

$$\frac{\text{Effekt}}{\text{Bivirkninger} \times \text{pris}} = \text{Rationel Farmakoterapi}$$

Den gamle medicinbruger

Af Jens-Ulrik Rosholm* og Lene Ørskov Reuther**

Som belyst på Institut for Rationel Farmakoterapis stormøde, februar 2017, er medicineringen af den ældre patient, vanskelig lige fra overvejelse om behandlingsindikation til synlig effekt og evt. seponering (Tabel 1). I denne artikel vil udvalgte områder blive gennemgået.

Viden om lægemidlers effekt hos ældre

Det er vist, at ældre sjældent medtages i de randomiserede undersøgelser, der er grundstenen i vurderingen af medicin. Det er primært yngre patienter, som inkluderes. Der synes ikke at være udsigt til, at ældre vil blive inkluderet i disse studier i større stil. Andre studiedesign må overvejes. Her tænkes bl.a. på observationelle studier, som bedre kan se på effekten hos multimedicerede og multisyge patienter, eller "pragmatic trials", hvor studierne udføres som led i den daglige klinik. Disse studier kritiseres dog ofte for *confounding*.

Et andet problem er, at numerisk alder ofte i sig selv er et inklusionskriterie, mens fysiologisk alder/funktionsniveau er langt mere relevant.

*) Geriatrik/Ældre medicinsk afd. G, OUH

**) Klinisk farmakologisk afdeling, Bispebjerg Hospital

Tabel 1. Problematik ved medicinering af den ældre patient. Efter Andreotti.

Trin i medicineringsprocessen	Problemstilling hos ældre
Indikation	Ændret sygdomspræsentation hos ældre
Skal der overhovedet behandles?	Hvad er den forventede restlevetid?
Symptombehandling eller forebyggelse?	Hvad ønsker og kan patienten?
Pågående behandling	Polyfarmaci, interaktioner – manglende overblik
Effekt af behandlingen ukendt	Ældre er fx ikke med i randomiserede kliniske undersøgelser
Specielt problematiske lægemidler hos ældre	Bivirkninger, "prescribing cascade" ^a
Alternativer til behandling	Non-farmakologisk behandling, sociale foranstaltninger
Komplians	Kan (eller vil) patienten tage sin medicin?
Farmakokinetik	Nyrefunktion, leverfunktion, interaktioner
Farmakodynamik	Ønsket effekt? Bivirkninger?
Varighed af behandlingen	Behandlingsmål nået? Fortsat indikation?
Seponering	Mange aktører Juridiske problemer? Tidskrævende Svært/vanskeligt: hvornår og hvordan, utryghed hos patient, recidiv af sygdom, seponeringsproblemer – abstinens-/rebound-fænomen

Helt centralt er skrøbelighed (*frailty*), som beskrives ved bl.a. nedsat udholdenhed, styrke og reduceret fysiologisk funktion. *Frailty* siger mere om en ældres tilstand end alder og burde ideelt set indgå i udvælgelseskriterierne.

Polyfarmaci

Pga. multisygdom vil den ældre ofte blive udsat for polyfarmaci. Således fik 60% af 75-årige på plejehjem i Danmark tre eller flere lægemidler, og mange mindst ti. Dette giver manglende overblik og viden om, hvad patienten får af medicin, om end Det Fælles Medicinkort, FMK, kan minimere dette problem. De mange lægemidler giver også et helt uoverskueligt net af interaktioner, hvor opslag i fx Interaktionsdatabasen vil resultere i en lang liste af mulige interaktioner – med varierende klinisk relevans.

De mange sygdomme fører til svær polyfarmaci, når guidelines for de enkelte tilstande følges slavisk. Her savnes der vejledning i, hvilke lægemidler der er de vigtigste, og hvilke der bedst kan undværes/seponeres.

Det kunne overvejes, om man ved udarbejdelse af guidelines og lignende bør forlange lister med fx »guld-, sølv- hhv. bronzepræparater« inden for de største sygdomsområder hos ældre som prioriteringsværktøjer til lægen, når der vælges mellem flere for sygdommene indicerede lægemidler. Dette kunne hensigtsmæssigt ske i et samarbejde mellem de lægevidenskabelige selskaber og kliniske farmakologer ved udarbejdelse af behandlingsvejledninger og -guidelines.

Farmakokinetik

Den vigtigste faktor for ændret kinetik er aldersbetinget reduceret nyrefunktion, der ses med stor interindividuel variation, mens ændringer i absorption, proteinbinding, fedt-/vandfaser i kroppen ikke giver betydningsfulde ændringer i kinetikken hos ældre. Dette har naturligvis størst betydning for primært renalt eliminerede lægemidler, fx digoxin, NOAK og visse anti-

diabetika etc. Ved tvivl tilrådes det at slå op i stoffets produktresumé, hvorvidt nedsat nyrefunktion har betydning for dosering. Den langsomme reduktion af nyrefunktion over tid betyder, at man ikke altid opdager, at nyrefunktionen er blevet reduceret med risiko for overdosering og evt. forgiftning. Derfor bør nyrefunktion måles ved årskontrollerne ved kroniske lidelser, både i primær og sekundær sektor.

Leverfunktionen aftager i mindre grad med alderen, og den hepatiske elimination forbliver ifølge nogle forfattere uændret med alderen. Andre anfører, at aktiviteten af de forskellige cytochrom P450-enzymers reduceres med alderen med langsommere elimination til følge. Ved tvivl om dosering af et hepatisk elimineret lægemiddel anbefales dette undersøgt ved hjælp af produktresuméet, som nemt kan tilgås via fx promedicin.dk.

Farmakodynamik

Lægemidler kan virke kraftigere på den ældre patient. Det kan være resultatet af den ændrede kinetik og dermed højere medicinkoncentration i blodet eller et resultat af en kraftigere interaktion mellem medicin og receptor – forhold som ikke kan måles i den daglige klinik. Der anføres ofte større effekt af CNS-aktive lægemidler hos den ældre, således at der kræves tættere klinisk kontrol og måske dosisreduktion, fx af morfin.

Non-farmakologisk behandling

Non-farmakologisk behandling bør altid indtænkes: Kan fysioterapi bruges i stedet for analgetika ved bevægelsesparatsmerter? Kan sociale foranstaltninger hjælpe den ensomme skrøbelige triste ældre som alternativ til antidepressiv behandling? Kan delir behandles med skærmmning, fast vagt, ro m.m. i stedet for fx haloperidol?

Komplians

Komplians hos ældre, som selv tager deres medicin, er varierende: Nogle ældre vil være mere autoritetstro og

dermed have bedre komplians end gennemsnittet. Omvendt ved kognitiv svækkelse, hvor mistro eller tvivl om behandlingens nødvendighed samt vanskelighed ved at huske at tage medicinen giver dårlig komplians. Også specielle medicineringsprocedurer (fx fastende indtag af osteoporosemedicin eller diverse inhalationsdevices) kan nedsætte komplians. Endelig kan misforståelser, manglende overblik og usikkerhed om medicinens navn/indhold spille ind. Disse forhold kan synes trivielle, men de kompromitterer ofte effekten af behandlingen og øger risikoen for utilsigtede hændelser, herunder bivirkninger. Derfor er der ofte behov for hjælp fra hjemmepleje, evt. brug af dosisdispensering hos den stabilt medicinerede patient etc.

Specielt problematiske lægemidler hos ældre

Der findes talrige lister over problematiske lægemidler hos ældre, hvor seponering bør overvejes, behandling ikke påbegyndes eller forsigtighed udvises. Men mange af de anførte lægemidler er nogle af de mest anvendte og ofte uundværlige ved behandling af ældre. Fx advares ofte mod digoxin, som på den anden side ofte vil være at foretrække til frekvensregulering ved AFLI hos ældre som alternativ til β -blokker, der kan give ortostatisk hypotension og mulige psykiske bivirkninger. Tilsvarende gælder opioider og andre stærkt virkende analgetika, hvor svært livskvalitetsnedsættende smerter må opvejes mod de kendte opioidbivirkninger. Det generelle råd vil være: »start forsigtigt og følg op«.

Specielt skal her tre lægemiddelgrupper fremhæves:

NSAID

Aldersrelateret øget risiko for gastrointestinal blødning samt kardielle bivirkninger, begge evt. med dødelig udgang. Af særlig betydning for den ældre patient ses væskeretention og påvirket nyrefunktion. Som udgangs-

punkt bør den ældre patient ikke behandles med NSAID.

Antikolinergika

(antispasmodika, bronkodilaterende antikolinergika, visse antiarytmika, antihistaminer, tricykliske antidepressiva, antiparkinsonmidler, muskelrelaksantia, antipsykotika m.m.)

Der advares ofte mod bivirkninger ved disse lægemidler i form af CNS-påvirkning, fald, obstipation, urinretention og øget dødelighed. Studierne er inkonklusive, hvad angår mortalitet og hospitalsindlæggelse. For mange af disse lægemidler er der god indikation hos ældre patienter. Der må så fokuseres på at bruge dem under observation for effekt og bivirkninger samt instruktion af lægemiddelhåndterende personale.

Psykofarmaka

Indtænk altid, at behandling med psykofarmaka er en af de vigtigste risikofaktorer for fald hos ældre, og seponering er en af de mest effektive interventioner mod fald. Benzodiazepiner giver eller forværrer kognitiv svækkelse hos mange ældre. Det er velkendt, at afhængigheden er stor, udtrapning vanskelig, og mange ældre mener, at de ikke kan undvære deres »sove-/beroligende pille«. Imidlertid må man også være opmærksom på, at benzodiazepiner kan være indicerede til kortvarig behandling af angst, men at nyere antidepressiva, fx mirtazepin, ofte har en »bedre« bivirkningsprofil, og non-farmakologiske tiltag bør være førstevalg.

Behandlingsvarighed

Når en behandling påbegyndes, skal der altid tages stilling til behandlingsmål og -varighed. Dette gælder specielt for ældre i behandling med flere lægemidler.

Medicinnemgang

Som sundhedsprofessionel involveret i den medicinske behandling af ældre vil man ofte have behov for at skabe overblik over alle forhold omkring me-

dicineringen fx komplians, ajourført medicinliste, korrekt dosering etc.

Mange studier har vist den potentielt skadelige effekt af medicin hos ældre. Således tilskrives ca. 10% af akutte medicinske indlæggelser medicin. Patienter falder pga. psykofarmaka, og ældre patienter med megen medicin har større risiko for død, for blot at nævne nogle effekter.

Et dansk registerstudie viste, at kun godt en tredjedel af de foretagne ændringer under indlæggelse på geriatrisk afdeling blev fortsat i almen praksis efter udskrivelse. Efterfølgende diskussion med praktiserende læger af resultatet gav mange forklaringer, men manglende rettidig og god information til den praktiserende læge var en vigtig faktor.

Intuitivt har en grundig medicinnemgang (MGG) været set som løsningen på ovenstående problemer og er i stor stil blevet introduceret på danske sygehuse og i primærsektoren.

Men trods talrige forsøg med forskellige design har man ikke fundet overbevisende effekt af MGG på hårde effektmål, herunder nedsat mortalitet og morbiditet, færre indlæggelser osv. Der er dog en vis effekt på parametre som reduktion i hhv. antal fald, antal lægemidler og antal skadestuebesøg. MGG synes at have sin berettigelse som værktøj til at sikre, at patienten får netop de lægemidler, der i et samarbejde mellem læge og patient er fundet indikation og mulighed for, herunder at diskutere mulighed for aktivt at fravælge i øvrigt indicerede lægemidler, hvis patientens tilstand og ønsker kræver dette.

Men problemet bør basalt angribes fra den modsatte ende: inden polyfarmaci overhovedet opstår som resultat af (ofte mange) lægers behandling. Tværfaglig og tværsektoriel kommunikation om ændringer af patientens medicin er en nødvendighed (»den gode epikrise«, ajourført FMK m.m.), ligesom respekt for hinandens ordinationer (valg og fravalg) tværsektorielt er væsentlig. Endelig er samtalen med patienten (og evt. på-

rørende og plejepersoner) om den for patienten rigtige medicinliste vigtig.

Indtil da må der laves medicinnemgange med »sund fornuft« og med de redskaber og hjælpemidler, der findes.

Konklusion

Talrige faktorer gør medicineringen af den ældre patient vanskelig. Indsatsområder må være:

- at få større viden om medicins virkning på den ældre patient
- at udbrede brugen af klinisk farmakologiske principper, når ældrepatienten medicineres
- at øge lægemiddelhåndterende aktørers (læger, plejepersoner m.m.) kommunikation med både patient og hinanden om patientens medicinerings, således at uhensigtsmæssig medicinerings/irrationel polyfarmaci ikke opstår
- at muligheder for seponering af behandling altid adresseres i behandlingsvejledninger og -guidelines.

Korrespondance

Korresponderende forfatter: Jens-Ulrik Rosholm, Jens-ulrik.rosholm@rsyd.dk

Litteraturreferencer

Se artiklen med alle referencer på www.irf.dk

Kurser

Smertebehandling

9. juni i Aalborg
22. september i Glostrup
3. november i Aarhus

Geriatrici – Hvordan håndteres medicinsk behandling af ældre?

3. oktober i København

Gynækologi i almen praksis

27. oktober i Odense

Læs mere om kurserne på www.irf.dk

Kort om melatonin og søvnforstyrrelser hos børn

Af Marlene Øhrberg Krag, IRF

Melatonin dannes hos mennesker i hjernens corpus pineale og i øjets retina og inducerer søvnighed. Produktionen af melatonin varierer over døgnnet og hæmmes kraftigt af lys.

Melatonin anvendes primært til udredning og behandling af søvnforstyrrelser, som hos børn fx forekommer som følgetilstand til børne- og ungdomspsykiatriske lidelser, hyppigst opmærksomhedsforstyrrelse og autisme.

I perioden 2011-2015 er antallet af børn, der får udskrevet melatonin på recept i Danmark, steget med 81% fra 4.631 til 8.392 børn. Der er ikke umiddelbart nogen enkeltstående forklaring på denne stigning. I 2015 havde 86% af de børn og unge, der får udskrevet recept på melatonin enten, hvad der vurderes at være en relevant diagnose i Landspatientregisteret, eller ik anden medicin, der kunne indikere en relevant diagnose ifølge Sundhedsstyrelsens vejledning om medikamentel behandling af børn og unge med psykiske lidelser. Drengene indløser hyppigere end piger recept på melatonin, mens den største stigning i forbrug i perioden 2011-2015 ses hos piger i aldersgruppen 15-17 år.

Den hyppigst anvendte lægemiddelform er magistrelt fremstillet melatonin. Melatonin indes også i lægemidlet Circadin, men dette er kun godkendt til anvendelse hos personer over 55 år, og anvendelsen til børn er derfor *off-label*. Der mangler undersøgelser, hvor man belyser, hvilken dosis af melatonin der bør anvendes i behandlingen af børn.

Lægemiddelstyrelsen lavede i 2016 en litteraturgennemgang om bivirkninger hos børn og unge ved anvendelse af melatonin. Heri beskrives det, at den eksisterende litteratur indikerer, at behandling med melatonin har milde og typisk forbigående bivirkninger hos børn og unge i form af

hovedpine, svimmelhed, søvnighed og kvalme. Dog er studierne på området af kort varighed, og der indgår kun få børn i dem. Langtidseffekten ved behandling af børn med melatonin er derfor fortsat sparsomt belyst.

Behandling af børn og unge med melatonin

Ifølge Sundhedsstyrelsens vejledning om behandling af børn og unge med psykiske lidelser er det en børne- og ungdomspsykiatrisk opgave at vurdere, om et barn eller en ung under 18 år har behov for medikamentel behandling i forbindelse med psykiatrisk lidelse. Den fortsatte medicinske behandling kan varetages af den praktiserende læge efter konkret aftale og i samarbejde med speciallægen. Det er oftest en hospitalslæge, der ordinerer et barns første recept på melatonin, men i ca. 30% af tilfældene er det en praktiserende læge. På baggrund af de tilgængelige data er det ikke muligt at se, om disse praktiserende læger forud for ordinationen har været i kontakt med en børne- og ungdomspsykiater.

Generelt bør man være tilbageholdende med at anvende lægemidler til behandling af børn, og sovemedicin bør ikke være førstevalg i behandlingen af børn og unge med søvnproblemer. Hvis der vurderes at være behov for at ordinere sovemedicin som melatonin, skal der forud herfor være foretaget søvnregistrering over en periode på minimum 14 dage.

Før behandling med melatonin for søvnforstyrrelser overvejes, skal søvnhygieniske tiltag være grundigt afprøvet. Som del af dette er det vigtigt, at børnene ikke udsættes for blåt lys fra elektroniske medier, som tablets og mobiltelefon, lige før sengetid, da dette er påvist at påvirke kroppens endogene produktion af melatonin og kan bidrage til søvnløshed. Andre tiltag som anven-

delse af en kugle- eller kædedyne kan i nogle tilfælde have god effekt på søvnbesvær hos børn og unge.

Kugle- og kædedyner kan anses både som behandlingsredskab og som hjælpemiddel, og dette er afgørende for, om det er regionen (behandlingsredskab) eller kommunen (hjælpemiddel), der har leverings- og betalingsansvar. Behandlingsredskaber er redskaber mv., som patienten forsynes med som en naturlig del af behandlingen på et sygehus eller i en speciallægepraksis. Regionerne har leverings- og betalingsansvaret i forbindelse med anvendelse af behandlingsredskaber. Som praktiserende læge kan man vurdere, at et barn med særligt søvnbesvær, ud fra en helhedsvurdering baseret på sygdommens sværhedsgrad og kompleksitet, bør henvises til børne- og ungdomspsykiatrisk vurdering. I forbindelse med en speciallister vurdering kan det vurderes om der er behov for kugle- og kædedyner, hvilket i den forbindelse kan udleveres som et behandlingsredskab.

Nye præparatanmeldelser

Brilique®: Lavere styrke: nu op til 4 års behandling efter myokardieinfarkt for udvalgte patienter.

Nocdurna®: Lavere styrke af desmopression måltrettet ældre med nykturi med beskeden effekt.

Enstilar®: Topikal glukokortikoid + D-vitamin – nu også som skum til psoriasis.

Coldamin®: NSAID mundhulespray: nyt håndkøbsalternativ ved ondt i halsen uden dokumenteret effekt.

Triolif®: Middel mod ømhed i halsen: en lille og kortvarig smertelindring kan ikke udelukkes.

Læs anmeldelser på www.irf.dk