta

Taulukko 4. Iäkkäillä vältettävien lääkkeiden käytön yhteys sairaalahoitoa vaativien murtumien ja kuolleisuuden riskiin.

| Kohortti 1 (N=47 850) | | | | Kohortti 2 (N=20 666) | | | | | |
|--|-----------------|--------------|--------|--|--------------|--|---|---------|--------------------|
| Alzheimerin tautia sairastavat Lonkkamurtumat | | | | Kotona asuvat iäkkäät Sairaalahoitoa vaativat murtumat ¹ | | Kuolleisuus ² | | | |
| | HR ^a | 95 % LV | p-arvo | HR ^{b,c} | 95 % LV | p-arvo | HR ^{b,c} | 95 % LV | p-arvo |
| Vältettävien lääkkeiden käytön aloitusjakso³ | | | | | | Vältettävien lääkkeiden käytön aloitusjakso³ | | | |
| Ei vältettäviä lääkkeitä | 1,00 | (referenssi) | | 1,00 | (referenssi) | | Ei vältettäviä lääkkeitä | 1,00 | (referenssi) |
| Vältettävien lääkkeiden käyttäjät | 1,31 | (1,06–1,63) | 0,014 | 1,61 | (1,11–2,33) | 0,013 | Vältettävien lääkkeiden käyttäjät | 2,22 | (2,06–2,39) <0,001 |
| Murtumien lukumäärä | 2623 | | | 2351 | | | Kuolemien lukumäärä | 5066 | |
| Murtumien lukumäärä vältettävien lääkkeiden käytön aikana | 86 | | | 28 | | | Kuolemien lukumäärä vältettävien lääkkeiden käytön aikana | 833 | |
| Kaikki vältettävien lääkkeiden käyttöjaksot | | | | | | Kaikki vältettävien lääkkeiden käyttöjaksot | | | |
| Ei vältettäviä lääkkeitä | 1,00 | (referenssi) | | 1,00 | (referenssi) | | Ei vältettäviä lääkkeitä | 1,00 | (referenssi) |
| Vältettävien lääkkeiden käyttäjät | 1,21 | (1,00–1,48) | 0,056 | 1,20 | (1,01–1,44) | 0,039 | Vältettävien lääkkeiden käyttäjät | 1,81 | (1,71–1,92) <0,001 |
| Murtumien lukumäärä | 2846 | | | 3715 | | | Kuolemien lukumäärä | 8033 | |
| Murtumien lukumäärä vältettävien lääkkeiden käytön aikana | 103 | | | 128 | | | Kuolemien lukumäärä vältettävien lääkkeiden käytön aikana | 1365 | |

HR, riskitiheyssuhde (hazard ratio); LV, luottamusväli

¹1 kuukauden vältettävien lääkkeiden käytön altistumisjakso;

²6 kuukauden vältettävien lääkkeiden käytön altistumisjakso;

³Ensimmäinen vältettävän lääkkeen yhtäjaksoinen käyttö

^aVakioitu muuttujilla: ikä, sukupuoli, sosioekonominen asema (keski-ikässä), astma tai keuhkohtaumatauti, diabetes, nivelreuma, epilepsia, aikaisempi aivohalvaus, syöpä, aikaisemmat murtumat (pois lukien lonkkamurtuma), psykiatristen sairauksien historia, päihteiden väärinkäytön historia ja muiden lääkkeiden käyttö (difosfaatit, opioidit, psykykenlääkkeet, verenspainelääkkeet, tulehduskipulääkkeet)

^bVakioitu muuttujilla: ikä, sukupuoli, sosioekonominen asema (kotitalouden tulot), yksinasuminen, lääkkeiden käyttö (diabeteslääkkeet, psykykenlääkkeet, sydän- ja verisuonilääkkeet, opioidit ja tulehduskipulääkkeet ja merkittävä monilääkitys)

^cKaltaistettu propensiteettipistemäärän menetelmällä

Vältettävien lääkkeiden aloituksen yhteys sairaalahoitoa vaativiin murtumiin, kuolleisuuteen ja kustannuksiin

Vältettävien lääkkeiden käyttö oli yhteydessä hieman suurentuneeseen sairaalahoitoa vaativien murtumien riskiin (1 kk:n altistuminen: suhteellinen riskitehys (hazard ratio, HR) 1,20, 95 % luottamusväli (LV) 1,01–1,44, p=0,039)) kotona asuvilla iäkkäillä (kohortti 2) (Taulukko 4). Alzheimerin tautia sairastavilla (kohortti 1) vältettävien lääkkeiden aloitus oli yhteydessä lonkkamurtuman riskiin vain ensimmäisen käyttöjakson aikana (HR 1,31, 95 % LV 1,06–1,63, p=0,014). Myös kotona asuvilla iäkkäillä murtuman riski oli suurimmillaan, kun tarkasteltiin vältettävien lääkkeiden aloituskäyttöjaksota (1 kk:n altistuminen: HR 1,61, 95 % LV 1,11–2,33, p=0,013). Tutkimuksessa havaittiin myös suurentunut kuolleisuuden riski, joka liittyi erityisesti vältettävien lääkkeiden aloitukseen (6 kk:n altistuminen: HR 2,22, 95 % LV 2,06–2,39, p<0,001).

Vältettävien lääkkeiden käyttäjillä olivat 15 prosenttia suuremmat sairaalahoidon kustannukset verrattuna niihin henkilöihin, jotka eivät käyttäneet vältettäviä lääkkeitä 12 vuoden seuranta-aikana. Keskimääräiset vakioimattomat kustannukset olivat 60 114 euroa vältettävien lääkkeiden käyttäjillä ja 52 435 euroa niillä, jotka eivät käyttäneet vältettäviä lääkkeitä (p<0,001).

POHDINTA

Tämän tutkimuksen mukaan vältettävien lääkkeiden käytön aloitus on yleistä iäkkäillä, mutta tuoreen tiedon mukaan käyttö on vähentynyt viime vuosina (Jauhonen ym. 2019). Tässä tutkimuksessa havaittiin, että Alzheimerin tautia sairastavilla iäkkäillä vältettävien lääkkeiden käytön aloitus tapahtui harvemmin kuin tautia sairastamattomilla iäkkäillä. Tulos on yhteneväinen aiemman tutkimuskirjallisuuden kanssa, jota voi selittää se, että lääkärit ovat varovaisempia vältettäviin lääkkeisiin liittyvien riskien suhteen erityisen haurailta iäkkäillä (Johnell 2015). Vältettävien lääkkeiden aloituksen riskiä lisäsivät kuitenkin useat sairaudet ja muiden lääkkeiden käyttö etenkin Alzheimerin tautia sairastamattomilla iäkkäillä. Lääkärit ovatkin kokeneet, että monilääkitys on yksi suurimmista haasteista järkevän lääkehoidon toteutumiselle iäkkäillä (Ramaswamy ym. 2011), mitä osittain selittää lääkehoidon kokonaisuuden hallinnan monimutkautuminen (Clyne ym. 2016).

Vältettävien lääkkeiden käytön aloitus oli yleisempää alle 75-vuotiailla iäkkäillä ja naisilla. Aikaisemmat tutkimukset ovat pääasiassa havainneet, että vältet-

tävien lääkkeiden käyttö on yleisempää vanhemmilla iäkkäillä (Tommelein ym. 2015). Tulosta voi pääosin selittää tutkimusasetelmien eroavaisuus, koska tässä tutkimuksessa tarkasteltiin vältettävien lääkkeiden käytön aloitukseen liittyviä tekijöitä, kun taas useat aikaisemmat tutkimukset ovat tutkineet käytön yleisyyteen liittyviä tekijöitä. Naisten yleisempää vältettävien lääkkeiden käytön aloitusta selittää todennäköisesti se, että naiset käyttävät lääkkeitä yleisesti enemmän, ja he käyttävät myös terveydenhuollon palveluita miehiä useammin (Suominen-Taipale ym. 2006, Manteuffel ym. 2014). Alzheimerin tautia sairastavilla tulos oli päinvastainen, eli miehet aloittivat vältettävien lääkkeiden käytön useammin kuin naiset, mutta tätä todennäköisesti selittää osaltaan erilaiset virtsankarkailun hoitokäytännöt, koska aineiston perusteella miehet käyttivät naisia useammin virtsankarkailuun tarkoitettuja lääkkeitä.

Aikaisemmissa tutkimuksissa alhaisen sosioekonomisen aseman on havaittu olevan yhteydessä vältettävien lääkkeiden käyttöön (Tommelein ym. 2015, Miller ym. 2016). Tässä tutkimuksessa sosioekonomiseen asemaan liittyi ikäryhmittäisiä eroja. Alle 75-vuotiailla vältettävien lääkkeiden käytön aloitus oli todennäköisempää ylimmässä tuloluokassa, mitä voi selittää parempi pääsy terveydenhuollon palveluiden piiriin.

Vältettävien lääkkeiden käytön on havaittu olevan yhteydessä suurempaan sairaalaan joutumisen riskiin ja siten suurentuneisiin kustannuksiin (Hyttinen ym. 2016). Tämän tutkimuksen perusteella etenkin vältettävien lääkkeiden aloituskäyttöjakso oli yhteydessä lonkkamurtuman tai muiden sairaalahoitoa vaativien murtumien riskiin. Lisäksi havaittiin yhteys suurentuneeseen kuolleisuuden riskiin erityisesti vältettävien lääkkeiden aloitukseen liittyen. Vältettävien lääkkeiden käyttäjillä olivat myös suuremmat sairaalahoidon kustannukset verrattuna vältettäviä lääkkeitä käyttämättömiin henkilöihin. Tässä tutkimuksessa pyrittiin ottamaan huomioon myös mahdollinen vältettävien lääkkeiden käyttöön liittyvä valikoitumis-harha. On kuitenkin huomioitava, että analyyseissä voitiin ottaa huomioon vain rekisteriaineistosta havaitut tekijät, kuten sairastavuus, kun taas havaitsemattomia tekijöitä (esimerkiksi elintavat, henkilön paino) ei voitu ottaa huomioon.

Tutkimus vahvistaa käsitystä siitä, että tietoisuutta vältettäviin lääkkeisiin liittyvistä riskeistä tulee edelleen lisätä. Lääkäreiden välillä havaittiin eroja vältettävien lääkkeiden määräämisessä, mutta tällä tutkimuksella eroja ei voitu selittää. Jatkossa tulee tutkia,

mistä erot vältettävien lääkkeiden määräämisessä johtuvat. Lisäksi on tärkeää tutkia, miten tieto iäkkäiden järkevästä lääkehoidosta saataisiin parhaiten vietyä käytäntöön. Tällä hetkellä Lääke75+-tietokanta on jo integroituna lääkäreiden käyttämään Duodecimin lääketietokantaan Vanhus ja lääke -osioon (Jyrkä 2019) ja tietokanta on maksutta kaikkien käytävissä Fimean verkkosivuilla.

JOHTOPÄÄTÖKSET

Vältettävien lääkkeiden käytön aloitusta selittivät pääasiassa potilaaseen liittyvät tekijät, kuten alle 75 vuoden ikä, naissukupuoli ja sairastavuus ja muiden lääkkeiden käyttö. Lisäksi tutkimuksessa havaittiin, että vältettävien lääkkeiden määräämisessä on eroja lääkäreiden välillä. Tutkimuksen mukaan erityisesti vältettävien lääkkeiden käytön aloitusjakso oli yhteydessä sairaalahoitoa vaativien murtumien riskiin ja kuolleisuuteen. Vältettävien lääkkeiden käyttäjillä olivat suuremmat sairaalahoidon kustannukset 12 vuoden seuranta-aikana verrattuna niihin iäkkäisiin, jotka eivät käyttäneet vältettäviä lääkkeitä.

SUMMARY

The association of potentially inappropriate medication use on health care service use and costs

→ Virva Hyttinen

Post doc researcher, PhD (Health econ.)

University of Eastern Finland.

Department of Health and Social Management

M.Sc. (Health econ.) Virva Hyttinen's Doctoral Thesis "Health and Economic Aspects of Potentially Inappropriate Medications in Older People" was inspected in the University of Eastern Finland, Faculty of Social Sciences and Business Studies, Department of Health and Social Management (health economics) in 7.12.2018. Docent Leena Forma from the University of Tampere acted as the opponent and emeritus professor Hannu Valtonen the University of Eastern Finland acted as custodian. The Doctoral Thesis can be found from University of Eastern Finland UEF Electronic Publications -database: <http://epublications.uef.fi/index.php>

Background: The aim of this study was to find out the factors associated with potentially inappropriate medication (PIM) use in older persons, and how PIM initiation was associated with health care use, costs and mortality.

Methods: The data used are based on two cohort data: 1) community-dwelling persons with Alzheimer's disease (AD) (n=70718) and their comparison persons without AD (n=141436) in 2005–2011 and 2) a 10% random sample of general community-dwelling older population (n=64250) in 2000–2013. PIMs were defined by the Meds75+ database. Cox regression, multilevel mixed-effects logistic regression and linear regression were used.

Results: Among AD- and non-AD-groups (cohort 1), 15% of the study population initiated PIMs during 2005–2012. Persons with AD initiated PIMs less frequently than those without AD. 37.5% of the community-dwelling older population (cohort 2) initiated PIMs during the years 2002–2013. Patient's age, gender, socioeconomic status, morbidity and other medication use were explained the PIM initiation. There were age-related differences in the factors as-

sociated with PIM initiation in older community-dwelling persons. Differences in prescribing PIMs were also found between physicians. Especially the first PIM use period was associated with an increased risk of fracture-specific hospitalizations and mortality. PIM-users had higher hospital costs compared to non-users during the 12-year follow-up.

Conclusions: PIM initiation was mainly explained by patient-related variables, but there were also differences in PIM prescribing between physicians. PIM use was associated with an increased risk of negative health outcomes and greater risk of hospitalization, and thus higher costs. In future, the best strategies to implement information on PIMs to clinical practice should be studied.

Key words: Older people, Medication error, Health outcomes, Economic outcomes, Survival analysis, Register-based studies

SIDONNAISUUDET

Ei sidonnaisuuksia.

KIRJALLISUUS

Beers MH, Ouslander JG, Rollinger I ym.: Explicit criteria for determining inappropriate medication use in nursing home residents. *UCLA Division of Geriatric Medicine. Arch Intern Med* 151: 1825-1832, 1991

By the 2019 American Geriatrics Society Beers Criteria(R) Update Expert Panel: American Geriatrics Society 2019 Updated AGS Beers Criteria(R) for Potentially Inappropriate Medication Use in Older Adults. *J Am Geriatr Soc* 67: 674-694, 2019

Clyne B, Cooper JA, Hughes CM, Fahey T, Smith SM & on behalf of the OPTI-SCRIPT study team: Potentially inappropriate or specifically appropriate? Qualitative evaluation of general practitioners views on prescribing, polypharmacy and potentially inappropriate prescribing in older people. *BMC Fam Pract* 17: 109, 2016

Cox DR: Regression Models and Life-Tables. *J Royal Stat Soc. Series B (Methodological)* 34: 187-220, 1972

Cullinan S, Fleming A, O'Mahony D ym.: Doctors' perspectives on the barriers to appropriate prescribing in older hospitalized patients: A qualitative study. *Br J Clin Pharmacol* 79: 860-869, 2014a

Cullinan S, O'Mahony D, Fleming A ym.: A meta-synthesis of potentially inappropriate prescribing in older patients. *Drugs Aging* 31: 631-638, 2014b

Dedhiya SD, Hancock E, Craig BA ym.: Incident use and outcomes associated with potentially inappropriate medication use in older adults. *Am J Geriatr Pharmacother* 8: 562-570, 2010

Ferner RE, Aronson JK: Clarification of terminology in medication errors: definitions and classification. *Drug Saf* 29: 1011-1022, 2006

Fialova D, Topinkova E, Gambassi G ym.: Potentially inappropriate medication use among elderly home care patients in Europe. *JAMA* 293: 1348-1358, 2005

Guaraldo L, Cano FG, Damasceno GS ym.: Inappropriate medication use among the elderly: A systematic review of administrative databases. *BMC Geriatr* 11, 2011

Holmes HM, Luo R, Kuo YF ym.: Association of potentially inappropriate medication use with patient and prescriber characteristics in Medicare Part D. *Pharmacoepidemiol Drug Saf* 22: 728-734, 2013

Hyttinen V, Jyrkkä J, Valtonen H: A Systematic Review of the Impact of Potentially Inappropriate Medication on Health Care Utilization and Costs among Older Adults. *Med Care* 54: 950-964, 2016

Hyttinen V, Jyrkkä J, Saastamoinen LK ym.: Patient- and health care supply-related factors associated with initiation of potentially inappropriate medication in community-dwelling older adults. *Basic Clin Pharmacol Toxicol* 124: 74-83, 2019

Jauhonen H, Jyrkkä J, Koski-Pirilä A: Vältettävien lääkkeiden käyttö on vähentynyt iäkkäillä. *Sic! Lääketietoa Fimeasta* 1-2, 2019

Johnell K: Inappropriate Drug Use in People with Cognitive Impairment and Dementia: A Systematic Review. *Curr Clin Pharmacol* 10: 178-184, 2015

Jyrkkä J: Drug Use and Polypharmacy in Elderly Persons. Publications of the University of Eastern Finland. Dissertations in Health Sciences, 47, University of Eastern Finland, Kuopio, 2011

Jyrkkä J: Miten Lääke75+-tietokanta tehdään?. *Sic! Lääketietoa Fimeasta* 1-2: 34-35, 2019

Jyrkkä J, Ahonen J, Antikainen R ym.: Lääke75+-tietokanta auttaa vanhusten lääkehoidossa. *Suom Lääkärilehti* 72: 874-875, 2017

Kapiainen S, Väisänen A, Haula T: Terveysten- ja sosiaalihuollon yksikkökustannukset Suomessa vuonna 2011. Raportti 3/2014. Terveysten ja hyvinvoinnin laitos, 2014 (viitattu 10.12.2019). www.julkari.fi/bitstream/handle/10024/114683/THL_RAPO3_2014_web.pdf?sequence=1&isAllowed=y

Laroche ML, Charmes JP, Merle L: Potentially inappropriate medications in the elderly: a French consensus panel list. *Eur J Clin Pharmacol* 63: 725-731, 2007

Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus Fimea: Lääke75+, 2019 (viitattu 16.12.2019). www.fimea.fi/laakehaut_ja_luettelot/laake75-

Manteuffel M, Williams S, Chen W ym.: Influence of patient sex and gender on medication use, adherence, and prescribing alignment with guidelines. *J Womens Health* (2002) 23: 112-119, 2014

Miller GE, Sarpong EM, Davidoff AJ ym.: Determinants of Potentially Inappropriate Medication Use among Community-Dwelling Older Adults. *Health Serv Res* 52: 1534-1549, 2016

O'Mahony D, O'Sullivan D, Byrne S ym.: STOPP/START criteria for potentially inappropriate prescribing in older people: version 2. *Age Ageing* 44: 213-218, 2015

Pohontsch NJ, Hesel K, Löffler A ym.: General practitioners' views on (long-term) prescription and use of problematic and potentially inappropriate medication for oldest-old patients - A qualitative interview study with GPs (CIM-TRIAD study). *BMC Fam Pract* 18: 22, 2017

Ramaswamy R, Maio V, Diamond JJ ym.: Potentially inappropriate prescribing in elderly: assessing doctor knowledge, confidence and barriers. *J Eval Clin Pract* 17: 1153-1159, 2011

Ray WA: Evaluating medication effects outside of clinical trials: new-user designs. *Am J Epidemiol* 158: 915-920, 2003

Reeve E, To J, Hendrix I ym.: Patient barriers to and enablers of deprescribing: a systematic review. *Drugs Aging* 30: 793-807, 2013

Rothberg MB, Pekow PS, Liu F ym.: Potentially inappropriate medication use in hospitalized elders. *J Hosp Med* 3: 91-102, 2008

Stockl KM, Le L, Zhang S ym.: Clinical and economic outcomes associated with potentially inappropriate prescribing in the elderly. *Am J Manag Care* 16:e1-10, 2010

Suominen-Taipale A, Martelin T, Koskinen S ym.: Gender differences in health care use among the elderly population in areas of Norway and Finland. A cross-sectional analysis based on the HUNT study and the FINRISK Senior Survey. *BMC Health Serv Res* 6: 110-110, 2006

Taipale H, Tanskanen A, Koponen M ym.: Agreement between PRE2DUP register data modeling method and comprehensive drug use interview among older persons. *Clin Epidemiol* 8: 363-371, 2016

Tanskanen A, Taipale H, Koponen M ym.: From prescription drug purchases to drug use periods - a second generation method (PRE2DUP). *BMC Med Inform Decis Mak* 15: 21-015-0140-z, 2015

Tolppanen AM, Taipale H, Koponen M ym.: Cohort profile: the Finnish Medication and Alzheimer's disease (MEDALZ) study. *BMJ Open* 6: e012100-2016-012100, 2016

Tommelein E, Mehuys E, Petrovic M ym.: Potentially inappropriate prescribing in community-dwelling older people across Europe: a systematic literature review. *Eur J Clin Pharmacol* 71: 1415-1427, 2015

Vartiainen A, Hyttinen V, Jyrkkä J ym.: lääkärit käyttävät vältettäviä lääkkeitä yleisesti. *Suom Lääkärilehti* 72: 29-35, 2017

Xing L: Applied Ordinal Logistic Regression Using Stata®. SAGE Publications, United States of America, 2016