

Medicinering til den palliative patient - at skære ind til benet!

Jens-Ulrik Rosholm
Overlæge, ph.d., klin. lektor
Geriatrisk afd. G
OUH

Doc, I think my medicines are killing me...

1

Agenda

- medicinbrug hos ældre
- viden om medicin hos ældre – også end of life (E-o-L)
- medicingennemgang generelt
- modus vivendi ved paliative pt.
 - hvad kan komme til at genere pt?
- Summeopgaver undervejs

Trigger for palliation:
Needs not prognosis!

Avoiding overly aggressive
, burdensomme or futile
treatment
Den Block L, EUGMS 2019

2

Hvad er problemet?

- Hvorfor er det her relevant i paliationssammenhæng?
 - nævn tre punkter
- Sum med sidemanden/-damen

3

Det vigtigste:

• At undre sig

- *Oprindelse:*
 - oldnordisk: undra, oldengelsk: wundrian
- *Betydning:*
 - forekomme mærkelig eller overraskende for
- Ordnet.dk/ddo

4

Agenda

- **medicinbrug hos ældre**
- viden om medicin hos ældre – også E-o-L
- medicingennemgang generelt
- modus vivendi ved paliative pt.
 - hvad kan komme til at genere pt?

5

SST-rapport 2019 Brug af medicin

- Spørgeskema 2017:
 - 53.123 >65 år, deltagelse på 68,5%
 - div registre

Andel, der inden for de sidste 14 dage har taget medicin, fordelt efter aldersgrupper. 2017.

	65-74 år	75-84 år	>85 år	I alt
MÆND				
Procent	81,1	86,9	91,4	83,6
Antal svarpersoner	1.119	522	109	1.750
KVINDER				
Procent	86,2	91,3	97,1	89,1
Antal svarpersoner	1.272	553	160	1.985

Sundheds- og sygelighedsundersøgelsen 2017

6

Udvikling over 20 år i med.-brug ved ≥65 år

- Selv-rapportering, al med., populationsbas., ca 7 500 personer, '91-94 vs '08-11, England
- Ingen med.: 20% -> 8%
- ≥5 med.: Editorial:
NICE og lign..
Vi ved ikke om det godt!!
Mangoni AA.
- Mest hjerte-me
- Meget med. ->
- Intet om livskvalitet, helbred osv.
- Gao L, A&A 2018

7

Medicinering plejehjembeboere

- Plejehjemsbeboere har meget kort levetid
 - (inden for 1 år vil 65% være døde (USA))
- Plejehjemsbeboere nogle af de største medicinbrugere til trods for begrænset chance for langtids-effekt
- Læger osv. anderkender problemet men mange gør intet
- Lavan AH. A&A 2017

8

Den polyfarmacerede ældre

Fyn, pt. ≥70 år, OPEd-data, 1990'erne

- 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.**

Rosholm JU Dan Med Bull 1998

9

Potential Inappropriate Medication ved E-o-L

- Belgisk US, 210 pt. til paliativ hjemme pleje - 82% cancer.
- Pt. gennemgang +interview med 11 praktiserende læger (PL)
- 83% fik ≥1 PIM(OncPal guideline)
 - dagen før død:
 - kolestrerol↓: 6%
 - pladehæmere: 9%
 - PPI: 30%
- PL var nok opmærksomme på at seponere, MEN var ikke hovedfokus
 - "...less is better ... stupid reasoning."
 - synkesværet og bivirkninger => seponering
 - mangler guidelines
 - får p. det værre?
- "...lack of knowledge and interprofessional relationship ar important barriers."
- Pype P, Acta Clinica Belgica 2018

10

Mand 92 år I

- DM-II, BT↑, polyneuropati
- 2010 blæretumor – seq. smerter
- Tiltagende faldtendens/fald
- Ind fra aflastning – sengeliggende
 - "Orker ikke mere"
- Infektion: Pneumoni/UVI, tiltagende sepsis
- Hydronefrose, høj kalium,
- Behandling betragtes som udsigtsløs
 - Overgang til paliativ behandling

11

Mand 92 år, II Før paliation

- Buprefarm 5µg/time
- Insuman pn (i forhold til BS)
- Trajenta
- Losartad
- Pip/tazo
- Claritromycin
- Oxycodonchlorid (depot)
- Panodil

12

Mand 92 år, III Paliation

- rp. Morfin 5 mg p.n. (intet Max)
- rp. Serenase p.n.
- rp. Furix p.n.
- sep. al øvrig medicin
- sep. Værdimålinger

13

Agenda

- medicinbrug hos ældre
- viden om medicin hos ældre – også E-o-L
- medicingennemgang generelt
- modus vivendi ved paliative pt.
 - hvad kan komme til at genere pt?

14

Har vi styr på ældres medicin?

- Arbejder vi på solidt videnskabeligt grundlag, når vi arbejder med ældres medicin incl. E-o-L?
- Sum med side mand/dame

15

Ageism –

Lægemidler udvikles på dyr



Afprøves på unge



Bruges af gamle

16

Utilstrækkelige inklusion af ældre i studier -umbrella review

- 4242 artikler -> 21 artikler
- op mod 50% af studier ekskluderer ældre
 - aldersgrænser
 - div helbreds tilstande
- årsager:
 - logistiske årsager
 - finansielle restriktioner
- løsning
 - bedre inklusionskriterier
 - ændring af attitude hos forskere
 - bedre finansiering
- Agesen EM og Florission S. Kand. spec., jan.-19

Review af 52 RCT:
72,2% manglede
repræsentati. og extern
validitet
Kennedy-Martin, Trails 2015

17


Svarer trail-pt. til rigtige pt.? Onkology-trials

- Fase 3 trials (RCT) af de 4 mest alm. cancerformer (ClinicalTrials.gov)(2018 analyse-år)
- Hovedresultat:
 - forskel i median alder for trial-deltagere og populations baseret alder for "almindelige" pt.
- 302 trials – 249 industri-betalte
- For alle trials - forskel: 6,49 år*
- For industri trials vs. ikke-industri: 6,84 vs. 4,72 år*
- Stigende over tid
- Ludmir EB, JAMA Oncology 2019

*signifikant

18

Guidelines for behandling

- tager sjældent udgangspunkt i ældre.
- hvis patienten har flere sygdomme og flere guidelines følges  ofte stor mængde medicin. (Boyd C, JAMA 2005)
- .


19

Patient A

- 78 år, ♀, dep., DM-II, tidl. AMI, artrose, KOL.
 1. minimum 11 mediciner + evt. 10 andre
 2. 9 livsstilforandringer
 3. 8-10 rutine AP-besøg for fysiske forhold
 4. 4-6 APbesøg for psykiske forhold
 5. 8-30 psykosociale aftaler
 6. talrige aftaler for rygeafvænning
 7. KOL-rehabilitering

20

Guidelines for behandling

- tager sjældent udgangspunkt i ældre.
- hvis patienten har flere sygdomme og flere guidelines følges  ofte stor mængde medicin. (Boyd C, JAMA 2005)
- mange ældre kan / vil ikke tage så meget medicin.
- guidelines mangler prioritering inden for et givet armentarium for en given tilstand.

Patienten og ikke sygdommene skal være målet for behandlingen

21

Ageism II

- "Barrierer mod ældres deltagelse i kliniske studier omfatter :
 - Komplekse protokoller/forsøgsplaner med talrige "outcomes"
 - Forskningsfokus på aggressive behandlinger med mulighed for forgiftninger
 - Restriktive inklusionskriterier som unødvendigt ekskluderer andre sygdomme og medicin.
- Bayer, Drugs and Aging, 2003

22

Ageism – problemet:

- Hvis deltagere har:
 - mange sygdomme
 - megen anden medicin
- kræves "for mange" deltagere for statistisk at kunne "rendyrke" det ønskede resultat.
- Stor dødelighed =>problem i forhold til observationstid.
- Samtidig er det rent praktisk ofte svært at have ældre med i studier.
- A Cherubin, JAGS 2010

23

HYVET,

BT-behandling over 80 år.

readings) and provision of informed consent. The exclusion criteria were serum creatinine > 150 µmol/l, accelerated hypertension, congestive heart failure requiring treatment, inability to stand, cerebral or subarachnoid haemorrhage in past 6 months, need for blood pressure-decreasing treatment because of angina etc., the presence of gout, renal artery stenosis, dementia (abbreviated mental test score < 7/10 [4]) and a condition expected to limit survival severely.

•HYVET:

–"In applying the findings of the trial, we should keep in mind that the patients in HYVET were healthier than normal for their age!". (NEJM editorial)

24

E-o-L pt. – viden om medicin

- Der vides bestemt ikke mere hos disse pt.
- Præget af GOBSAT

25

Agenda

- medicinbrug hos ældre
- viden om medicin hos ældre – også E-o-L
- **medicingennemgang generelt**
- modus vivendi ved paliative pt
 - hvad kan komme til at genere pt?

26

Gennemgang af medicin

- "A screening tool by definition must be shown to improve outcome"
- Gallagher P, J Clin Pharm Ther 2007
- Mange arbejder identificerer problemer
 - *Men hvad er formålet med at finde dem?*
 - Andersen og Richelsen , 2011
- "...there is **limited evidence** of the impact of deprescribing targeting polypharmacy in general **on global health outcomes** that are critical for successful ageing, such as physical and cognitive function."
 - Hilmer SN, A&A 2018
- Compliance overfor ændringsforslag ringe...
- Garfinkel D, Ther Adv Drug Saf 2018

Pt. skulle gerne have det lige så godt efter MGG og seponering som før, fordi medicinen ikke var nødvendig!!!

27

Men er det ikke helt galt.....

- talrige studier har vist:
 - skaderne ved ukontrolleret polyfarmaci
 - hvor svært, det er at rette op på det
- men er det rimeligt?
- skal man finde sig i at det opstår?
- det er jo ikke ligesom et jordskælv – vi ved det sker!
- **slem polyfarmaci skal slet ikke opstå**
 - det er uddannede fagpersoner - læger – som sætter det i gang
- **løsningen er kulturændring / kundskab i klinisk farmakologi!!**

28

Gennemgang af medicinliste

- Ideelt set skulle man
 - beskrive pt.
 - lave den "rigtige" medicin-liste ud fra dette
- Virkeligheden vil ofte være at man tager udgangspunkt i den aktuelle liste jvf. nedenstående
- 1. trin – hvem er pt.
- 2. trin – hvad får pt. af medicin
- 3. trin – gennemgang af medicinlisten

29

Gennemgang af medicinliste

For hvert præparat spørges:

- FOR hvad?
- FOR meget?
- FOR lidt ?
- FOR-kert?
- FOR-ever?
- **Eller m.a.o.: Passer medicin og patient sammen?**

30

Gennemgang af medicinliste

- Ideelt set skulle man
 - beskrive pt.
 - lave den "rigtige" medicin-liste ud fra dette
- Virkeligheden vil ofte være at man tager udgangspunkt i den aktuelle liste jvf. nedenstående
- 1. trin – hvem er pt.
- 2. trin – hvad får pt. af medicin
- 3. trin – gennemgang af medicinlisten
- 4. trin – handling!
- 5. trin – follow-up
- Rosholm JU, Rationel farmakoterapi, nov. 2007
- George CJ, JAGS, 2011 (specielt til uddannelse)

31

4. trin: Handling I Seponering af lægemidler

- generelt stor tilbageholdenhed blandt læger overfor seponering
 - men det går jo
 - man ønsker ikke at ændre andres lægers ordination
- patienten vil ikke acceptere ændringen
 - reelt er meget få patienter skeptiske overfor seponering,
 - men det kræver god kommunikation med patienten og follow-up for at opnå succes
 - Kroenke, J Am Geriatr Soc 1990;38:31-36.

32

32

4. trin – handling II

- det skal ikke betragtes som en fejl at have seponeret et lægemiddel, som så må genindsættes
- kan man seponere lægemidler som er ordineret af andre læger fx specialist eller sygehus?

33

4.trin: Handling III

- prøv evt. aftrapning først
 - hastighed afhængig af
 - farmakokinetik
 - abstinens-risiko osv.
 - se tabel i <http://www.irf.dk/download/pdf/irf/2007/rf112007.pdf>
- lav en fast aftale med pt.
- (lad være med at gøre for mange ting på en gang
 - for hvad kom så først – konen eller æggene?)

34

5. trin: Follow-up

- aftal med pt. (eller medicineringsansvarlig)
 - aftrapningshastighed
 - succes-kriterier/faresignaler
 - vægt stiger efter sep. af diuretika
 - opfølgende kontakt
 - yderligere reduktion?
 - "bakke lidt tilbage?"

35

"Effekter" ved seponering af lægemidler

- Risiko: Sygdom/tilstand forværrer (*akut/subakut*): (Antibiotika, NG, diuretika, substitutionsbehandling (stofskiftelidelse, diabetes))
- Andet:
- Seponeringseffekt (lægemidlet påvirker fysiologiske eller patofysiologiske processer, som ændres ved seponering af lægemidlet):
 - Reboundeffekt, fx PPI. Trap ud eller p.n./giv alternativ behandling
 - Seponeringssyndrom, fx CNS-lægemidler. Trap langsom ud
 - Ophævede profylaktiske effekter, fx osteoporosemidler, lipidsænkende behandling

Lene Ørskov Reuther
Klinisk Farmakologisk Afdeling
Bispebjerg og Frederiksberg Hospitaler

36

Værktøjer til medicingennemgang

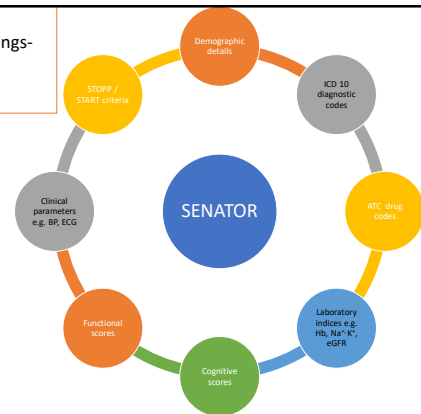
- Seponeringslisten 2019- IRF
- START/STOPP
- DeBeers (up-date 2019)



37

Komponenter i med.-gennemgangs-program

SENATOR 2017



38

Teaser

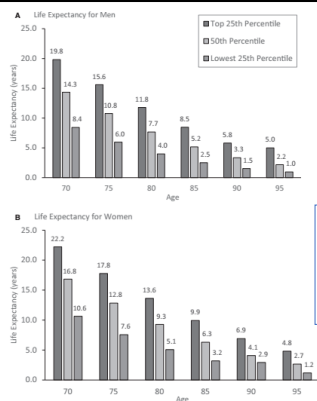
- 320 pt. Taiwan, plejehjem op til 6 måneder før død, 70 pt. døde
- Mean age 86,2 år
- Gener: Sonde, KAD, Albumin ↓, Føde ↓, ØGD-blødning, GI-gener
- Mange på hosp: Pneumoni (60% AB), livsforlængende behandling
- Ville palliation ikke være passende her?

39

Forebyggende medicin til ældre

- Sammenlign *forventet restlevetid* (FR) med *tid til nytte* (TTN)
- Hvis TTN > LE => ej nytte for pt. - kun bivirkninger
- FR:
 - US life table data i forhold til godt/dårligt helbred
 - Algoritme (Yourman LC, JAMA 2012)

40



Overlevelse
 • dårligt,
 • middel
 • godt
 helbred.
 US life table.
 Walter LC, JAMA 2001

41

Forebyggende medicin til ældre

- Sammenlign *forventet restlevetid* (FR) med *tid til nytte* (TTN)
- Hvis TTN > LE => ej nytte for pt. - kun bivirkninger
- FR:
 - US life table data i forhold til godt/dårligt helbred
 - Algoritme (Yourman LC, JAMA 2012)
- TTN
 - Re-analyse af tal fra RCT
- Lee SJ, JAGS 2017

42

Table 1. Time to Benefit for Preventive Interventions for Older Adults

Time to Benefit, Years	Preventive Intervention	Guideline	References
6-19 months	Bisphosphonates for osteoporosis	None	15
1-2	Primary prevention, hypertension	None	16,17,21
2-5	Primary prevention with statins	None	16,18,20,22
5	Surgical (aortic valve) orifice valve replacement for high risk aortic stenosis	None	23
6-8	Open (vs endovascular) repair for abdominal aortic aneurysm	None	23
10	Aspirin for cardiovascular disease and colorectal cancer prevention	USPSTF	24
10	Intensive glycaemic control in diabetes mellitus	American Geriatrics Society	25
10	Colorectal cancer screening	USPSTF, American College of Physicians, Society of General Internal Medicine	1,26-28
10	Breast cancer screening	Society of General Internal Medicine, American College of Physicians	1,27,29
10-15	Prostate cancer screening	American Urological Association, American College of Physicians	11,27,37

USPSTF = U.S. Preventive Services Task Force.

43

87 år, kvinde I

- Svært hjertesvigt (EF 15-20%)
 - AFLI
 - Depression/behandling af depression
 - Svær hofteartrose (NRS 7-8)
 - Obstipation
- Indlægges med svær dyspnoe / lungeødem
 - Dårlig effekt af behandling
 - Order ikke mere
 - Træt af al sin medicin

44

87 år, kvinde II

- Pamol 500 mg 2+2+2+2
- Tradolan 50 mg. 1+0+1+0
- Movicol 1+0+0+0
- Furix 40 mg. 2+2+2+0
- Kaleorid 4+4+4+0
- Combar 15 mg. 0+0+0+1
- Digoxin 62,5µg 2+0+0+0
- Eliquis 2,5 mg 1+0+1+0

45

87 år, kvinde III

- Sep pamol og tradolan – plaster
- Fortsæt digoxin
- Sep AK
- Kontroller magnesium => mindre behov for kalium – evt. kaliummixture
- Trap ned af furix – følg vægt og BT og AT
- Skift til laxoberal
- Fortsæt combar =>god søvn
- Væskerestriktion (isterninger)

46

Agenda

- medicinbrug hos ældre
- viden om medicin hos ældre – også E-o-L
- medicingennemgang generelt
- **modus vivendi ved paliative pt.**
 - hvad kan komme til at genere pt?

47

Overvejelser om seponering

- General practitioners' decision about discontinuation of medication: kvalitativt studie m interview/observation af 24 GP'er:
- Hvorfor fortsættes:
 - "fortsætter for en sikkerhed skyld"
 - Jeg vil ikke blande mig,
 - Jeg møder modstand mod at seponere
 - Tid?
 - mangler kliniske guidelines for seponering
- seponering bør beskrives sideløbende med ordination: - hvornår? hvordan?
- Nixon, MS. Ph.D, Organising medication discontinuation, 2015

48

Sundhedspersonales attitude til seponering ved gamle tæt på død

- Systematisk review, kvalitative data
- pt. ≥ 65 år, begrænset livshorisont.
- 8 studier
- mest prak. læger
- fire temaer
 - patient og pårørende involvering
 - teamwork
 - tiltro egne evner og kundskab
 - organisatoriske faktorer
- faktorerne i høj grad interpendente
- behov for mere forskning om hvordan seponering gribes an
- Lundby C, Br J Clin Pharmacol 2019

49

Medicinering af ældre ved livets afslutning (ikke paliation)

- Richelsen CC, Ugeskr Laeger. 2014

Baggrund:

- Retningslinje SST – skær medicin væk
- Mange ældre er træt af al den medicin
- Rationel farmakoterapi

50

Medicinering af ældre ved livets afslutning II

2-ledet problemstilling – part 1:

- **hvilken medicin kan skæres væk?**
- tid-til-effekt > tid-til-død – hvilke?
- lindre – ej forebygge – ej behandle
 - Focus på det som betyder noget!
- litteraturen svag – kun GOBSAT
 - generelle retningslinjer for medicingennemgang

Marker:
Forebyggende
Helbredende
Ildrene

51

Medicinering af ældre ved livets afslutning III

2-ledet problemstilling – part 2:

- **hvad er restlevetiden?**
 - "Maveførmelse" lige så godt som scoring!
- meget svært at fastslå
- vurdering af ADL måske bedst
 - Matzen L, BMS Geriatrics 2012
 - men ej god nok:
 - nederste kvartil: 25% af disse i live efter 2,2 år (mænd) og 3,0 år (kvinder)

Predicting the unpredictable!

Samme fund i
Tjia J, Drugs Ageing 2013

52

Hvornår er det "oppe over"? At "ligge i sengen" som indikator

- USA, prospektivt observationsstuide,
- 651 personer, ≥ 70 år, 2 sidste år af livet
- ligge i seng (LIS) mindst halvdelen af dagen
- forekomst LIS

2 år: 12,4%	5 mdr: 19,0%	1 måned: 51,6%
-------------	--------------	----------------
- median antal LIS-dage per måned, mdr. før død:

24-4: 3 til 7 dage	1: 14 dage
--------------------	------------
- mest hos pt. med organ svigt og cancer.
- Gill TM, JAGS 2019

53

Værktøjer til med.-reduktion for frail og pt. med kort levetid

- systematisk review, 15 værktøjer
- 3 typer

• model eller framework for MR	2 stk
• angreb på hele medicinlisten	9 stk
• medicin-specifikke værktøjer	4 stk
- fleste baseret på ekspert-mening
- kun 4/15 var testet (dårlige studier)
- konklusion: Mangler at blive testet om de vil
 - forbedre klinisk outcome
 - reducere forkert medicinering
- Thompson W, JAGS 2018

54

OncPal

- OncPal: Værktøj til at seponere ved E-o-L
 - litteratur gennemgang – specialist vurdering
 - kliniks gennemgang vs. OncPal: 94% overensstemmelse
- passende medicin at seponere:
 - primær og sekundær prævention (fx statin, BT-med., PPI, oral antidiabetica, osteoporose med.)
- proces:
 - hvad får pt. af medicin?
 - medicin-betinget skade?
 - vurdering af medicin: fortsat nytte vs. mulig seponering
- Thompson J, Clinical Medicine 2019

55

STOOPFrail

- udvælgelse af medicin som ej skal gives frail ældre med begrænset livshorison – Delphi-proces
- 27 kriterier accepteret:
 - 2 generelle: 1)ej indikation 2)ej compliance
 - 25 lægemidler: lipidlowering therapies, alpha-blockers for hypertension, anti-platelets, neuroleptics, memantine, proton-pump inhibitors, H2- receptor antagonists, anti-spasmodic agents, theophylline, leukotriene antagonists, calcium supplements, bone anti-resorptive therapy, selective oestrogen receptor modulators, non-steroidal anti-inflammatories, corticosteroids, 5-alpha-reductase inhibitors, alpha-1-selective blockers, muscarinic antagonists, oral diabetic agents, ACE-inhibitors, angiotensin receptor blockers, systemic oestrogens, multivitamins, nutritional supplements and prophylactic antibiotics, anticoagulants and antidepressants
- Lavan AH. A&A 2017

56

Ordnation og seponering ved E-O-L

- Frankrig, hospital, kvaliteten af medicin
- Pt. med behov for paliation, ≤ 3 mdr. af livet, ≥ 65 år
- Journal gennemgang, vurdering af medicin ud fra litteraturen
- 149 pt. (82 år)
- Antal medicin / mean dage før død :
 - 90 dage 6,7 7 dage 7,5 0 dage 5,6
- Sidste uge:
 - A: tillæg 1 relevant med. B: 1 PIM seponeres
- Ændringer sker for sent
- Roux B, EGM 2019

57

What to do?

- Medicinennemgang
 - en god medicinennemgang = en pt.-gennemgang
- Inddel i
 - forebyggende – VÆK
 - obs. abstinenser
 - helbredende – MÅSKE
 - infektion?
 - lindrende – FORTSÆT
 - umiddelbar symptom behandling
 - indirekte symptom behandling

F-H-L

58