

Ældre og lægemidler

Case

83-årig mand med DVT x 2, Afli, iskæmisk hjertesygdom, diabetes, pacemaker, hypertension. INR 3.8

Medicin:

- Amlodipin 5 mg x 1
- Isosorbide dinitrat 40 mg x 1
- Amiodaron 100 mg x 1
- Aspirin 75 mg x 1
- Clopidogrel 75 mg x 1
- Zopiclone 7.5 mg night
- Kinin 100 mg x 1
- Warfarin
- Telmisartan comb 80/12.5 mg x 1
- Glipizid 5 mg x 1
- Esomeprazole

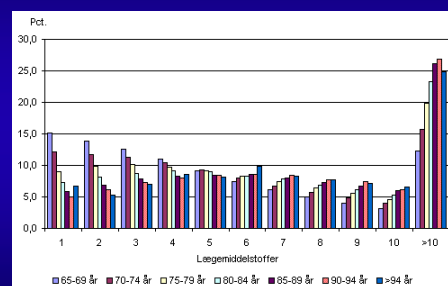
Simvastatin 40 mg x 1
Atenolol 50 mg x 1
Metformin 500 mg x 3
Citalopram 20 mg x 1
Nitrolingual p.n.

Den polyfarmacerede ældre

- 26 337 pt. m. ≥ 2 lægemidler
- 23 293 kombinationer
- 10 hyppigste kombinationer: 2,7% af pt.
- Godt 87% indløste recepter i alle kvartaler
- Men kun godt 20% indløste den samme medicin.
- **Ældres medicinforbrug er meget individuelt og varierende.**

Jens-Ulrik Rosholm 2004

Ældres lægemiddelforbrug



Lægemiddeltørelsen Februar 2003

Ældres medicinforbrug

"Top 3" ???

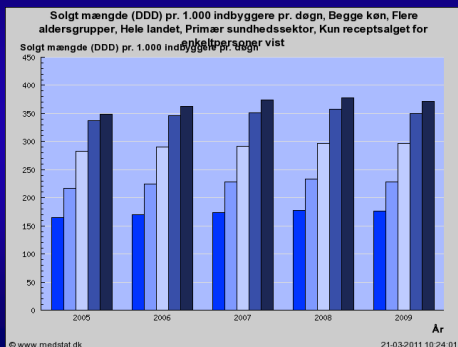
Ældres medicinforbrug

"Top 3"

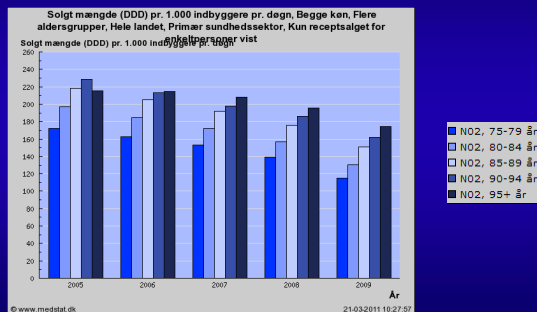
- 64-89 år Furosemid - Bendroflumethiazid - ASA
- 90-94 år Furosemid - Bendroflumethiazid - Paracetamol
- >94 år Furosemid - Paracetamol - Bendroflumethiazid

Lægemiddeltørelsen Februar 2003

Forbrug smertestillende afh af alder



Forbrug psykofarmaka afh af alder

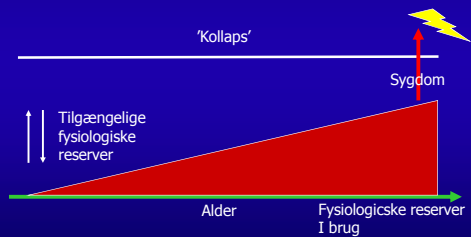


Ældre er ikke unge!



Effekt af alder på sygdomsmodificerende kapacitet

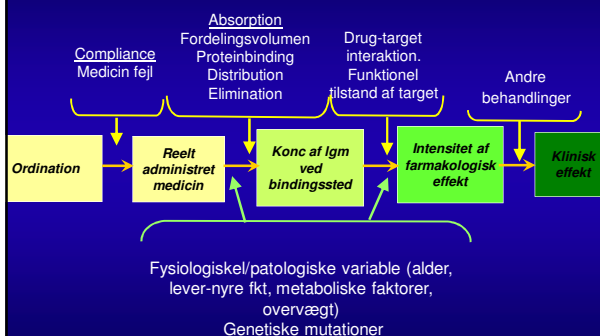
Fysiologiske reserver overskrides hurtigere



Fit eller frail?



farmakokinetik → farmakodynamik



Rocca & Patrono, JTH, 3:1597:2005

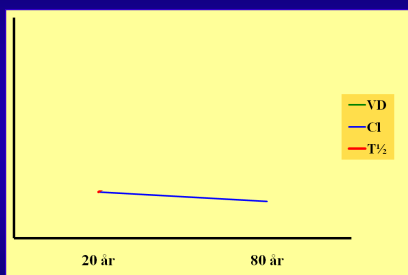
Farmakokinetiske ændringer hos ældre

Parameter	Ændring	Effekt
Absorption	↓ splanisk blodflow	Næppe signifikant
	↓ gastrointestinal motilitet	
Fordeling	↑ kropsfedt	↑ $t_{1/2}$ lipofile lm
	↓ muskelmasse	
	↓ kropsvand	↑ konc hydrofile lm
	↓ albumin	↑ fri fraktion af prot-bundne lm
Omsætning	↓ hepatisk blodflow	↓ first pass metabolisme
	↓ levermasse	Sjældent betydende
Udskillelse	↓ renal blodflow	↓ renal udskillelse af lm
	↓ GFR	

Ændret kropssammensætning

- Ændret kropssammensætning:
 - Fedtindhold ↑
 - Vandindhold ↓
- ↓
- Øget fordelingsvolumen for **lipofile** lægemidler
→ fri koncentration falder og $T_{1/2}$ stiger
 - Nedsat fordelingsvolumen for **hydrofile** lægemidler
→ fri koncentration stiger og $T_{1/2}$ falder

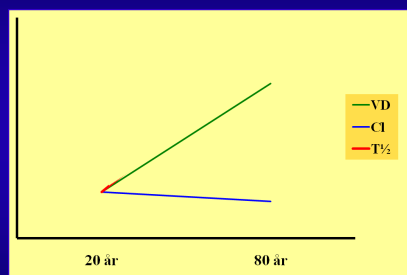
Farmakokinetik for diazepam



$T_{1/2}$ = 2-3 døgn hos unge og raske!!

Adapted from Klotz et al. JCI 1975;55:347-59

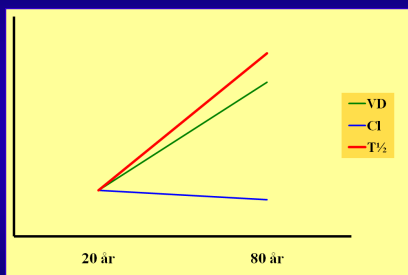
Farmakokinetik for diazepam



$T_{1/2}$ = 2-3 døgn hos unge og raske!!

Adapted from Klotz et al. JCI 1975;55:347-59

Farmakokinetik for diazepam



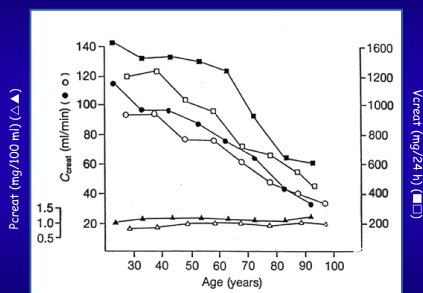
$T_{1/2}$ = 2-3 døgn hos unge og raske!!

Adapted from Klotz et al. JCI 1975;55:347-59

Farmakokinetiske ændringer hos ældre

Parameter	Ændring	Effekt
Absorption	↓ splanisk blodflow	Næppe signifikant
	↓ gastrointestinal motilitet	
Fordeling	↑ kropsfedt	↑ $t_{1/2}$ lipofile lm
	↓ muskelmasse	
	↓ kropsvand	↑ konc hydrofile lm
	↓ albumin	↑ fri fraktion af prot-bundne lm
Omsætning	↓ hepatisk blodflow	↓ first pass metabolisme
	↓ levermasse	Sjældent betydende
Udskillelse	↓ renal blodflow	↓ renal udskillelse af lm
	↓ GFR	

Nyrefunktion hos ældre

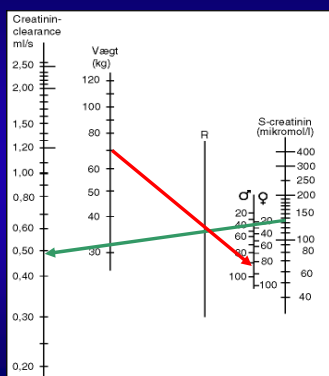


Nyrefunktion og ældre

- S-kreatinin = 134 $\mu\text{mol/l}$ hos den ældre dame
- Er nyrefunktionen normal?



Kreatininclearance



S-kreatinin = 134 $\mu\text{mol/l}$ hos den ældre dame. Er nyrefunktionen normal?

Vægt 70 kg, 85 år
Kreatininclearance?

Nyrefunktion og ældre

- S-kreatinin = 134 $\mu\text{mol/l}$ hos den ældre dame. Er nyrefunktionen normal?
- Kreatininclearance: 0,5 ml/s \sim 30 ml/min (Normalværdi 120 ml/min)
- Nej!



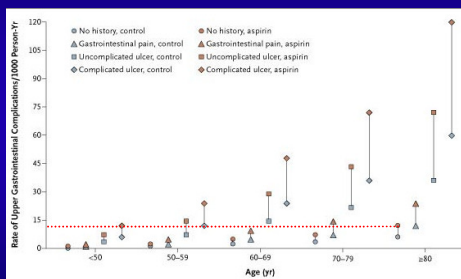
Lægemidler og nyrefunktion

- Bør gives med forsigtighed hos ældre
- "start low – go slow!":
 - Thiaziddiuretika (ved GFR < 20 ml/min, – effekt)
 - Kaliumbesparende diuretika
 - Kalium
 - ACE-hæmmere
 - Atenolol
 - Digoxin (evt. benyttes serumkonc.)
 - Allopurinol
 - Baklofen
 - Lithium (evt. benyttes serumkonc.)
 - Petidin / morfin
 - Mange antibiotika (trimethoprim, ciprofloxacin, aminoglykosider)
 - (NSAID)

Ændret farmakodynamik?

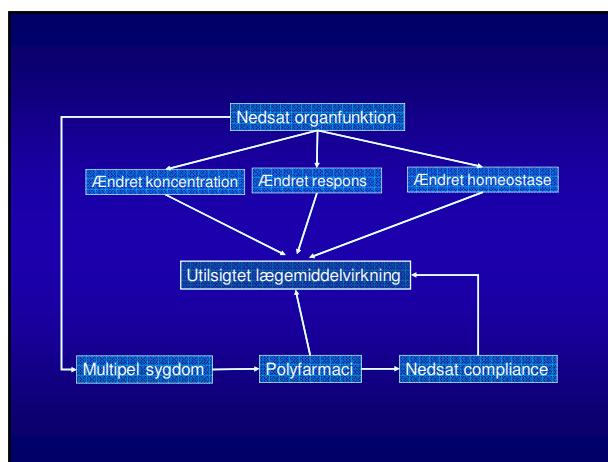
- Følsomhed \uparrow :
 - Warfarin
 - Visse benzodiazepiner (med kort halveringstid): bromazepam, lorazepam, alprazolam, oxazepam, triazolam, lormetazepam
- Følsomhed \downarrow :
 - Nedsat receptor sensitivitet (β - adrenoceptorer, hjerte)
 - Nedsat receptor antal (μ -opioidreceptorer, CNS)
 - Propranolol, morfin, diltiazem, enalapril

Alder, ASA, tidligere ulcus og risiko for GI-blødning



Johnson, P. et al. N Engl J Med 2006; 353:2273-2282

25



Lægemidler, der hyppigst medfører bivirkninger hos ældre

- NSAID
- Warfarin
- Cytostatica/immunosuppressiva
- Diuretika
- Ca-blokkere
- Digoxin
- ACE-hæmmere

Sygehistorie

85-årig kvinde henvender sig med smerter pga. hofteartrose. Ellers rask.

Tidligere blødende ulcus 1970. I øvrigt ingen tidligere alvorlig sygdom.

Vægt 48 kg, højde 165 cm.

Paraklinisk : Hgb 8,1, se-creatinin 120 mikromol/l, levertal normale, L+D normal.

Rtg. viser bilat. artrosis coxae.

Sygehistorie

Behandlingsforslag?

Øvrige alvorlige bivirkninger ved NSAID

- Nedre gastrointestinal blødning
- Nyresvigt
- Hjertesvigt
- Hypertension
- Iskæmisk hjertesygdom
- Påvirkes ikke af protonpump hæmmere

NSAID bør betragtes som

- Relativt kontraindiceret til ældre!
- Absolut kontraindiceret til patienter med
 - Gastrointestinal blødning
 - Nyresvigt
 - Hjertesvigt
 - Hypertension
 - Iskæmisk hjertesygdom

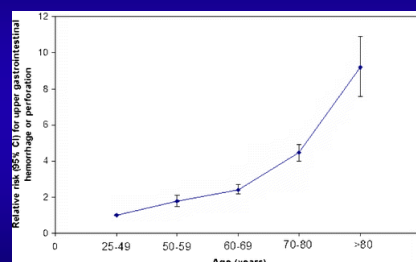
Svage opioider – stærke opioider?

- Svage opioider har dosisloft
- Samme bivirkninger
- Kodein flere bivirkninger end stærke opioider i forhold til effekt
- Kodein, kodimagnyl og tramadol
 - 10 % af befolkningen mangler CYP2D6 og har ikke glæde af lægemidlet, da det ikke omdannes til morfin

Spørgsmål?



Ældre og NSAID



Who is bleeding on dabigatran?

Table 7.3.1: 8 Yearly Major Bleed Rates by Baseline Characteristics – RE-LY Study

	DE 110 BID		DE 150 BID		Warfarin	
	# Subjects	Subjects with events (%)	# Subjects	Subjects with events (%)	# Subjects	Subjects with events (%)
Age (years)						
<80	5044	244 (2.43)	5019	273 (2.73)	5034	331 (3.35)
≥80	971	98 (5.25)	1057	126 (6.24)	968	90 (4.70)
CrCl (ml/min)						
<30	15	0 (0.00)	32	7 (13.31)	30	0 (0.00)
30= and <50	1136	120 (5.65)	1156	116 (5.27)	1051	112 (5.68)
50= and <80	2714	154 (2.87)	2777	182 (3.34)	2806	206 (3.78)
≥80	1899	57 (1.49)	1882	80 (2.09)	1877	94 (2.49)

<http://www.fda.gov/downloads/AdvisoryCommittees/CommitteesMeetingMaterials/Drugs/CardiovascularandRenalDrugsAdvisoryCommittee/UCM126011.pdf>