

Publisert: 17.10.2011

Hvordan er kvaliteten på omtalen av interaksjoner i Felleskatalogen?

Bakgrunn og hensikt

En legemiddelinteraksjon kan defineres som en kvalitativ eller kvantitativ endring i effekt av et legemiddel forårsaket av forutgående, samtidig eller påfølgende bruk av andre legemidler, kjemikalier eller næringsstoffer. Informasjon om interaksjoner er i økende grad blitt viktig de senere årene i takt med demografiske endringer. Antall eldre med behov for samtidig behandling med flere legemidler øker (1). Halvparten av alle personer over 65 år får fem eller flere legemidler (2). Det er en nær relasjon mellom antall legemidler og risiko for interaksjoner (3, 4). En oversiktsartikkel fra 2007 angir at 0,57 % av alle innleggelses på sykehus og 0,12 % av reinnleggelsene er forårsaket av interaksjoner (5). Tilgjengelighet av relevant informasjon om interaksjoner og anbefalinger om håndtering kan i de fleste tilfeller hindre utvikling av ugunstige effekter (6–8). Samtidig bruk av interagerende legemidler er ofte mulig med dosejustering, nøye klinisk oppfølging og/eller laboratoriemessig monitorering, inklusive serumkonsentrasjonsmålinger av det legemidlet som påvirkes (8). Ettersom graden av polyfarmasi hos pasientene øker, øker behovet for gode informasjonskilder vedrørende legemiddelinteraksjoner også i apotek.

Det er rapportert til dels betydelige forskjeller i omtalen av legemiddelinteraksjoner mellom ulike informasjonskilder (4, 9, 10). I en tysk studie (4) ble kvaliteten på informasjon om interaksjoner i de godkjente fullstendige preparatomtalene for legemidler (Summary of Product Characteristics, SPC) sammenliknet med flere referanse kilder. Studien konkluderte med at informasjon om klinisk relevante interaksjoner var utilstrekkelig karakterisert og i enkelte tilfeller helt manglet i preparatomtalene. I en studie fra 2006 ble informasjonen i den franske og britiske legemiddelkatalogen sammenliknet innbyrdes og med to amerikanske kilder. Hovedfunnet var at de interaksjonene som var karakterisert som svært viktige i én av de fire kildene, i 14–44 % av tilfellene ikke var nevnt i det hele tatt i de andre kildene (9). I en dansk studie der legemiddelprodusentenes preparatomtaler ble sammenliknet med to andre kilder, fant man at det i 78 % av de 586 utvalgte tilfellene var uoverensstemmelser mellom de tre kildene (10).

Felleskatalogen (FK) (11) representerer en lett tilgjengelig og hyppig brukt kilde for informasjon om interaksjoner. FK-tekstene er basert på, og skal være i samsvar med, de fullstendige preparatomtalene som Legemiddelverket har godkjent (SPC). Teksten er i begge tilfeller utformet av legemiddelprodusentene. Av plasshensyn har FK både i bok- og nettversjon langt mindre omfang enn SPC-ene, og produsentene prioriterer selv innenfor visse grenser hvilken informasjon som skal inkluderes. FK-tekstene har noen begrensninger når det gjelder informasjon om interaksjoner: Informasjonen finnes under hvert enkelt preparat, og omtalene for preparater med samme virkestoff er ikke alltid identiske. Tilsvarende kan de to FK-tekstene for to interagerende virkestoffer inneholde til dels motstridende informasjon. Det finnes heller ikke noe felles klassifiseringssystem for gradering av klinisk relevans eller håndteringsanbefalinger i FK-tekstene.

Tabell 1. Omtale i FK-tekstene for de 29 klinisk relevante interaksjonene (tilsvarende 58 FK-tekster) i materialet

Type beskrivelse / grad av samsvar med referanse kildene	Antall	Andel av de 38 FK-tekstene der interaksjonen var omtalt	Andel av de 58 mulige FK-tekstene

Interaksjonen er omtalt	38	100%	66%
Det er gitt en effektbeskrivelse	34	89%	59%
Det er samsvar ¹ når det gjelder effektbeskrivelse	28	74%	48%
Det er gitt en anbefaling om håndtering ²	21	55%	36%
Det er samsvar ¹ når det gjelder anbefaling om håndtering	12	32%	21%
Interaksjonen er omtalt kun under avsnittet <i>forsiktighetsregler</i>	3	8%	5%

1. Samsvar mellom innholdet i FK-tekstene og i referansekildene DRUID, SFINX og Stockley's Drug Interactions.
Ved uoverensstemmelse mellom de tre referansekildene ble «fasit» bestemt ut fra det som var beskrevet i to av de tre.
2. 14 spesifikke anbefalinger om hvordan interaksjonene skal håndteres, 7 uspesifikke anbefalinger av typen «vis forsiktighet».

Andre mye brukte kilder til informasjon om interaksjoner er APRIORI (Apotekenes prioriterte interaksjonsdatabase), som inneholder utvalgte interaksjoner som norske apotek rutinemessig bør fange opp (12), samt databasen DRUID (Drug information database), som også er en norsk database basert på tilgjengelig litteratur (13) og som inneholder de samme interaksjonene som i APRIORI samt en rekke andre. Også databasen SFINX (Swedish Finish interaction X-referencing) (14), som er en nettbasert kilde basert på et samarbeid mellom Avdelningen för klinisk farmakologi, Karolinska universitetssjukhuset i Stockholm og Medbase Ltd. i Turku, Finland samt Stockley's Drug Interactions (15), som er en anerkjent britisk kilde for informasjon om interaksjoner, brukes av mange. I disse interaksjonsdatabasene fokuseres det på interaksjoner mellom virkestoffer, det gis konkrete håndteringsanbefalinger og man får i varierende grad innsikt i hvilken dokumentasjon som ligger til grunn for eventuell gradering av alvorlighetsgrad og håndteringsanbefaling. Selv om disse interaksjonsdatabasene dermed trolig vil være mer informative enn Felleskatalogen i den praktiske arbeidshverdagen, er imidlertid heller ingen av disse på noen måte komplette eller informasjonen i dem fullstendig sammenfallende.

Målet med denne studien var å sammenlikne den informasjonen som gis om interaksjoner i FK-tekstene med det som finnes i mye brukte referansekilder. Vi har valgt å bruke informasjon fra DRUID, Stockley's og SFINX (13-15) i fellesskap for å komme så nær som mulig opp til «sannheten» om hvilke interaksjoner som har klinisk relevans og hvordan disse bør håndteres. Sammenlikningen baserte seg på om FK-tekstene nevnte potensielle interaksjoner, beskrev effekten av interaksjonen og kom med konkrete anbefalinger om håndteringen.

Materiale og metode

For å identifisere et utvalg interaksjoner tok vi utgangspunkt i databasen til de regionale legemiddelinformasjonsentrene, RELIS. Denne er fritt tilgjengelig på Internett og søkbar for helsepersonell på www.relis.no/database (16). I denne databasen legges tidligere stilte spørsmål og svar ut i sin helhet, og den inneholder mer enn 17 000 utredninger. Vi gjennomgikk alle de 361 henvendelsene kategorisert under interaksjoner i databasen fra ettårsperioden 01.10.06-30.09.07. Etter eksklusjon av 248 henvendelser etter forhåndsdefinerte kriterier (interaksjoner med naturprodukter og matvarer, interaksjoner med legemidler som ikke var godkjente i Norge, interaksjoner med legemidler som ikke gis peroralt, henvendelser om legemiddelgrupper uten spesifisering av virkestoff) sto vi igjen med 113 henvendelser som ble inkludert i studien. Disse 113 henvendelsene omhandlet 172 potensielle

interaksjoner. Samme legemiddel kunne være involvert i flere interaksjoner, men hvert spesifikk interaksjonspar ble bare undersøkt en gang. Vi måtte altså studere FK-teksten for to legemidler per interaksjon, tilsvarende totalt 344 interaksjonsomtaler.

Den utgaven av papirversjonen av Felleskatalogen som korresponderte med tidspunktet for henvendelsene til RELIS ble valgt. Hvis henvendelsen til RELIS dreide seg om virkestoff og ikke et spesifikt preparat, brukte vi omtalen av originalpreparatet i Felleskatalogen. Siden omtale av interaksjoner i FK-tekstene ikke bare finnes i avsnittet interaksjoner, men også kan være nevnt i avsnittene kontraindikasjoner og forsiktighetsregler, gjennomgikk vi alle disse tre avsnittene for hvert legemiddel. Når interaksjonene var nevnt på gruppenivå, ble disse inkludert og tatt hensyn til.

Som sammenlikningsgrunnlag ble referansekildene DRUID (13), SFINX (14) og Stockley's Drug Interactions (15) valgt. APRIORI (12) ble ikke inkludert, siden vårt datamateriale stammer fra tiden før 15.02.09, da apotekene hadde DRUID tilgjengelig og ikke APRIORI.

Alle de 172 interaksjonene ble klassifisert ut fra klinisk relevans. Interaksjonene ble definert som klinisk relevante hvis de var klassifisert som det i minst to av de tre ovennevnte referansekildene med en av tekstene unngå kombinasjon eller ta forholdsregler/ monitorer. Hvis interaksjonen enten ikke var omtalt eller var omtalt, men beskrevet å være uten klinisk relevans, definerte vi den som ikke klinisk relevant. Informasjonen i Felleskatalogen ble vurdert etter følgende kriterier: 1) Er interaksjonen nevnt i den aktuelle FK-teksten? 2) Er effekten av interaksjonen beskrevet, og samsvarer denne med beskrivelsen i referansekildene? 3) Er det gitt eksplisitte anbefalinger om håndtering av interaksjonen (ikke bare en generell anbefaling om å utvise forsiktighet), og samsvarer denne med beskrivelsen i referansekildene? I den grad det var uoverensstemmelse mellom de tre referansekildene, valgte vi å definere «fasit» ut fra det som var beskrevet i to av de tre. Ikke i noen av tilfellene var omtalen ulik i alle tre.

Resultater

I alt vurderte vi spørsmål om 172 mulige interaksjoner. Av disse kunne 29 interaksjoner (17 %) defineres som klinisk relevante og de øvrige 143 (83 %) som ikke klinisk relevante.

Sett under ett ble de potensielle interaksjonene nevnt i 88 av 344 FK-tekster (26 %), 38 av de 58 mulige FK-tekstene (66 %) for klinisk relevante interaksjoner og 50 av de 286 mulige FK-tekstene (17 %) for ikke klinisk relevante interaksjoner. Alt i alt omtalte FK en større andel interaksjoner uten klinisk relevans (50/88; 57 %) enn med klinisk relevans (38/88; 43 %). I 15 av de 88 tilfellene (17 %) ble interaksjonen bare nevnt i avsnittet forsiktighetsregler og ikke under interaksjoner. Tre av disse interaksjonene var klinisk relevante (tabell 1). For eksempel var interaksjonen mellom Efexor Depot (venlafaksin) og Marevan (warfarin) omtalt kun under forsiktighetsregler for Efexor Depot, og ikke nevnt i det hele tatt for Marevan.

Tabell 2. Detaljert oversikt over antall overensstemmelser og diskrepanser mellom omtalene i Felleskatalogen og i referansekildene for de 29 klinisk relevante interaksjonene¹ i materialet. Tilfeller med full overensstemmelse er markert med fet stil.

Klassifisering i Felleskatalogen	Klassifisering i referansekildene ²	
	Unngå kombinasjonen (n = 14)	Ta forholdsregler ³ (n = 44)
Unngå kombinasjonen	5	0
Ta forholdsregler ³	2	7

Vis forsiktighet ⁴	0	7
Nevnt, men uten noen anbefaling	5	13
Ikke nevnt	2	17

1. Dette tilsvarer 58 FK-tekster.
2. Referansekildene var DRUID, SFINX og Stockley's Drug Interactions. Ved uoverensstemmelse mellom de tre referansekildene ble «fasit» bestemt ut fra det som var beskrevet i to av de tre.
3. Med spesifiserte råd om håndtering.
4. Uten noen nærmere spesifiserte råd.

Av de 29 klinisk relevante interaksjonene var 11 (38 %) beskrevet i begge de aktuelle legemidlenes FK-tekster og 16 (55 %) i den ene, mens to (7 %) ikke var nevnt i noen av FK-tekstene. For eksempel var den klinisk relevante interaksjonen mellom Naprosyn Entero (naproksen) og Marevan (warfarin) ikke omtalt i FK-teksten for Naprosyn Entero, mens den var omtalt som en av de viktigste interaksjonene i interaksjonsavsnittet for Marevan. Den klinisk relevante interaksjonen mellom Seroxat (paroksetin) og Trilafon (perfenazin) var kun nevnt i FK-teksten for Seroxat, ikke for Trilafon. Omtalen av de 29 klinisk relevante interaksjonene er oppsummert i **tabell 1 og 2**. Blant interaksjonene der eneste anbefaling var å utvise forsiktighet, var den klinisk relevante interaksjonen mellom Efexor Depot (venlafaksin) og Marevan (warfarin), som nevnt over. Interaksjonen mellom Ciprallex (escitalopram) og Nobligan (tramadol) er nevnt i begge FK-tekstene, men uten noen praktiske anbefalinger. I FK-teksten for Ciprallex var det for øvrig nevnt at kombinasjonen kan øke risikoen for serotonergt syndrom, mens det i FK-teksten for Nobligan var nevnt at kombinasjonen kan øke risikoen for kramper.

For de ikke klinisk relevante interaksjonene fordelte de 50 omtalene seg slik: 21 (42 %) ble nevnt uten noen informasjon som håndtering, 7 (14 %) ble nevnt med anbefalingen vis forsiktighet, 15 (30 %) ble nevnt med en anbefaling om å ta nærmere spesifiserte forholdsregler, mens 7 (14 %) ble nevnt med en anbefaling om at de to midlene ikke burde kombineres.

Diskusjon

FK-tekstene manglet i én av tre tilfeller informasjon om klinisk relevante interaksjoner, samtidig som de ofte inneholdt informasjon om interaksjoner som i referansekildene var vurdert som ikke klinisk relevante. Resultatene samsvarer med funn i en tysk og en dansk studie av omtale av interaksjoner i SPC-er (4, 10). I den danske studien fant man 78 % inkonsistens, og hovedproblemet var at kildene unnlot å nevne de alvorlige interaksjonene (10). Felleskatalogen representerer en hyppigere brukt informasjonskilde enn SPC-ene, og vi har derfor valgt å ta utgangspunkt i FK-tekstene. Vi fant at mer enn halvparten (57 %) av de tekstene som nevnte legemiddelinteraksjoner, nevnte interaksjoner som ikke har klinisk relevans ifølge våre referansekilder. Siden det ikke er noen formell klassifisering eller rangering av interaksjoner i Felleskatalogen, og omfang og kvalitet på dokumentasjonen som ligger til grunn ikke er angitt, er det vanskelig for leseren å vurdere hvorvidt man skal ta hensyn til de nevnte interaksjonene.

I Felleskatalogen var beskrivelse av effekt angitt i 34 av de 38 (89 %) FK-tekstene der klinisk relevante interaksjoner var omtalt (**tabell 1**). Manglende effektbeskrivelse av interaksjoner er tidligere kritisert i studier både av tyske godkjente preparatomtaler (4) og av den britiske legemiddelkatalogen British National Formulary (17), og det at en interaksjon er nevnt har liten verdi hvis leseren ikke får ytterligere informasjon om hvilken effekt denne kan ha.

En vanlig brukt anbefaling om håndtering av interaksjoner i Felleskatalogen var å vise forsiktighet. En slik anbefaling gir ingen konkret informasjon om hvordan man håndterer eller unngår interaksjoner, og har liten anvendelighet (10). Dette har også vært påpekt som et problem i andre tilsvarende studier (4, 10), og fører til at man uansett må konsultere andre kilder for å finne mer håndfaste råd om håndtering.

Mens andre har brukt kun interaksjonsavsnittene ved sammenlikning av interaksjonskilder, brukte vi FK-tekstenes avsnitt både om interaksjoner, forsiktighetsregler og kontraindikasjoner. Totalt 17 % av FK-tekstene omtalte interaksjonen kun i avsnittet forsiktighetsregler, og vi kan derfor ha fått med mer

informasjon enn man har fått i tilsvarende studier tidligere. Det er usikkert om man også leser avsnittet forsiktighetsregler når man søker informasjon om legemiddelinteraksjoner, men det er trolig en risiko for at man ikke gjør det. Av de 15 interaksjonene som kun var omtalt i avsnittet forsiktighetsregler, var tre klassifisert som klinisk relevante i henhold til vår definisjon. Mangelen på informasjon i interaksjonsavsnittet har trolig størst betydning for de klinisk relevante interaksjonene.

Forskjellene mellom FK-tekstene i forhold til hvorvidt og eventuelt hvordan samme interaksjon var omtalt i de to potensielt interagerende legemidlenes tekster, kompliserer tolkningen av interaksjonenes kliniske relevans ytterligere. For eksempel kan man i tilfellet med paroksetin og perfenazin ved å slå opp på FK-teksten for Seroxat se at man må ta hensyn til at serumkonsentrasjonen av perfenazin øker på grunn av hemming av CYP2D6, mens dette ikke er omtalt i FK-teksten for Trilafon. Det er trolig slik at man i større grad slår opp på det preparatet pasienten skal begynne med enn på de preparatene pasienten bruker fra før, og da vil den informasjonen man får avhenge av hvilket av de to legemidlene det skal startes opp med.

Eksempelet med Efexor Depot og Marevan er et godt eksempel på hvor vanskelig tolkningen av FK-tekstene kan bli i forhold til interaksjoner. Interaksjonen var nevnt i FK-teksten for Efexor Depot kun under kapitlet forsiktighetsregler, og den eneste håndteringsanbefalingen som var gitt var utvis forsiktighet. Interaksjonen, som er vurdert som klinisk relevant på grunn av økt blødningsrisiko ved samtidig bruk (13-15), er altså ikke i det hele tatt omtalt i Marevans FK-tekst, og det går ikke frem av FK-teksten for Efexor Depot om interaksjonen kan kontrolleres for eksempel ved å intensivere monitoreringen av INR, eller om man bør ta høyde for interaksjonen på annen måte.

En svakhet ved denne studien er at data i utgangspunktet ble samlet og kategorisert av én person. Kategorisering ble imidlertid utført etter forhåndsdefinerte kriterier, og i tvilstilfeller ble det alltid oppnådd konsensus i forfattergruppen. Videre er det verdt å nevne at vi brukte RELIS-databasen som utgangspunkt, og vi vet ikke om den inneholder et representativt utvalg av vanlige og klinisk viktige interaksjoner. Det kan tenkes at det særlig er når man opplever at FK-tekstene ikke gir tilstrekkelig informasjon at RELIS - kontaktes. Hvis så er tilfelle, kan utvalget i RELIS-databasen være skjevt i retning at den har en overrepresentasjon av spørsmål der FK-tekstene er uklare eller inkonsistente. Denne effekten er likevel - trolig ikke særlig stor, i og med at vi i prinsipp finner de samme resultatene som tidligere studier som har påvist ut fra preparatomtaler som er blitt valgt ut helt tilfeldig (4, 10).

Undersøkelsen er en tverrsnittsundersøkelse, og vi har tatt utgangspunkt i Felleskatalogens papirutgave fra det året spørsmålet ble stilt RELIS. Felleskatalogen oppdateres kontinuerlig, og ville trolig kommet bedre ut av sammenlikningen om vi hadde brukt årets papirutgave eller nettversjonen. Vi mener likevel at det å bruke papirutgaven fra det året spørsmålet ble stilt RELIS gir et riktigere bilde av hvordan problemet med mangelfull informasjon kan oppleves for den som står overfor disse problemstillingene. Interaksjonen mellom Efexor Depot og Marevan, som er vurdert som klinisk relevant, er for øvrig fortsatt ikke omtalt i FK-teksten til Marevan i den oppdaterte Felleskatalogen, og kun omtalt under forsiktighetsregler i FK-teksten til Efexor Depot (11).

FK-tekstene representerer en hyppig brukt kilde for informasjon om legemiddelinteraksjoner. Hvordan kan interaksjonsomtalen der forbedres? Hvis man legger mer vekt på å gjengi teksten i SPC kan dette sprengte rammen for preparatomtalene med dagens format av Felleskatalogen. Et strengere system for - rangering av interaksjoner i FK-tekstene kombinert med hyppige revisjoner av hvilke interaksjoner som skal inkluderes, er en mulighet. Dette forutsetter imidlertid at de ulike produsentene samkjører sine tekster slik at begge FK-tekster for to potensielt interagerende legemidler gir samme opplysninger om interaksjonen. Omtalen av interaksjonene bør følges av håndteringsanbefalinger og bør også konsekvent omtales under interaksjonsavsnittet, ikke bare under forsiktighetsregler eller kontraindikasjoner.

Det kan diskuteres i hvor stor grad det finnes en «fasit» når det gjelder klinisk relevans av interaksjoner og hvordan disse skal håndteres. Klinisk relevans vil være avhengig av for eksempel dosering og pasientkarakteristika, og det må alltid gjøres individuelle vurderinger. Også innbyrdes mellom de tre referanseklidene var det diskrepanser, og i noen tilfeller var viktige interaksjoner ikke nevnt i en av de tre. Dette kan ha med forhold som kriterier for inklusjon og oppdateringsfrekvens å gjøre. Når det gjaldt håndteringen, var imidlertid de tre kildene godt samstemte, selv om det var visse ulikheter i forhold til tolkning av rådata, ikke minst når originaldokumentasjonen var svært sparsom eller motstridende. Vi vil likevel hevde at interaksjonsdatabaser som fokuserer på interaksjoner mellom virkestoffer fremfor enkeltpreparater, og som har et system for rangering av interaksjonene, er mer nyttig i arbeidshverdagen enn Felleskatalogen. Spesielt gjelder dette når man har mulighet til å se hvilken dokumentasjon som ligger bak vurderingene.

Den elektroniske integreringen av interaksjonsprogrammet APRIORI i FarmaPro sørger for at farmasøyten - automatisk får beskjed om mange dokumenterte, klinisk relevante interaksjoner. En av begrensningene i dette systemet er at man bare får beskjed om interaksjoner mellom de legemidlene som pasienten har

hentet ved det aktuelle apoteket, og at interaksjoner med reseptfrie legemidler ikke fanges opp. APRIORI er dessuten ikke fullstendig på den måten at alle mulige klinisk relevante interaksjoner vil resultere i et varsel om en interaksjon (12). Farmasøyten bør derfor også beherske andre oppslagsverk for å finne informasjon om interaksjoner. I enkelte tilfeller kan det også tenkes at FK-teksten virkelig gir den beste informasjonen. Dette kan for eksempel gjelde interaksjoner for helt nye virkestoff, før referansekildene er blitt oppdatert. I slike tilfeller vil være det sikreste likevel være å konsultere SPC.

Konklusjon

Felleskatalogens omtale av effekter og håndteringsanbefalinger for interaksjoner er mangelfull sammenliknet med andre informasjonskilder. Det er vanskelig å skille klinisk relevante interaksjoner fra ikke klinisk relevante. Dette taler for at andre informasjonskilder bør foretrekkes i apotekhverdagen.

Oppgitte interessekonflikter: Olav Spigset er faglig ansvarlig for databasen DRUID og har vært ansvarlig for det tidligere generelle kapitlet om interaksjoner i Felleskatalogen

Referanser

1. Shah RR. Drug development and use in the elderly: search for the right dose and dosing regimen. *Br J Clin Pharmacol* 2004; 58: 452-69.
2. Linton A, Garber M, Fagan NK et al. Examination of multiple medication use among TRICARE beneficiaries aged 65 years and older. *J Manag Care Pharm* 2007; 13: 155-62.
3. Johnell K, Klarin I. The relationship between number of drugs and potential drug-drug interactions in the elderly: a study of over 600,000 elderly patients from the Swedish Prescribed Drug Register. *Drug Saf* 2007; 30: 911-8.
4. Bergk V, Haefeli WE, Gasse C et al. Information deficits in the summary of product characteristics precludes an optimal management of drug interactions: a comparison with evidence from the literature. *Eur J Clin Pharmacol* 2005; 61: 327-35.
5. Becker ML, Kallewaard M, Caspers PW et al. Hospitalisations and emergency department visits due to drug-drug interactions: a literature review. *Pharmacoepidemiol Drug Saf* 2007; 16: 641-51.
6. Bergendal L, Friberg A, Schaffrath A. Potential drug-drug interactions in 5,125 mostly elderly out-patients in Gothenburg, Sweden. *Pharm World Sci* 1995; 17: 152-7.
7. Bergk V, Gasse C, Rothenbacher D et al. Drug interactions in primary care: impact of a new algorithm on risk determination. *Clin Pharmacol Ther* 2004; 76: 85-96.
8. Juurlink DN, Mamdani M, Kopp A et al. Drug-drug interactions among elderly patients hospitalized for drug toxicity. *JAMA* 2003; 289: 1652-8.
9. Vitry AI. Comparative assessment of four drug interaction compendia. *Br J Clin Pharmacol* 2007; 63: 709-14.
10. Petersen MN, Christensen HR, Kristensen MB. Manglende consensus på interaktionsområdet. *Ugeskr Læger* 2005; 167: 3286-90.
11. Felleskatalogen. Felleskatalogen AS. www.felleskatalogen.no (25.08.11).
12. APRIORI. www.apotek.no/Files/Filer/pdf/APRIORI_manual_NY.pdf (17.04.11).
13. Spigset O, ed. Drug Information Database (DRUID). www.interaksjoner.no (17.04.11).
14. SFINX (Swedish Finnish Interaction X-referencing). www.janusinfo.se/sfinx/inter-act-ions/index_menus.jsp (17.04.11).
15. Baxter K, ed. Stockley`s Drug Interactions. Elektronisk versjon, utgave 2007-2008. www.medicinescomplete.com/mc/login.htm (17.04.11).
16. RELIS. RELIS-databasen. www.relis.no/database (17.04.11).
17. Aronson JK. Drug interactions - information, education and the British National Formulary. *Br J Clin Pharmacol* 2004; 57: 371-2.