

ABSTRACT

BAGGRUND - Forekomsten af kroniske sygdomme, som kræver farmakologisk behandling, stiger med alderen. Ved en række sygdomme, herunder type 2-diabetes, iværksættes ofte behandlingsregimer bestående af en kombination af flere lægemidler (polyfarmaci). Mange ældre har flere kroniske sygdomme samtidigt (polymorbiditet), og de er derfor ofte multimedicerede. Polyfarmaci øger risikoen for bivirkninger og interaktioner især hos ældre, hvor aldersbetingede ændringer i absorption, fordeling og elimination af lægemidler tillige øger risikoen for udvikling af lægemiddelinduce-rede helbredsproblemer, bl.a. xerostomi og nedsat spytksekretion.

PATIENTILFÆLDE - Patienttilfældet omhandler en 69-årig kvinde, der får problemer med rygsmerter og herefter udvikler en række følgesygdomme, der fører til polyfarmaci. Sidstnævnte fører til udtalt xerostomi og hyposalivation, orale gener og sygdom, vægttab, social isolation, nedtrykthed, svækkelse og forringet livskvalitet.

KONKLUSION - Patienttilfældet viser vigtigheden af at få håndteret orale sygdomstilstande forbundet med medicininduceret hyposalivation og ikke mindst betydningen af kontakt til patientens læge for en medicingennemgang/-sanering for mulig eliminerings af årsagen.

EMNEORD Polypharmacy | adverse drug-events | drug-interactions | xerostomia | hyposalivation | oral health



Korrespondanceansvarlig forfatter:
ANNE MARIE LYNGE PEDERSEN
amlp@sund.ku.dk

Polyfarmaci blandt ældre – orale aspekter

ANNE MARIE LYNGE PEDERSEN, professor, ph.d. Sektion for Oral Biologi og Immunpatologi/Oral Medicin og Patologi, Odontologisk Institut, Det Sundhedsvidenskabelige Fakultet, Københavns Universitet

► Accepteret til publikation den 30. august 2022

Tandlægebladet 2022;126:1012-6

P**OLYFARMACI DEFINERES** ofte som brug af mindst fem forskellige lægemidler dagligt (1-3) (Faktaboks 1). Polyfarmaci er udbredt blandt ældre personer, der typisk har flere kroniske medicinkrævende sygdomme. Polyfarmaci kan være tilsigtet og begrundet i en evidensbaseret ordination, som fx behandlingsregimer ved type 2-diabetes, der ofte omfatter behandling med flere lægemidler i kombination. Polyfarmaci er imidlertid forbundet med en øget risiko for at udvikle bivirkninger og lægemiddelinteraktioner samt at forringe compliance (4). Hos ældre personer kan aldersbetingede ændringer i absorption, metabolisme og udskillelse af lægemidler øge risikoen for udvikling af lægemiddelbivirkninger og -interaktioner (5). Ydermere kan lægemiddelinducerede bivirkninger fejlfortolkes som symptomer på sygdom og medføre ordination af yderligere unødige og uhensigtsmæssige medicin, der kan være forbundet med øget risiko for lægemiddelrelaterede hospitalsindlæggelser og med øget dødelighed (6,7). En dansk undersøgelse har vist, at 51 % af personer på 75 år og derover tager fem receptpligtige lægemidler eller flere dagligt, og 20 % mindst 10 lægemidler dagligt (8). Indtagelsen af visse lægemidler er den hyppigste årsag til xerostomi (subjektiv fornemmelse af mundtørhed) og objektivi nedsat spytksekretion og/eller ændret sammensætning af spyt-tet (9-11). Polyfarmaci kan i sig selv udløse xerostomi og nedsat spytksekretion (9,10). Det er således væsentligt, at tandlæger har kendskab til kroniske sygdomme og deres behandling, herunder polyfarmaci, og hvorledes disse forhold kan påvirke det orale helbred, og hvorledes de kan håndteres i odontologisk praksis. I denne artikel gennemgås et patienttilfælde, hvor polyfarmaci udløste svær xerostomi og hyposalivation og deraf følgende orale gener og sygdom, og hvorledes disse problemer blev håndteret. Patienttilfældet danner grundlag for en dis-

FAKTABOKS

Polyfarmaci, behandling med flere lægemidler samtidigt bl.a. for samme sygdom, bliver stadigt mere udbredt.

Begrebet defineres dog forskelligt, fra 2-10 forskellige lægemidler dagligt.

Ved den mest anvendte definition af polyfarmaci er grænsen sat til brug af 5 eller flere receptpligtige lægemidler dagligt (1).

Denne definition har vist sig velegnet til identifikation af patienter i risiko for udvikling af lægemiddel-relateret sygelighed, bivirkninger og interaktioner (2).

Begrebet polyfarmaci bruges også til at beskrive, om der anvendes flere lægemidler end klinisk indiceret eller brug af uhensigtsmæssig medicin (3).

kussion af begrebet polyfarmaci og konsekvenserne heraf hos ældre i et odontologisk perspektiv.

PATIENTTILFÆLDE

En 69-årig kvinde henvises til Klinik for Oral Medicin, Tandlægeskolen i København, pga. udtalte mundtørhedsgener. Patienten har gennem de seneste fem år følt sig tør i munden med forværring det seneste års tid. Hun vågner ofte om natten pga. udtørrede mundslimhinder og problemer med at synke og kan undertiden få kvælningss fornemmelse med baggrund i tørheden. Det hjælper at drikke vand i løbet af natten, men det forstyrrer nattesøvnen, og hun er nu ved at være desperat over ikke at få en hel nats søvn. Patienten oplyser videre, at munden føles meget tør om morgenen. Hun har ingen lyst til at spise, idet fødeindtagelse ofte er forbundet med ubehag, især svien og brændende fornemmelse. Hun har også besvær med at tygge og synke maden. Patienten takker i stigende grad nej til middage med familie og venner, da hun har svært ved at tale og er lang tid om at spise, og hun vil ikke påkalde sig negativ opmærksomhed, da hun ofte må fravælge mange forskellige fødeemner. Patienten har haft et utilsigtet vægttab på 9 kg det seneste års tid. Hun har de seneste par år gået hyppigere til tandlæge, idet der har været behov for at få omlavet fyldninger eller nye fyldninger pga. caries.

Vedrørende alment helbred oplyser patienten, at hun for fem år siden fik rygproblemer og i den forbindelse konstateret osteoartrose, men også osteoporose. Hun kom derfor i behandling med paracetamol og ibuprofen og kort tid efter også med tramadol. Desuden påbegyndte hun behandling med alendronat (70 mg ugentligt) samt tilskud af D-vitamin og calcium. Patienten, der tidligere havde været fysisk aktiv, tog på i vægt, da hun pga. af rygsmerterne blev fysisk inaktiv, og hun fik for 3-4 år

Dorsum linguae



Fig. 1. 69-årig kvinde med fissureret, tør, depapilleret og erytematøs tunge som følge af lægemiddelinduceret hyposalivation. Bemærk det skummende spyt på tungen lateralflader. Skrab viste oral candidose.

Fig. 1. 69-year old woman with a fissured, dry, erythematous and atrophic appearance of the dorsum of the tongue due to medication-induced hyposalivation. Notice the foaming saliva on the lateral parts of the tongue. Smear showed oral candidiasis.

siden konstateret hypertension og type 2-diabetes. Disse sygdomstilstande bliver behandlet med calciumantagonist (Amlodipin 5 mg dagligt), angiotensin II-receptorantagonist (Losartan 100 mg dagligt), biguanid (oralt antidiabetikum i form af metformin 1.000 mg 2 gange dagligt) og statin (Simvastatin 40 mg dagligt). Da patienten tager ibuprofen efter behov, får hun også omeprazol for at forebygge mavesår (40 mg dagligt). På grund af problemer med hyppig vandladningstrang blev der for et år siden iværksat behandling med muskarinreceptorblokker (darifenacin 15 mg). Patienten har følt sig svimmel på det seneste og er også faldet i hjemmet og indlagt til observation for hjernerystelse. Patienten føler sig meget nedtrykt og fortvivlet over sin situation. Hun har ellers tidligere været social og aktiv, men hendes livskvalitet er nu meget ringe.

Ved den kliniske undersøgelse ses tørt og skællende prolabium, men ellers upåfaldende ekstraorale forhold. Intraoralt ses tørre mundslimhinder, og det tilstedeværende spyt fremstår sparsomt og skummende. Dorsum linguae er fissureret og erytematøs (Fig. 1). Patienten er fuldt behandlet, dog er 6+ og -6 ▶

Cervikal caries



Fig. 2. Øget cariesaktivitet hos en 69-årig kvinde som følge af lægemiddelinduceret hyposalivation.

Fig. 2. Increased caries activity in a 69-year old woman due to medication-induced hyposalivation.

ekstraheret for mange år siden. Der er ældre sufficente metal-keramikkroner på flere molarer og enkelte sufficente sølvamalgamfyldninger i præmolarer. Desuden ses nyere plastfyldninger på facialflader på bl.a. præmolarer og incisalt på underkæbeincisiver. Der ses flere aktive carieslæsioner og generelt moderate mængder plak langs margo gingivae (Fig. 2). Gingiva fremstår moderat inflammæret, men uden patologiske pocher.

Sialometri viser en ustimuleret hel spyttsekretionshastighed på 0,05 ml/min, mens den tygge-stimulerede hel spyttsekretionshastighed er 0,90 ml/min og akkurat under den arbitrære grænseværdi for normal stimuleret spyttsekretion.

Skrab taget fra dorsum linguae viser forekomst af *Candida albicans*, både sporer og hyfer. Der er tidligere taget blodprøver hos egen læge på mistanke om Sjögrens syndrom, der viser negativ ANA-screening og ingen forekomst af anti-SSA/-SSB-antistoffer. Patienten har også været hos øjenlæge, der fandt normale forhold ved øjenlægeundersøgelse fraset let nedsat tåreproduktion.

Det konkluderes, at patientens orale gener, herunder xerostomi, skyldes polyfarmaci, hvoraf flere af lægemidlerne er xerogene. Patienten har inden for en femårs periode øget sit medicinforbrug til 11 forskellige lægemidler. Sialometri med påvisning af en svært reduceret ustimuleret og let reduceret tyggestimuleret hel spyttsekretion understøtter mistanken om medicininduceret xerostomi og nedsat spyttsekretion. Endvidere er der en tidsmæssig sammenhæng mellem debut af xerostomi (efter påbegyndt behandling med tramadol og siden yderligere medicinering) og forværring af xerostomi (efter påbegyndt behandling mod overaktiv blære med antikolinergikum). Den svært reducerede ustimulerede hel spyttsekretion kan forklare de natlige mundtørhedsgener, og da den tyggestimulerede også

er reduceret, vil orale funktioner som tale, tygning og synkning typisk blive påvirket. Den reducerede spyttsekretion, der også antages at medføre ændringer i spyttets sammensætning, forringer spyttets evne til at rense mundhulen og neutralisere syre og reducerer dets bufferkapacitet og naturlige antimikrobielle egenskaber. Dette forklarer, at patienten er blevet cariesaktiv og udvikler caries på især glatte flader, og desuden at der opstår oral candidose (erytematøs type). Sidstnævnte forstærker fornemmelsen af mundtørhed og giver sviende, brændende fornemmelse i mundslimhinden og kan tillige med den nedsatte spyttsekretion forringe appetitten og medføre vægttab.

Behandlingsplan

Patienten informeres om sammenhængen mellem den nedsatte spyttsekretion og de gener og orale tilstande, hun har, samt om årsagen til mundtørheden og den nedsatte spyttsekretion. Det giver patienten indsigt og forhåbning om, at det er muligt at gøre noget for at ændre situationen.

Patienten rådgives om muligheder for at lindre mundtørheden og stimulere spyttsekretionen. Patienten anbefales brug af mundgel eller sugetablet (der klæber til slimhinden) til lindring af den natlige mundtørhed og brug af mundspray og sukkerfrit tyggegummi i dagtimerne. Vand drikkes i små mundfulde ad gangen i løbet af dagen. Vand kan også komme på en lille sprayflaske og have i tasken. Overdreven indtagelse af vand giver ingen lindring og kan forværre situationen.

Der iværksættes behandling med højdosis fluorid tandpasta, således at cariesaktiviteten kan komme under kontrol. Kaviterede carieslæsioner behandles hos egen tandlæge, der også indkalder patienten til hyppige kontrolbesøg. Desuden iværksættes behandling med antimykotikum (nystatin mikstur, sukkerfri variant, 1 ml 4 gange dagligt). I aktuelle tilfælde var det nødvendigt at behandle i seks uger.

Patienten anbefales at tage kontakt til egen læge for at få en medicingennemgang og vurdering af, om nogle af lægemidlerne eventuelt kan substitueres, seponeres eller reduceres i dosis. Behandler skriver til patientens egen læge vedrørende aktuelle fund og overvejelser vedrørende mulig medicinsaning. Desuden anbefales blodprøver for at udelukke vitamin- og mineralmangel, idet patienten er småtspisende, og eventuelle mangeltilstande kan forværre de orale gener. Klinisk ses desuden papilatropi og erytem på dorsum linguae, og metformin kan også påvirke absorptionen af B-12-vitamin.

Konklusion

I aktuelle tilfælde havde patienten gavn af at anvende mundgel til natten og også i løbet af dagen og supplere med vand på sprayflaske. Desuden gennemførte hun den antimykotiske behandling.

Herved fik hun forbedret sin nattesøvn, lindret de orale gener og øget lyst til at spise.

Det viste sig, at patienten lå lavt i B 12-vitamin og jern, og efter at have taget tilskud i en måned syntes patienten, at hun fik det alment bedre. Det var muligt at ændre i patientens

medicin. Således havde patienten ingen væsentlig effekt af behandlingen mod overaktiv blære, og darifenacin blev seponeret af egen læge. Herved forsvandt svimmelheden, og mundtørheden aftog, og klinisk kunne der observeres mere spyt i munden. Da blodtrykket var faldet og blodsukkeret velreguleret formentlig pga. vægttabet, kunne det ene hypertensivum seponeres og metformindosis reduceres. Patienten blev trappet ud af tramadol og kunne klare sig med panodil og ibuprofen. Patienten fik livsmodet tilbage og påbegyndte bassintræning og anden moderat fysisk træning. Ved senere kontrol hos egen læge viste den øgede fysiske træning at have gunstig effekt på blodtrykket og patientens metaboliske diabeteskontrol.

DISKUSSION

En lang række lægemidler fra forskellige terapeutiske grupper kan medføre xerostomi og/eller nedsat spytsekretion, men lægemidler med antikolinerg virkning (fx midler mod overaktiv blære, tricykliske antidepressiva og flere psykofarmaka) samt kodein og andre opioidanalgetika er særligt xerogene (11). Ved medicininduceret spytktelhypofunktion vil den stimulerede spytsekretion målt ved sialometri sædvanligvis være abnormt lav (det vil sige hyposalivation med værdi under 0,10 ml/min), mens den tyggestimulerede vil ligge inden for det arbitrært fastsatte normalområde (dvs. 1-3 ml/min). Imidlertid har lægemidler med antikolinerg effekt og centralt virkende opioider tillige en hæmmende effekt på den stimulerede spytsekretion, således som det var tilfældet i aktuelle patientkasus. Patienter i behandling med sådanne lægemidler vil ofte have udtalt xerostomi og symptomer på påvirkede orofaryngeale funktioner. Flere andre lægemidler, herunder en række antihypertensiva, alendronat og statiner, som patienten bliver behandlet med i aktuelle tilfælde, er fundet associeret til xerostomi og nedsat spytsekretion. Det er endnu uklart, på hvilken måde alendronat og statiner indvirker på spytdannelsen, men det kan tænkes, at lægemiddelinteraktioner, som er hyppige ved polyfarmaci, kan være årsagen, fx ved at ændre lægemiddelmetabolismen af de forskellige lægemidler hos særligt genetisk disponerede personer. Det er i den forbindelse værd at notere, at den sygdom, man modtager behandling for, også kan influere på lægemiddelmetabolismen, og det samme kan ikkereceptpligtige kosttilskud og naturmedicin. I kliniske randomiserede studier testes effekten af et givent lægemiddel eller kombinationsbehandling med flere lægemidler oftest på yngre patienter med en bestemt sygdom. Der er således markant mangel på viden om, hvorvidt en given evidensbaseret behandling af fx type 2-diabetes virker og/eller vil øge risikoen for lægemiddelrelateret sygelighed hos den ældre patient med flere forskellige sygdomme, og som er multimediceret. Det er velkendt, at alders- og i nogle tilfælde sygdomsbetingede ændringer i organfunktioner kan påvirke absorptionen, omsætningen og udskillelsen af lægemidler hos ældre personer, og dette kan øge risikoen for bivirkninger og overdosering. I odontologisk praksis vil det således være hensigtsmæssigt at

klinisk relevans

Polyfarmaci bliver stadig mere udbredt. Polyfarmaci kan være tilsigtet og bero på en evidensbaseret ordination, fx ved behandling af type 2-diabetes. Polyfarmaci er dog forbundet med en øget risiko for at udvikle bivirkninger og lægemiddelinteraktioner især hos ældre, der ofte har flere sygdomme, som de bliver behandlet for samtidigt. Som tandlæge er det selvsagt vigtigt at have indsigt i patientens medicinforbrug i forbindelse med den odontologiske behandling, men også for at kunne vurdere, om patientens symptomer og eventuelle kliniske fund kan skyldes bivirkninger eller interaktioner relateret til patientens medicinforbrug, herunder polyfarmaci, og agere herpå ved at tage kontakt til patientens læge for medicingennemgang og mulig medicinsanering.

reducere dosis af lokalanalgetikum, især ved brug af amidforbindelser som lidokain og mepivakain, hvis patienten er ældre (> 65 år), er multimediceret og har leverpåvirkning. Visse antibiotika, bl.a. metronidazol og antimykotika (azoler) kan forstærke warfarins antikoagulerende effekt og øge blødningsrisikoen. Ved polyfarmaci bør behandling med azoler i det hele taget undgås pga. risikoen for lægemiddelinteraktioner. Et velegnet alternativ er nystatin, der ikke har væsentlige kendte lægemiddelinteraktioner og derfor førstevalg i aktuelle patienttilfælde. Det er også væsentligt at være opmærksom på, at ældre og især skrøbelige ældre kan være følsomme over for fx benzodiazepiner. NSAID kan medføre dyspepsi, mavesår og -blødning, og tandlægen bør undgå at ordinere NSAID til patienter med ulcusanamnese, trombocytopeni, erkendt hjerte-kar-sygdom, patienter i A-K-behandling og patienter med acetylsalicylsyreudløst astma eller allergi.

Som tandlæge er det vigtigt at holde sig opdateret i forhold til patientens medicinforbrug, herunder indtagelse af kosttilskud og eventuel naturmedicin, der kan bidrage til lægemiddelrelateret sygelighed pga. unødigt og uhensigtsmæssig ordination. Ydermere er det vigtigt i forhold til den odontologiske behandlingsplanlægning, men også for at kunne vurdere, om patientens symptomer og eventuelle kliniske fund kan skyldes bivirkninger eller interaktioner relateret til patientens medicinforbrug, herunder polyfarmaci. Medicininduceret xerostomi og nedsat spytsekretion er reversible tilstande, idet påvirkningen af spytktelfunktionen sædvanligvis ophører, når lægemidlet seponeres. I nogle tilfælde kan bivirkningerne mindskes ved ændret dosering eller substitution af lægemidlet. Som aktuelle patienttilfælde viser, er det vigtigt, at tandlægen ikke blot håndterer de orale problemer, men også tager kontakt til patientens læge for en systematisk medicingennemgang og mulig medicinsanering, hvorved en mere tilbundsående håndtering af årsagen til patientens problemer bliver gennemført. ♦

ABSTRACT (ENGLISH)

POLYPHARMACY AMONG ELDERLY – ORAL ASPECTS

BACKGROUND - The incidence of chronic diseases that require pharmacological treatment increases with age. For a number of diseases, including type 2 diabetes, treatment regimens consisting of a combination of several drugs (polypharmacy) are often initiated. Many elderly people have several chronic diseases at the same time (polymorbidity), and therefore often take multiple medications. Polypharmacy increases the risk of side effects and interactions, especially in the elderly, where age-related changes in the absorption, distribution and elimination of drugs additionally increase the risk of developing drug-induced health problems, e.g. xerostomia and reduced saliva secretion.

CASE STUDY - This case describes a 69-year-old woman who develops problems with back pain and then develops a series of comorbidities that lead to polypharmacy. The latter results in pronounced xerostomia and hyposalivation, oral discomfort and disease, weight loss, social isolation, depression, weakness, and reduced quality of life.

CONCLUSION - This case study shows the importance of managing oral disease conditions associated with medication-induced hyposalivation, and not least the importance of contacting the patient's physician for a medication review/deprescribing for possible elimination of the cause.

LITTERATUR

- Masnoon N, Shakib S, Kalisch-Ellett L et al. What is polypharmacy? A systematic review of definitions. *BMC Geriatr* 2017;17:230.
- Gnjidic D, Hilmer SN, Blyth FM et al. Polypharmacy cutoff and outcomes: five or more medicines were used to identify community-dwelling older men at risk of different adverse outcomes. *J Clin Epidemiol* 2012;65:989-95.
- Tjia J, Velten SJ, Parsons C et al. Studies to reduce unnecessary medication use in frail older adults: a systematic review. *Drugs Aging* 2013;30:285-307.
- Bjerrum L, Gonzalez Lopez-Valcarcel B, Petersen G. Risk factors for potential drug interactions in general practice. *Eur J Gen Pract* 2008;14:23-9.
- Mangoni AA, Jackson SH. Age-related changes in pharmacokinetics and pharmacodynamics: basic principles and practical applications. *Br J Clin Pharmacol* 2004;57:6-14.
- O'Mahony D, O'Sullivan D, Byrne S et al. STOPP/START criteria for potentially inappropriate prescribing in older people: version 2. *Age Ageing* 2015;44:213-8.
- Kongkaew C, Hann M, Mandal J et al. Risk factors for hospital admissions associated with adverse drug events. *Pharmacotherapy* 2013;33:827-37.
- Kornholt J, Christensen MB. Prevalence of polypharmacy in Denmark. *Dan Med J* 2020;67:A12190680.
- Smidt D, Torpet LA, Nauntofte B et al. Associations between labial and whole salivary flow rates, systemic diseases and medications in a sample of older people. *Community Dent Oral Epidemiol* 2010;38:422-35.
- Smidt D, Torpet LA, Nauntofte B et al. Associations between oral and ocular dryness, labial and whole salivary flow rates, systemic diseases and medications in a sample of older people. *Community Dent Oral Epidemiol* 2011;39:276-88.
- Villa A, Wolff A, Aframian D et al. World Workshop on Oral Medicine VI: a systematic review of medication-induced salivary gland dysfunction: prevalence, diagnosis, and treatment. *Clin Oral Investig* 2015;19:1563-80.

Charlottehaven, 50 ansatte
TDC Erhverv One+ mobilløsning,
Fiber Plus og Fastnet



Kom i
gang for*

0,-

Lynhurtig fiber med indbygget sikkerhed og backup-forbindelse

Med en fiberforbindelse fra TDC Erhverv er ekstra tryghed inkluderet. I får InternetFilter, en ekstra mobil backup-forbindelse og support alle hverdage mellem 08-20.

Læs mere på tdc.dk/fiber

TDC Erhverv – til hele Danmarks små og mellemstore virksomheder

*Tilbuddet inkluderer oprettelse, standard fiberetablering og installationsydelse. Gælder t.o.m. 31/12-22 for udvalgte erhvervsadresser.