

G10 Eldre og legemidler

Publisert: 07.01.2020

Sist endret: 04.01.2022

Rita Romskaug, Marit Stordal Bakken

Innhold

Generelt

Moderne legemiddelbehandling spiller en fremtredende rolle i forebygging og behandling av sykdommer og plager hos eldre, og har en stor del av æren for at mennesker i vår del av verden lever lengre og med bedre helse enn tidligere. Fysiologiske aldersforandringer, polyfarmasi, økt sykkelighet og funksjonstap øker imidlertid risikoen for bivirkninger og negative effekter av legemiddelbehandlingen, og denne balansegangen mellom nytte og skade blir vanskeligere jo eldre og mer skrøpelige pasientene er. De randomiserte studiene som ligger til grunn for dagens behandlingsanbefalinger har sjelden inkludert eldre pasienter med høy grad av komorbiditet, og kunnskapsgrunnet i slike komplekse situasjoner er derfor mangelfullt. Ulike retningslinjer for enkelttilstander tar ikke hensyn til totalsituasjonen, og man kan dermed ikke følge retningslinjene blindt.

Eksempler på vanlige legemiddelrelaterte problemer hos eldre er bruk av legemidler som mangler indikasjon eller som ikke har ønsket effekt. For legemidler som gis med symptomlindrende hensikt (f.eks. analgetika, psykofarmaka, diuretika) kan nytteverdien ofte revurderes ved å forsøke dosereduksjon eller prøveseponeering. For forebyggende behandling (f.eks. antihypertensiver, statiner, antitrombotiske medisiner) kan ikke samme strategi brukes; her må man i stedet gjøre seg opp en mening om hvorvidt den risikoreduksjonen man kan oppnå er meningsfull gitt pasientens grad av skrøpeligheit, bivirkningsrisiko og forventet gjenstående levetid. Situasjonen kompliseres av at de fleste eldre har flere tilleggssykdommer, der behandling av én sykdom kan skape problemer for en annen, i tillegg til at polyfarmasi øker risikoen for skadelige legemiddelinteraksjoner. Bivirkninger er hyppig forekommende, men kan være uspesifikke og vanskelige å oppdage. På den annen side er det også vist at eldre i en del tilfeller underbehandles; at de altså ikke får et legemiddel som kunne vært til nytte for dem (f.eks. DOAK/warfarin ved atrieflimmer, hjertesviktbehandling, obstipasjonsprofylakse). Det henvises til [Vaksinasjonsveilederen](#) for omtale av vaksiner som kan være aktuelle hos eldre ([Influensavaksine \(L1.8.16\)](#), [Pneumokokkvaksine \(L1.8.17\)](#)).

Grundige kliniske vurderinger med individuelt tilpassede legemiddelvalg, hvor også pasientenes preferanser vektlegges, er avgjørende for å sikre eldre pasienter en trygg og fornuftig legemiddelbruk. Jevnlige, systematiske legemiddelgjennomganger er nødvendige for å revurdere og optimalisere behandlingen; det kan være behov for å justere doser, seponere eller bytte ut legemidler som er risikable eller unødvendige, eller å starte opp ny behandling. Eldre får ofte nye sykdommer og forbigående interkurrente tilstander, og er en pasientgruppe hvor det kreves spesielt tett monitorering og fokus på dynamisk legemiddelbruk.

Se også [Legemiddelgjennomgang \(LMG\) \(G24\)](#) og [Avmedisinering \(G27\)](#)

Farmakologi hos eldre

Virkingen av legemidler endres i høy alder, både når det gjelder karakter og styrke. Fysiologiske aldersforandringer påvirker legemidlenes omsetning og effekt, men det er store individuelle variasjoner i hvor klinisk betydningsfulle endringene er og når de oppstår. I tillegg har mange eldre kroniske sykdommer som også kan påvirke effekten av ulike legemidler. Denne virkingen av aldring og sykdom ytrer seg forskjellig fra individ til individ, noe som gjør at variabiliteten i legemiddelrespons øker med alderen.

Se også [Farmakodynamikk \(G1\)](#), [Farmakokinetikk og doseringsprinsipper \(G2\)](#) og [Legemiddelbruk og -dosering ved nedsatt nyrefunksjon \(G3\)](#).

Farmakokinetikk

Farmakokinetikk handler om legemidlenes omsetning i kroppen, og både aldring og sykdomsprosesser kan føre til markerte forskjvninger i farmakokinetiske forhold.

Glomerulusfiltrasjonen reduseres med økende alder, men den fysiologiske reduksjonen varierer mye fra person til person. Muskelmassen og kreatininsyntesen avtar også med alderen, og særlig hos de skrøpeligste eldre er det viktig å huske at serum-kreatinin ofte overestimerer nyrefunksjonen (beregnet glomerulusfiltrasjon gir ofte et bedre estimat). Ved vanlig forekommende sykdommer som diabetisk eller hypertensiv nefropati kompromitteres

nyrefunksjonen ytterligere. En stor andel eldre har derfor moderat eller alvorlig nedsatt glomerulusfiltrasjon. Den praktiske konsekvensen av dette er at man bør være spesielt varsom med bruk av legemidler med smal terapeutisk bredde (små marginer mellom terapeutisk og toksisk dose) og som skilles ut renalt (f.eks. aminoglykosider, litium, digoksin) dersom det finnes sikrere alternativer. For legemidler eller metabolitter som i hovedsak utskilles via nyrene, er det ofte påkrevet med nedjustering av dosen. Eksempler på slike legemidler er ACE-hemmere, metformin, allopurinol, spironolakton og sotalol. Legemidler som virker lokalt i blæren, f.eks. nitrofurantoin, forutsetter også tilnærmet normal nyrefunksjon for å oppnå adekvat konsentrasjon. Legemidler som f.eks. NSAID, ACE-hemmere, angiotensin II-reseptorantagonister og diuretika kan hos eldre med nedsatt nyrefunksjon bidra til ytterligere forverring av nyrefunksjonen. Bruken av disse må derfor nøye overvåkes, særlig de første månedene etter at behandlingen er instituert og ved endringer i klinisk tilstand eller i øvrig medisinerings. Nyrenes tubulusfunksjon svekkes også med alderen. Dette har betydning for evnen til å regulere ionebalansen i plasma, og er trolig grunnen til at for eksempel hyponatremi ved bruk av tiazider er en mye vanligere bivirkning hos eldre enn hos yngre.

Med alderen finner det sted en gradvis økning av kroppens relative fettmengde, mens det intracellulære væskevolumet reduseres.

- a) *Fettløselige* legemidler får et større distribusjonsvolum hos normalvektige eldre, noe som kan gjøre at utskillelsen forsinkes og virketiden forlenges. Eksempler er acetylsalisylsyre, doxazosin, furosemid og flere benzodiazepiner. Halveringstiden for diazepam øker med alderen fra 20–50 timer hos unge voksne inntil 110 timer hos gamle. Dersom man multipliserer denne halveringstiden med fem (tiden før én enkelt dose er ute av kroppen), forstår vi enda bedre at virketiden av en eller få tabletter kan bli svært lang, og at det er stor fare for akkumulering ved regelmessig bruk.
- b) For *vannløselige* legemidler blir forholdet omvendt; plasmakonsentrasjonen stiger raskere mens virketiden reduseres, og hyppigere dosering kan bli nødvendig for jevn effekt gjennom døgnet. Eksempler er enalapril, levodopa, paracetamol og thyreoideahormoner.

Det er også mange eldre som blir undervektige, kanskje særlig de med mange sykdommer og høyt legemiddelforbruk. Standarddoser av legemidler er sjelden optimalt hos denne pasientgruppen. For å unngå overdosering bør dosene ofte reduseres og justeres etter vekt, noe som er særlig viktig for legemidler med smal terapeutisk bredde.

Gyldigheten av anførte «terapeutiske vinduer» for serumkonsentrasjon av ulike legemidler er ikke alltid like godt dokumentert hos gamle. Hvis man doserer legemidler i henhold til serumkonsentrasjon (f.eks. digoksin, antiepileptika) bør man primært sikte seg inn mot verdier i nedre tredjedel av terapiområdet og følge den kliniske effekten. Påvisning av en tydelig subterapeutisk serumkonsentrasjon hos en pasient der sykdommen er velkompensert bør ellers føre til at man overveier seponering. Serumkonsentrasjonsmålinger og eventuelt farmakogenetiske analyser kan være aktuelt for en del legemidler dersom en pasient ikke responderer på vanlig terapeutisk dose, eller om vedkommende får doserelaterte bivirkninger ved standarddosering.

Farmakodynamikk

Et legemiddels effekt avhenger ikke utelukkende av dets konsentrasjon i kroppen, men også av reseptorenes antall og sensitivitet. Reseptortettheten i vev avtar gjerne med alderen. Dette betyr at det skal mindre til av et legemiddel som blokkerer en reseptor (som betablokkere) for å oppnå en høygradig blokkade og klinisk effekt. Derfor bør en starte med lave doser av betablokkere og øke langsomt (start low, go slow). Reseptortettheten er dynamisk og vil reduseres ved langvarig bruk av agonister (f.eks. opioidanalgetika), mens den vil øke ved langvarig bruk av antagonist (f.eks. betablokkere, antipsykotika). Den kliniske effekten av økt reseptortetthet fører bl.a. til at man kan få rebound-effekter ved seponering. At benzodiazepiner har en sterkere effekt hos eldre enn hos yngre skyldes delvis økt sensitivitet av reseptorene i hjernen.

Aldring medfører en svekkelse av generelle homeostatiske mekanismer, noe som gjør kroppen dårligere i stand til å kompensere for overskytende legemiddeleffekter. Svekkelse av baroreseptorrefleksjonen fører for eksempel til redusert evne til å respondere raskt på ortostatisk belastning, noe som øker faren for ortostatisk hypotensjon som bivirkning av legemidler som senker blodtrykket. Svekket nyrefunksjon reduserer evnen til å opprettholde normal filtrasjon og væske- og elektrolyttbalanse, og øker sårbarheten for legemidler som påvirker glomerulusfiltrasjonen (f.eks. ACE-hemmere) og tubulusfunksjonen (f.eks. diuretika).

Komorbiditet og polyfarmasi

Komorbiditet og polyfarmasi bidrar til at responsen på legemidler blir mer uforutsigbar og variabel hos eldre. Polyfarmasi øker naturlig nok risikoen for legemiddelinteraksjoner, men i tillegg må man vurdere om det foreligger uheldige interaksjoner mellom legemidler og ulike sykdommer. Større sykkelighet i eldre år betyr at man i større grad må ta kontraindikasjoner med i betraktning når det gjelder valg av legemiddel, og at nytte versus risiko for hvert enkelt legemiddel må vurderes grundigere.

Interaksjoner

Samtidig bruk av mange ulike legemidler øker risikoen for interaksjoner. Dette resulterer enten i sterkere effekt enn forventet, eller at en terapeutisk effekt blokkeres eller svekkes. Farmakokinetiske interaksjoner skyldes at legemidlene påvirker hverandres opptak, transport, nedbrytning og/eller utskillelse. Disse er vanskelige å huske på, men dekkes ofte godt av oppslagsverk som for eksempel Legemiddelverkets interaksjonssøk.

Farmakodynamiske interaksjoner skyldes at legemidlene forsterker eller svekker hverandres effekt på virkestedet. Dette har spesielt stor betydning hos eldre, som ofte allerede har redusert organfunksjon og svekkede homeostatiske reserver. Eksempler på legemidler som forsterker hverandres kliniske effekt er z-hypnotika, benzodiazepiner og opioidanalgetika, som brukt sammen øker risikoen for sedasjon, fall og kognitiv påvirkning. Betydningen av farmakodynamiske interaksjoner avhenger av den kliniske konteksten, og finnes i liten grad i interaksjonsdatabasene. De fleste er imidlertid mulige å forutse, siden de skyldes legemidlenes forventede effekter. Se også [Interaksjoner \(G6\)](#).

Farmakogenetikk

Genetisk variasjon har betydning for hvordan legemidler omsettes og påvirker biokjemiske og fysiologiske responser. For eldre som bruker mange legemidler kan dette være klinisk viktig, men farmakogenetiske analyser er til nå lite brukt i denne populasjonen. Se [Individualisert legemiddelbehandling \(G11\)](#).

Bivirkninger hos eldre

Både fysiologiske aldersforandringer, polyfarmasi og høy grad av komorbiditet bidrar til at eldre er spesielt utsatt for legemiddelbivirkninger. Trolig kan rundt 10-20 % av sykehusinnleggelsene hos eldre relateres til bivirkninger. Som oftest er det legemidlenes kjente og forutsigbare farmakologiske effekter som forårsaker problemer, f.eks. blødninger ved bruk av antitrombotiske midler, bradykardi ved bruk av betablokkere eller fall grunnet bruk av sederende psykofarmaka. Det er viktig å være oppmerksom på spesielt risikable legemidler, som nevnt i neste avsnitt, men i klinisk praksis er det trolig en større utfordring med bivirkninger av helt vanlige og i utgangspunktet godt indiserte legemidler. For høye doser, eller for mange legemidler med lignende effekt eller bivirkningsprofil, fører ofte til problemer. Selv om en eldre pasient har tålt et gitt legemiddelregime i mange år, kan toleransen endres med økende alder og komorbiditet.

Legemiddelbivirkninger underreporteres i stor grad, blant annet fordi mange av symptomene hos eldre er uspesifikke og vanskelige å identifisere som bivirkninger. Svimmelhet, dårlig matlyst, falltendens, forvirring og obstipasjon er eksempler på vanlig forekommende plager som har stor betydning for både helse og livskvalitet. Slike symptomer kan tolkes som normale aldersforandringer, forverring av eksisterende sykdom eller nyoppstått sykdom, mens det i realiteten dreier seg om bivirkninger utløst av ett legemiddel eller av flere legemidler i kombinasjon. Siden det er vanskelig både å identifisere ett gitt symptom som en bivirkning, og å forstå hvilket legemiddel (eller kombinasjoner av legemidler) som i tilfelle er ansvarlig, må det ofte gjøres systematiske seponeringsforsøk for å finne nærmere ut av dette.

Eksempler på vanlig forekommende legemiddelbivirkninger hos eldre:

- ?! *Gastrointestinale* plager (kvalme, redusert appetitt, forstoppelse, diaré) som medfører anoreksi og vekttap kan være bivirkninger av mange ulike legemidler, f.eks. metformin, jerntilskudd, digoksin, SSRI, NSAID, kolinesterasehemmere, bisfosfonater og statiner.
- ?! *Fall* er den hyppigste ulykkesårsaken hos eldre. Sedasjon, svekket muskeltonus, hypotensjon og ortostatisme bidrar til økt fallrisiko, og slike bivirkninger er vanlige ved bruk av f.eks. opioider (inkludert tramadol), levodopa, psykofarmaka, antihypertensiva og antiepileptika.
- ?! *Antikolinerge* bivirkninger (munntørrhet, obstipasjon, urinretensjon, ortostatisme, svekket kognisjon, delirium) er utbredt hos eldre, og kan skyldes en lang rekke legemidler. Akutt sykdom, f.eks. infeksjoner, er ofte utløsende årsak til et delirium, men legemidler kan være medvirkende. Eksempler på vanlig brukte legemidler som gir høy risiko for delirium er opioidanalgetika, anxiolytika og hypnotika, trisykliske antidepressiva, antipsykotika, antiparkinsonmidler og antikolinergika (f.eks. urinblærerelaksantia).

Risikolegemidler

Det finnes ingen generell konsensus om hvilke legemidler som skal unngås brukt hos gamle. Enkelte legemidler er likevel beheftet med så hyppige eller så farlige bivirkninger at man bør være ekstra tilbakeholden med forskrivning. Trisykliske antidepressiva er et eksempel på en legemiddelgruppe med så kraftig antikolinerg virkning at de som hovedregel ikke bør brukes hos eldre. Langtidsbruk av benzodiazepiner er vanlig forekommende, men gir økt risiko for fall, forvirring og svekket kognisjon. NSAID medfører høy risiko for gastrointestinale blødninger, nyresvikt, væskeretensjon og økt blodtrykk hos gamle, og bør som hovedregel unngås. Blødningskomplikasjoner til antitrombotisk behandling er ikke uvanlig hos eldre, og kan ha dramatiske konsekvenser. På den annen side er også risikoen f.eks. for emboliske hjerneslag ved atrieflimmer høy i den samme pasientgruppen. Ved riktig gjennomført behandling med DOAK eller warfarin, uten spesielle risikofaktorer for blødning, vurderes ofte gevinsten ved behandling som større enn risikoen. Konsekvensene av

feilbruk av antikoagulantia er imidlertid alvorlige, og realismen i praktisk gjennomføring av behandlingen må tillegges stor vekt.

Mistenkte bivirkninger oppstått under vanlig behandling skal av forskrivere og annet helsepersonell sendes det regionale legemiddelinformasjonssenteret, RELIS, i den enkelte helseregion. Spontanrapportering er en viktig kilde til økt kunnskap om eldre og legemidler.

Se også [Bivirkninger og legemiddelovervåking \(G5\)](#).

Medisineringsvikt

Sannsynligheten for feilbruk øker når mange legemidler skal brukes samtidig, men det er også mange andre årsaker til at gamle ofte ikke klarer å etterleve ordinasjonen så godt som ønskelig. Felles forståelse mellom lege og pasient om behandlingens formål og om hvordan den rent praktisk skal gjennomføres fremmer riktige medisinbruk. I tillegg til muntlig forklaring bør legen også gi skriftlig informasjon om medisinene som skal tas og hvordan. Dette kan gjøres gjennom utskrift av ajourført legemiddelliste hver gang det blir gjort endringer i medisineringen. Enkle doseringsregimer bør tilstrebes. Bruksanvisningen på resepten må inneholde opplysninger både om dosering og indikasjon. Dosereseske eller multidosepakning er verdifulle hjelpemidler, men egner seg ikke for medisiner med kortvarig eller variabel dosering eller som skal tas ved behov. For det økende antall hjemmeboende eldre hvor hjemmesykepleien administrerer medisineringen er det spesielt viktig at fastlege og hjemmesykepleien regelmessig har kontakt for samstemming av legemiddellistene, og at legen regelmessig gjør en fornyet klinisk vurdering av pasientene.

Informasjon om legemiddelbruken oppfattes ofte dårlig pga. redusert syn og hørsel. Snapplokk og tablettforpakninger med barnesikring kan være vanskelig å åpne for personer med artrose, lammelser eller tremor. Insulinsprøyter, øyedråper og ulike inhalasjonsapparater kan være spesielt problematiske å bruke for gamle. Svekket hukommelse byr på særskilte utfordringer i forhold til medisinbruk. Legen må være spesielt oppmerksom på dette, og legge opp medisineringen deretter. Alle disse forholdene understreker betydningen av å ha et velfungerende samspill mellom lege(r), pasient og støtteapparat (pårørende og kommunal pleie- og omsorgstjeneste).

Revurdering av legemidler

Vi kan oppsummere at både symptomatisk og forebyggende behandling med legemidler er viktig for mange gamle, men jo eldre og skrøpeligere pasientene er, jo vanskeligere blir avveiningene mellom nytte og risiko. Eldre er sårbare for negative effekter av legemidler, og pasientens kompleksitet gjør at man ikke kan følge retningslinjer blindt. Tett monitorering og dynamisk legemiddelbruk er viktig, og man må sørge for at det gjøres jevnlig og grundige kliniske vurderinger hvor totalmedikasjonen revurderes. Viktige prinsipper og råd for hvordan dette kan gjøres omtales nærmere i kapittel [Legemiddelgjennomgang \(LMG\) \(G24\)](#), [Avmedisinering \(G27\)](#), samt i tabellen [STOPP-2 \(G24.1.2\)](#). Verktøyet [STOPPFrail-2](#) er oversatt til norsk [STOPPFrail-2 \(G24.1.4\)](#), og gir nyttige råd om legemidler som bør vurderes seponert hos de skrøpeligste eldre med kort forventet gjestående levetid.

Generelle retningslinjer for legemiddelbehandling hos eldre

- 1) Aldersforandringer kan hverken stoppes eller helbredes med legemidler! Indikasjon for legemiddelbehandling må være adekvat, målsettingen klart definert og gjennomføringen må være realistisk.
- 2) Ved innledning av behandlingen bør minste pakningsstørrelse forskrives. Revurder medikasjonen før behandlingen fortsetter.
- 3) Forskriv så få legemidler som mulig. Prioriter de viktigste legemidlene. Vurder dosenedtrapping og seponering hvis sykdommen er i god fase. Unngå gjentatt utstedelse av resepter på telefonisk forespørsel hvis pasienten ikke er kontrollert klinisk.
- 4) Bruk enkle doseringsregimer. Fordi sikkerheten for nyregistrerte legemidler som regel er dårlig dokumentert hos eldre, må disse brukes med forsiktighet. Gi skriftlig informasjon, og instruer pårørende og andre som hjelper pasienten.
- 5) Glem ikke at farmakodynamiske og farmakokinetiske forhold ofte er endret hos gamle, og at titrering av dosen ofte er nødvendig. Interaksjoner forekommer oftere som følge av større legemiddelbruk i høy alder.
- 6) Etabler rutiner for jevnlig oppdatering og oversikt over totalmedikasjonen til den enkelte pasient. Vurder jevnlig totalmedikasjon til hver pasient og revurder dine diagnostiske indikasjoner.
- 7) Legemiddelseponering skjer best kontrollert gjennom først å redusere dosen. Oppfølging av pasienten er like viktig som når man starter opp med en behandling.
- 8) En systematisk legemiddelgjennomgang bør gjøres ved skifte av omsorgsnivå, og med jevne mellomrom hos eldre som bruker mange legemidler.
- 9) Husk også å spørre om pasientens preferanser, og ta pasienter og pårørende med på beslutningene rundt legemiddelbehandlingen.

Kilder

Rich MW, Chyun DA, Skolnick AH, Alexander KP, Forman DE, Kitzman DW, et al. Knowledge gaps in cardiovascular care of the older adult population: a scientific statement from the American Heart Association, American College of Cardiology, and American Geriatrics Society. *Circulation*. 2016;133:2103-22.

Hughes LD, McMurdo ME, Guthrie B. Guidelines for people not for diseases: the challenges of applying UK clinical guidelines to people with multimorbidity. *Age Ageing*. 2013;42:62-9.

Turnheim K. When drug therapy gets old: pharmacokinetics and pharmacodynamics in the elderly. *Exp Gerontol*. 2003;38:843-53.

Mangoni AA, Jackson SH. Age-related changes in pharmacokinetics and pharmacodynamics: basic principles and practical applications. *Br J Clin Pharmacol*. 2004;57:6-14.

Davies EA, O'Mahony MS. Adverse drug reactions in special populations – the elderly. *Br J Clin Pharmacol*. 2015;80:796-807.

Oscanoa TJ, Lizaraso F, Carvajal A. Hospital admissions due to adverse drug reactions in the elderly. A meta-analysis. *Eur J Clin Pharmacol*. 2017;73:759-70.

Wang-Hansen MS, Wyller TB, Hvidsten LT et al. Can screening tools for potentially inappropriate prescriptions in older adults prevent serious adverse drug events? *Eur J Clin Pharmacol* 2019; 75: 627-37.