

Betydningen av aldersrelatert endringer i nyrefunksjonen ved legemiddelbehandlingen av eldre

MED-3950

5. -årsoppgave - Profesjonsstudiet i medisin ved Universitetet i Tromsø

Camilla Bystad - MK08

Veileder: Georg Sager, professor medisinsk farmakologi og toksikologi

Mai, 2013. Tromsø

Innholdsfortegnelse

Resyme.....	4
Introduksjon.....	5
Metoder.....	6
Resultater og diskusjon.....	6
Renal clearance.....	7
Glomerulærfiltrasjon.....	7
Tubulær sekresjon.....	9
Tubulær reabsorpsjon.....	9
Kvantifisering av nyrefunksjonen.....	10
Kreatinin clearance.....	10
Cockcroft og Gault formel.....	12
MDRD.....	12
Cystatin C.....	13
Strukturelle endringer i nyrene ved økende alder.....	14
Endringer i væske og elektrolytt utskillelse.....	15
Endokrin funksjon.....	16
Patologi.....	16
Tabell 1.....	17
Legemidler.....	18
Eldre og legemidler.....	20
Bivirkninger og legemiddelforgiftning.....	21
Legemidler med smalt terapeutisk indeks.....	21
Lipidløselige legemidler.....	22

NSAIDs, antibiotika, ACE-hemmere og diuretika.....	22
Cytotoksiske legemidler.....	24
Legemidler med antikolinerge og antidopaminerg effekt.....	24
Legemidler som kan indusere nyreskade.....	25
Doseringsregler ved nedsatt nyrefunksjon.....	25
Tabell 2.....	26
Administrering av legemidler til eldre.....	27
Konklusjon.....	27
Bibliografi.....	29

Resyme

Hensikten med denne oppgaven er å presentere aldersrelaterte endringer som forekommer i nyrene og betydningen i forhold til legemiddelutskillelse.

Aldersrelaterte endringer i nyrefunksjonen er velkjent fra lang tid tilbake. Og er svært viktig. Den raskt økende populasjonen av eldre gjør det spesielt viktig å være klar over de endringer som fører til endret legemiddelutskillelse. Metoden som er brukt omfatter søk etter litteratur i ulike databaser, da dette er en litteraturstudie der artikler som omhandler emnet konkret er spesielt vektlagt. Både oversiktsartikler artikler og artikler fra kliniske studier har blitt benyttet, samt lærebøker innen farmakologi.

Resultater og fortolkning: Aldersrelaterte endringer i nyrene er viktigst når det kommer til legemiddelutskillelse. Endringer som redusert nyremasse, tap av glomeruli og endret blodgjennomstrøm reduserer legemiddelutskillelsen. Og dette er en stor årsak til legemiddelforgiftning blant eldre. Estimat av nyrefunksjonen ved beregning av glomerulærfiltrasjonshastighet er heller ikke ukomplisert hos eldre, fordi kroppssammensettingen med mer kroppsfett og mindre musklatur, reduserer kreatinin dannelse. Serum-kreatinin brukes som indikator for nyrefunksjonen i andre aldersgrupper. Det er derfor laget kalkulatorer som beregner den glomerulærfiltrasjonshastigheten basert på ulike variabler, inkludert serum-kreatinin. Men det er uenighet om hvor gode kalkulatorene er for å beregne nyrefunksjonen hos eldre. For å unngå legemiddelforgiftning skal aldersrelaterte endringer i fysiologien tas hensyn til ved legemiddelforskrivelse. Hos eldre vil bivirkninger ofte være ulik enn hos yngre, dette gjør det vanskeligere å fange opp symptomer på bivirkning.

Monitorering av både serum konsentrasjon av legemiddel, men også klinisk respons er svært viktig for å fange opp bivirkninger eller tegn på legemiddelforgiftning.

Introduksjon

Økende alder er forbundet med endret farmakologisk tankegang. En eldre person defineres som en person over 65 år [1]. Aldring kan defineres som summen av alle irreversible fysiologiske prosesser som rammer alle individer og som fører til en slik svekkelse at organismen dør [2]. Aldersrelaterte forandringer i nyrene observeres allerede etter 30 års alderen, men en progressiv endring skjer rundt 40 års alderen da antallet funksjonelle glomeruli reduseres [3]. Eldre personer får endret fysiologi i flere av kroppens funksjoner. Sensitiviteten til legemidler og den fysiologiske responsen er endret. Alle deler som omhandler legemiddel håndtering i kroppen kan bli endret av økende alder, men den største endringen og viktigste farmakokinetiske endringen er den aldersrelaterte reduksjonen i nyrefunksjonen [3]. Svekkelse av nyrefunksjonen fører til både redusert eliminering av legemiddel via nyrene og endret eliminering. Klinisk er det spesielt redusert eliminering via nyrene som er viktige innenfor legemiddelbehandling til eldre. Langsommere eliminering av et legemiddel vil føre til sterkere og forlenget effekt av legemiddelet. Dette fører til høyere serum konsentrasjon av legemiddelet. Forhøyet konsentrasjon er en av årsakene til legemiddelbivirkninger som rapportertes i høyere andel i den eldre befolkningen. Andre aldersrelaterte endringer hos eldre som endret sammensetning i kroppen, med økt mengde kroppsfett og redusert mengde kroppsvann vil også påvirke legemiddelbehandlingen. Eldre populasjonen har også mer sykdom og tilstander som også vil influere legemiddelbehandlingen.

Og som gruppe konsumerer eldre også større mengde legemidler enn noen andre aldersgrupper, dette er også en risikofaktor i seg selv for legemiddel bivirkning.

Metoder

Dette er en litteratur studie der et utvalg av studier er benyttet som kunnskapsgrunnlag. Det er foretatt et ikke-systematisk søk på internett med søkeordene: «renal dysfunction in elderly», «renal function impact on drug elimination in elderly», «cystatin c», «cockroft and gault formula», «renal ageing», «drug toxicity in old», «adverse drug reaction in old», «nyrefunksjon hos eldre», «legemiddelinteraksjon hos eldre». Følgende søkemoterer / kilder ble benyttet: www.pubmed.gov, www.embase.com, www.helsebiblioteket.no, www.jama.com, www.tidsskriftet.no. Lærebøker i farmakologi og fysiologi er også benyttet, der de gjengir relevant tilleggsinformasjon.

Resultater og diskusjon

Vannløselige legemiddel skilles i prinsippet ut uforandret i urinen, ikke metabolisert, mens noen legemidler har aktive metabolitter som skilles ut i nyrene. Omdanningen til mer vannløselige metabolitter er en viktig prosess for at fettløselige legemidler skal kunne skilles ut. Fettløselige stoffer vil ellers reabsorberes freabsorberes fra nyretubuli tilbake til blodet og dermed sirkulere i kroppen i lang tid [4]. Det er tre fundamentale prosesser for renal utskillelse, glomerulær filtrasjon, aktiv tubulær sekresjon og passiv diffusjon over tubulær epitel [5]. De fleste legemidler med unntak av makromolekyler passerer glomerulære kapillærer fritt, og med unntak av legemidler bundet til albumin som ikke passerer. Etter at et legemiddel er filtrert gjennom glomeruli, vil graden

av fettløselighet og ioniseringsgraden avgjøre hvor stor andel som blir reabsorbert i tubuli [4].

Renal clearance

Det beste målet på legemiddel eliminasjon via nyrene er renal clearance, som defineres som volum av plasma der inneholder mengden substans som elimineres av nyrene per tidsenhet [5]. Det vil si det plasmavolum som helt renses for legemiddel per tidsenhet. Clearance uttrykkes i ml/min eller l/t. Ved beregning av legemiddel eliminasjonen er det følgende viktig å benytte plasma konsentrasjonen av legemiddelet, om clearance beregnes i plasma. Renal clearance er en funksjon av glomerulær filtrasjon, tubulær sekresjon og tubulær reabsorpsjon.

Glomerulær filtrasjon

I nyrene finnes det omtrent to millioner glomeruli som det det strømmer ca 1 liter blod per minutt gjennom. Omtrent 20 prosent av plasma som flyter gjennom nyrene blir filtrert i glomerulus til preurin. Legemidler som er løst i plasmavannet (og ikke bundet til plasmaproteiner som holder tilbake av filtrasjonsbarrieren) filtreres med samme hastighet som plasmavannet [6]. Normal nyrefunksjon er ca 120 mL/min i og med at blodgjennomstrømningen er ca 1 L/min [7]. Det vil i en frisk nyre filtreres 180-200 liter per døgn, der hoveddelen blir reabsorbert nedover i nefronet, og normal urinproduksjonen er 1,5-2 liter per døgn. Glomerulusfiltrasjonen bestemmes av nettotrykket over glomerulusmembranen og drives hovedsaklig av blodtrykket. Autoregulering opprettholder filtrasjonen ved blodtrykksfall, men evnen til autoregulering svekkes ved økende alder [7].

Glomerulær filtrasjonshastighet, (GFR), er mengden som filtreres i løpet av en tidsenhet. GFR bestemmes av nyregjennomblødning, trykkforhold i glomerulus og filtrasjonsoverflate, dersom noen av disse faktorene blir skadet vil GFR reduseres. Aldersrelatert svekkelse av GFR er ofte sett på som det viktigste farmakokinetiske endringene ved aldersom [8]. Ved økende alder vil antallet nefroner reduseres, og filtrasjonsoverflaten minke. Samtidig vil også nyregjennomblødningen som regel avta noe og dette resulterer i ett naturlig fall i GFR med økende alder [9]. Renal plasma gjennomstrømning reduseres med nesten 50% [10]. Reduksjonen i renal blodflow sies å reduseres med 1% per år etter fylte 50, uten underliggende nefropati [11]. Og det er også sett tap av tubulus funksjon og redusert reabsorpsjon kapasitet [10]. Tap av GFR er blitt et dogma innenfor eldre medisinen, men det har blitt utfordret. I Baltimore longitudinale studie av aldring, viste friske personer et gjennomsnittlig fall i kreatinin clearance på 0.75 ml/min/år. Men 36% av gruppen viste ingen reduksjon i kreatinin clearance, og noen viste faktisk en økning i kreatinin clearance [12]. Det kan derfor diskuteres om det er andre årsaker til tilsynelatende redusert nyrefunksjon ved aldring annet enn aldring i seg selv. Og om redusert nyrefunksjon er sekundært til sykdommer.

Ved reduksjon i GFR kan legemidler med smalt terapeutisk indeks føre til alvorlige konsekvenser ved akkumulasjon og overestimering av GFR kan resultere i uventet legemiddeltoksisitet. Nyere studier viser at den aldersrelaterte reduksjonen i GFR er mindre enn tidligere antatt ved fravær av sykdom. Men dette kan også skyldes at nyere studier ekskluderer eldre med komorbiditet [8].

Tubulær sekresjon

Noen legemidler elimineres ved sekresjon fra blod til tubuluslumen i proksimale tubulus. Sekresjonen er viktig for utskillelse av legemidler bundet til plasmaproteiner som ikke filtreres gjennom glomerulusmembranen.

Sekresjonen skjer ved primær aktiv transport eller sekundær aktiv transport koblet til Na⁺-transport [13]. Ved aktiv tubulær sekresjon vil legemiddel molekyler overføres til tubular lumen og aktivt pumpes ut i urinen via to systemer. Det ene systemet transporterer sure legemidler som penicilliner, ikke-steroid antiinflammatoriske legemidler (NSAIDs), metotreksat og probenecid. Det andre systemet pumper ut basiske legemidler som eksempel trimetoprim. Disse mekanismene kan også overføre legemidler mot elektrokjemisk gradient og dermed redusere plasma konsentrasjonen nærmest til ett minimum [5]. Men dette er også et transportsystem med begrenset kapasitet og vil derfor kunne føre til interaksjoner mellom legemidler og mellom endogene stoffer ved konkurranse om transportmekanismene, for eksempel vil normal sekresjon av kreatinin hemmes av trimetoprim [4].

GFR er omtrent 125 ml/min hos en voksen person, renal blod flow er 1100 ml/min [14]. Kun 10-12% av blodet kan renses ved glomerulær filtrasjon, for legemidler med høy clearance (clearance >700 ml/min), eksempel Metoprolol, Morfin og Verapamil, er det derfor den tubulære sekresjonen som er viktigst.

Tubulær reabsorpsjon

Det er som nevnt graden av fettløselighet og ioniseringsgraden til et legemiddel som avgjør hvor mye som blir reabsorbert i tubuli. Lipid løselige legemidler vil

passivt reabsorberes ved diffusjon over tubulus tilbake til blodet, så disse vil derfor ikke skilles ut via urinen. Lipidløselige legemidler må derfor brytes ned i leveren til mer vannløselige metabolitter [6]

Kvantifisering av nyrefunksjonen

Ved nedsatt nyrefunksjoner det i prinsippet nedsatt GFR det snakkes om. For å beregne GFR finnes det flere metoder. Beregning av GFR ved å infusere substanser som inulin, ioheksol, Joheksol eller isotop (DTPA, EDTA) og se på clearance til disse stoffene, er ansett som mest nøyaktig mål på nyrefunksjonen. Dette er imidlertid lite praktisk gjennomførbart og innebærer risiko for pasientene [15]. Nyrefunksjonen blir av praktiske grunner vurdert i den kliniske hverdagen av plasma-kreatinin. Kreatinin dannes som ett biprodukt ved muskelmetabolisme, og renses fra plasma nesten kun ved glomerulær filtrasjon. Tubulær reabsorpsjon av kreatinin er i prinsippet ikke eksisterende fordi kreatinin er ett stort molekyl og tubulus membranen vil derfor være i prinsippet upermeabel for kreatinin [14].

Kreatinin produksjonen er tett assosiert med mengde muskelmasse. Både diett, sykdom med medfølgende misernæring og inflammasjon vil også påvirke muskelmassen og dermed kreatinin dannelsen. Det er velkjent at plasma-kreatinin er et dårlig mål for for absolutt nyrefunksjon, men er et godt mål for å følge variasjoner og endringer hos et enkelt individ [16].

Kreatinin clearance

Tidligere har man brukt kreatinin clearance som et mer nøyaktig mål på nyrefunksjonen. Kreatinin clearance måler hvor mye plasma som renses for

kreatinin i løpet av en tidsenhet, og bregnes ved å måle konsentrasjonen av kreatinin i urin og serum, samtidig som urinproduksjonen over 24 timer måles [17]. Kreatinin clearance bregnes slik:

$$\frac{(\text{urinvolum} \times \text{konsentrasjonen av kreatinin i urin})}{(\text{konsentrasjon kreatinin serum} \times 1440 \text{ min})}$$

Det er blitt internasjonal enighet om at metoden ikke skal benyttes ved inndelingen av kronisk nyresykdom fordi denne metoden er forbundet med flere feilkilder, er upraktisk å gjennomføre og er lite reproducerbar [16]. Dette gjelder spesielt hos de eldre, der oppsparing av urin i ett døgn er lite praktisk gjennomførbart. Men også fordi kreatinin er et uegnet mål hos eldre, da de har som regel redusert muskelmasse og dette vil redusere dannelse av kreatinin. Kreatinin produksjon, som er direkte proporsjonal med muskelmasse, faller med nær den samme hastighet som renal clearance av kreatinin [15]. Det er også diskutert om reduksjonen i kreatinin hos eldre også skyldes redusert fysisk aktivitet, redusert trening og redusert inntak av kjøtt i kost.

Det er også viktig å huske på at det er en stor grad av tubulær sekresjon av kreatinin, så glomerulær filtrasjonsrate overvurderes med 20-30 % [8]. Derfor vil 20-30% av kreatinin som man finner i urinen stamme fra sekresjon fra proksimal tubulus, og ikke fra glomerulær filtrasjon. Selv om serum-kreatinin har mange feilkilder spesielt hos eldre, kan det være nyttig i adskillelsen mellom prerenal og postrenal nyresvikt. Det bør presiseres at hos små tynne eldre kan serumkonsentrasjonen av kreatinin være tilsynelatende normal også ved betydelig nedsatt nyrefunksjon fordi kreatinin er relatert til muskelmasse [4].

Cockcroft og Gault formel

Men den praktiske nytte verdien av serum kreatinin er stor og flere formler beregner GFR fra plasma-kreatinin. Cockcroft og Gault utarbeidet en formel der man kunne forutsi kreatinin clearance fra serum kreatinin, der alder og vekt blir tatt hensyn til hos menn [18]:

$$\text{Kreatinin clearance} = \frac{(140 - \text{alder}) \times \text{kg}}{72 \times \text{serum kreatinin (mg/100 ml)}}$$

Hos kvinner multipseres denne verdien med 0.85. Og hos personer med mørk hudfarge multipliseres verdien med 1.18.

Dette er en ofte brukt formel for enkel beregning av kreatinin clearance hos eldre. Men formelen har blitt kritisert for å være upresis hos de eldste eldre, fordi det var for få personer i den eldste aldersgruppen til Cockcroft og Gault, og GFR blir dermed ukorrekt hos disse [15].

MDRD

The Modification of Diet in Renal Disease (MDRD) studie har laget en ny formel for å kalkulere GFR mer korrekt enn ved Cockcroft og Gault formelen. MDRD studien fant en overestimering av GFR fra Cockcroft-Gault formel med 16%, og målt kreatinin nivå overestimerte GFR med 19% [19].

MDRD kalkulatoren finnes i flere utgaver, men en forenklet versjon brukes i Norge.

MDRD: beregner glomerulær filtrasjonshastighet som ml/min/1,73 m².

$$175 \times (\text{kreatinin} / 88,4)^{-1,154} \times \text{alder (år)}^{-0,203}$$

Med disse korreksjonene: x 0,742 om kvinne, x 1,21 om svart,

reell GFR = (beregnet GFR x kroppsoverflate) / 1,73

- kroppsoverflate beregnes fra høyde og vekt

MDRD kalkulatoren er ansett av noen å gi ett mer korrekt mål på GFR enn Cockroft og Gault formelen, og har den fordel at den kan beregnes ut i fra data som alltid følger med prøven, nemlig alder og kjønn. Selv om flere studier finner at MDRD kalkulatoren finner høyere verdi for GFR enn Cockroft og Gault formelen, og at GFR verdiene mellom MDRD og Cockroft og Gault har stor økning med økende alderen [12]. Men det påpekes også at verken MDRD eller Cockroft og Gault har blitt validert hos eldre over 70 år. Det er derfor tvil om presisjonen og nøyaktigheten til disse to kalkulatorene ved beregning av GFR hos de eldre [12]. Beregningen av GFR har stor klinisk betydning, overestimering av GFR kan føre til legemiddeltoksisitet. Det har derfor blitt anbefalt å bruke CG formelen fremfor MDRD for å beregne GFR for kalkulering legemiddel dose hos eldre [12].

Cystatin C

Cystatin C blitt foreslått som en bedre markør for GFR [20], og en potensiell erstatte for serum kreatinin. Cystatin C er en cysteinproteasehemmer som produseres av nesten alle humane celler, og som filtreres fritt i nyretubuli, cystatin C dannes i en relativ konstant hastighet og er uavhengig av muskelmasse. Fordelen med cystatin C er at den måles med enkel blodprøve,

høy serum konsentrasjon av cystatin C kan være tegn på sviktende nyrefiltrasjon. Og det kan være en bedre markør for GFR enn kreatinin hos personer med lav muskelmasse, slik som eldre personer. I Sverige er det anbefalt å beregne GFR ved bruk av cystatin C når man forventer normal eller lett redusert nyrefunksjon, mens kreatinin basert GFR anbefales for å følge utviklingen av nyresvikt. Flere norske sykehus derimot benytter ikke denne analysen på grunn av kostnader, da eventuell nytte-effekt ikke står i forhold til ekstrakostnadene metoden har [21].

Strukturelle endringer i nyrene ved økende alder

Det er rapporter at nyrenes størrelse minsker ved økende alder med ca 20-25% mellom alderen 30 og 80 år [8]. I en studie av 175 friske personer i en alder mellom 17 til 85 år, der man uså på nyrelengden, fant man en signifikant reduksjon i nyrelengden hos personer 60-69 år, og en sterkere signifikant reduksjon hos personer over 70 år. Nyrelengde i aldersgruppen 20-59 år var homogen [22]. Trolig skyldes denne reduksjonen i nyrenes størrelse både interstitielle endringer i tubulus, inkludert infarkt, arrvev og fibrose. Men også på grunn av tap av glomeruli [23].

Høy alder assosieres med arteriell sykdom i nyrene med blant annet økt tykkelse av intrarenal vaskulær intima, som fører til glomerulosklerose, tubulær atrofi og interstitiell nekrose i nyrebarken og infiltrasjon av betennelses celler [12, 24, 25]. Det er vist at glomerulosclerose øker progressivt etter fylte 50 år [26]. Disse endringene kan også akselleres ved hypertensjon og diabetes [12]. Tap av glomeruli ved økende alder er forenelig med tap av nyremasse [12]. Renal vaskulær motstand har vist seg å være høyere hos eldre, også etter

forsøkspersonene var gitt vasodilatorer gitt i form av aminosyreløsning og dopamin, enn hos yngre personer [25].

Det er også påvist at en eldre nyre har flere efferente og afferente arterioler som kommuniserer direkte med hverandre på grunn av tap av glomeruli, spesielt i juxtamedullar områder [12].

Tilstedeværelse av patologi i små kar, uten renal sykdom eller hypertensjon antyder at renale endringer kan være sekundært til vaskulær sykdom og endret vaskulær respons [8].

Endringer i væske og elektrolyttutskillelse

En av nyrenes viktigste funksjoner er å regulere væske og elektrolyttutskillelsen. Og de regulerer syre-base balansen i kroppen. Selv om det skjer en nedgang i renal funksjon hos eldre, sees det ikke endringer i blodets pH, partialtrykk av CO² og bikarbonat hos en frisk eldre person [15]. Hos eldre er tilbakeholdelse av natrium ved natrium klorid depresjon svekket sammenlignet med yngre personer, dette er også årsaken til at eldre er sårbar ved tap av væske [12]. Utskillelse av kalium er også svekket og dette predisponerer de eldre for legemiddelindusert hyperkalemi [12]. Det sees en reduksjon i urin konsentrasjonen hos eldre personer [15]. Og nyrenes evne til å øke vannmengden i urinen er svekket, dette forklarer nocturi og predisposisjonen til dehydrering og hypernatremi, og hyponatremi om overdrevent væskeinntak [12].

Endokrin funksjon:

Det produseres flere hormoner i nyrene, blant annet renin og erythropoetin.

Vitamin D aktiveres også i nyrene. Nyrenes produksjon av erythropoetin (EPO) reduseres [12]. Serum konsentrasjonen av EPO er økt hos eldre, men ved anemi er konsentrasjonen betydelig lavere hos eldre enn hos yngre og dette kan antyde en sakte respons på lav hemoglobin [12]. Nyrene renser opptil 50% av insulin fra systemisk blodstrøm, via glomerulær filtrasjon og proksimal tubulus opptak og nedbrytning. Ved nedsatt nyrefunksjon er det derfor reduksjon i utskillelse av insulin, samtidig som det er en svekket glukose tåleranse. Dette fører til at eldre har høyere risiko for glukoseintoleranse enn yngre [12].

Det er også funnet aldersrelaterte endringer i renin-angiotensin systemet, vitamin D-metabolisme og antidiuretisk hormon respons [24].

Det er antatt at nyrenes rolle ved sympatisk regulering blir endret ved økende alder. Stivhet i arterielle kar er sett hos eldre i forhold til yngre, og dette er foreslått å komme fra økt sympatisk aktivering på grunn av redusert nyrefunksjon. Tilsvarende arteriell kar stivhet er sett hos personer med kronisk nyresvikt og etter transplantasjon [12].

Patologi

Ved økende alder er nyrene utsatt for flere sykdommer, se tabell 1. Flere sykdommer er ikke spesifikke for eldre, men kan finnes i høyere prevalens hos eldre enn hos yngre [12]. I Industrialiserte land assosieres høy alder ofte med hypertensjon, vaskulær sykdom og diabetes. Prevalensen av hypertensjon hos personer over 65 år er 65 prosent. Hypertensjon vil påvirke renal funksjon

uavhengig fra aldersrelaterte endringer i nyrene [8]. Det er ikke funnet korrelasjon mellom kreatinin clearance og mean arterial blodtrykk (MAP) <170 mm Hg, MAP over 170 mm Hg har en negativ korrelasjon med kreatinin clearance [24]. Det er derfor ikke ansett at reduksjon i nyrefunksjonen ved alderdom er en refleksjon av økende blodtrykk. Men hypertensjon, diabetes mellitus, nikotin og hyperlipedemi er faktorer som øker progressivt renal aldring [24].

Tabell 1 Sykdommer som ofte rammer den aldrende nyre
<p><i>Systemiske sykdommer</i></p> <p>Hypertensjon Diabetes mellitus Dyslipidemi Atherosclerose Atheroemboli Myelom nefropati Amyloidose Vaskulitt</p>
<p><i>Glomerulæresykdommer</i></p> <p>Membran glomerulopati Mesengial proliferativ glomerulonefritt (Inkludert IgA nefropati) Pauci-immun crescentic glomerulonefritt Anti-glomerulær basalmembran sykdom minimal-change nefrotisk syndrom Fokal segmental glomerulusclerose</p>
<p><i>Akutt renal svikt</i></p> <p>Hypovolemisk og kardiovaskulær sjokk Septisk sjokk Nefrotoksisk skade NSAIDs Antibiotika (penicillin, cephalosporiner, sulfonamider, rifampin, ciprofloxacin) Diuretika (furosemid, Kalium-sparende diuretika) Kontrastmiddel Kjemoterapi ved kreftbehandling Allopurinol Cimetidin Captopril</p>
<p><i>Interstitiell nefritt</i></p>

Tabell 1 Sykdommer som ofte rammer den aldrende nyre
<i>Urinveisinfeksjon</i>
<i>Nyrestein</i>
<i>Obstruktiv uropatologi</i> - <i>Benigne årsaker</i> - Nodulær hyperplasi av prostata - neurogenic blære - nyrestein - obstruktiv pyelonefritt - urethal striktur - <i>Malign</i> - prostata kreft - blære kreft - bekken tumorer - colon tumorer - retroperitoneale tumorer
<i>Renale tumorer</i> Primære Metastatiske
<i>Enkle renale cyster</i>

Tabell 1 er hentet fra artikkel *The aging kidney* [12].

Legemidler

Rundt 40% av legemiddelintoksene skjer i den eldre populasjonen, og redusert nyrefunksjon med både redusert renal blod flow og glomerulær filtrasjonshastighet er en av hovedårsakene til legemiddeltoksisitet hos eldre [24]. Bivirkninger hos eldre er mer komplisert enn hos yngre, og kan bli feiltolket som sykdom. På grunn av de nevnte endringene i nyrene ved økende alder, vil man forvente en svekket eliminering av alle legemidler som skilles ut via nyrene hos eldre. Saktere eliminering vil føre til sterkere og forlenget effekt av legemidler. Resultatet vil være høyere serum konsentrasjoner av legemidler, og vil således være en av årsakene til legemiddelbivirkninger og legemiddelinteraksjoner. Det

er poengtert at bivirkninger er tett relatert til reduksjon i nyrefunksjonen hos eldre [3].

Hovedregelen er at dosen av et legemiddel som utskilles uendret i nyrene må reduseres proposjonalt med reduksjon i kreatinin clearance sett i forhold til normal verdien på 120 ml/min. [4]. Ved legemiddeldosering til personer med aldersrelatert nyresvekkelse må derfor redusere dose av legemidler som skilles ut umetabolisert i nyrene (som Litium) eller som har aktive metabolitter som skilles ut renalt (morfin) [4]. Ordtaket «start low, go slow» er spesielt godt egnet ved legemiddel dosering til eldre. På en annen side konkluderer Fliser et. al [27], i en studie av normal aldring, at farmakokinetikken til fire legemidler (atenolol, piracetam, hydrochlorothiazid og triamterene) som skilles ut renalt, ikke er vesentlig affektert hos friske eldre til et klinisk signifikant nivå. De stilte også spørsmål med det etablerte forståelsen at alderdom er assosiert med svekket nyrefunksjon og kravet om dosereduksjon på legemidler som skilles ut renalt [27]. Selv om Flisers forsøk vekker en interessant opplysning, vil antallet eldre i studien på 11 personer over 68 år være få, og derfor vil det være vanskelig å kunne generalisere kunnskapen til å gjelde de fleste eldre.

Det anbefales oppstart av ett legemiddel om gangen, slik at man unngår forvirringen om hvilke legemiddel som gir bivirkning om det skulle skje. Ved monitorering av serum konsentrasjon av et legemiddel er det nødvendig å huske på at flere sure og nøytrale legemidler som bindes til albumin (acetylsalisylsyre, fenytoin, digitoksin) vil ved lavt serum albumin være nødvendig å foreta korreksjon i forhold til angitt terapeutisk området.

Eldre og legemidler

Eldre personer har ofte flere sykdommer og kroniske lidelser som krever multiple legemidler. De er også som gruppe ekstra utsatt for legemiddelinteraksjoner og uhensiktsmessig medisinerings. Deres sårbarhet for legemiddelinteraksjoner er på grunn av reduserte reserve kapasitet og redusert homeostatisk respons [28]. Pasienter i norske sykehjem bruker i gjennomsnittlig seks faste medisiner [29]. 10-20 prosent av innleggelsene på sykehus blant eldre er legemiddelrelaterte [30]. 80% av hospitaliserte pasienter med alvorlige legemiddelinteraksjoner skyldes doserelaterte interaksjoner [31]. Ved indremedisinsk avdeling ved Aker universitetssykehus, så man at dødsfall direkte eller indirekte var relatert til legemidler hos 18% av pasientene. Og de som hadde fatale bivirkninger var pasientene som var eldre, hadde flere sykdommer og brukte flere medikamenter. De legemidlene som var hovedårsaken til mortalitet var kardiovaskulære legemidler, antitrombotiske og sympatikomimetika [32]. Polyfarmasi øker risikoen for legemiddelrelaterte problemer dramatisk. Det er hevdet at risikoen for pasienter som tar to legemidler har en 13% økt risiko for alvorlig legemiddel interaksjon, dette øker til 38% ved fire legemidler, og 82% når syv eller flere legemidler tas samtidig [33]. De vanligste interaksjonene ved polyfarmasi kommer av bruk av flere legemidler med samme effekt på målorganet, uten å redusere dosene [34]. Heterogeniteten øker med alderen, og er spesielt karakterisert hos eldre. Det er desverre også mangel på forskning av effekten av farmakologisk behandling av eldre, spesielt de over 80 år. Disse pasientene ekskluderes fra studier på grunn av komorbiditet og alder. Retningslinjene baseres på undersøkelser gjort på yngre personer [29]. En norsk studie viste at 18 prosent av pasienter over 70 år, fikk forskrevet et uhensiktsmessig medikament hos allemennlegen [30].

Bivirkninger og legemiddelforgiftning

Det er viktig å huske at symptomer på bivirkninger endrer seg med økende alder. Eldre pasienter kan oppleve å få andre bivirkninger enn yngre personer. De fleste bivirkningene er kjente legemiddeleffekter der virkningen er for sterk [35]. Kognitive endringer, slørete syn, arytmie, vekttap, obstipasjon, fallulykker kan være tegn på legemiddelforgiftning hos eldre. Kvalme, tretthet, svimmelhet er vanlige bivirkninger, men også symptomer som er utbredt hos eldre.

Legemiddelbivirkninger underdiagnostiseres i stor grad, og bivirkningene oppfattes ofte som en forverring av eksisterende sykdom, ny sykdom eller som tegn på normal aldring [35]. Det er derfor viktig å være spesielt oppmerksom og spørre etter ny oppstart av et legemiddel eller endret dosering. Uheldigvis fortolkes symptomer på bivirkning noen ganger feil, og det kan i værste tenkelige utfall resultere i for tidlig død for den eldre. Det finnes eksempler på feiltolkning av symptomer på digitalisforgiftning hos demente eldre, som har resultert i død [36].

Legemidler med smalt terapeutisk indeks

Litium, digoksin og aminoglykosider er legemidler med et smalt terapeutisk indeks. Et legemiddel med smalt terapeutisk indeks, må monitoreres ofte, fordi skillet mellom terapeutisk dose og toksisk dose er lite. Renal utskillelse av digoksin er tett relatert til kreatinin clearance, derfor vil administrering av samme dose digoksin over flere år til samme person, føre til en økning i plasmakonsentrasjonen, og dette er en vanlig årsak til digitalis forgiftning hos eldre personer [5]. Det har også vist seg at halveringsstiden for digoksin er dobbel så lang hos eldre i gruppen 72-91 år sammenlignet med aldersgruppen

34-61 år. En reduksjon i vedlikeholdsdosen er derfor nødvendig for å unngå toksisitet [36]. Digitalis forgiftning kan hos eldre arte seg som vekttap og anoreksi, synkope eller delirium [35]. Gastrointestinale plager hos eldre kan være en symptom på bivirkning fra legemidler, eksempel digitalis eller metformin [35].

Lipidløselige legemidler

På grunn av økt mengde kroppsfett vil distribusjonsvolumet til lipidløselige legemidler økes. Halveringstiden deres vil derfor forlenges. Eksempel er angstdempende legemiddel diazepam og andre benzodiazepiner. Ved ikke å ta hensyn til forlenget halveringstid, vil disse legemidlene akkumuleres i kroppen og være årsak til legemiddelintoks.

NSAIDs, antibiotika, ACE-hemmere og diuretika

En hyppig årsak til akutt nyresvikt hos eldre er legemiddel-indusert nefropati, der Nonsteroidale anti-inflammatoriske medikamenter (NSAIDs), antibiotika, angiotensin-konvertering enzym inhibitor (ACE-hemmere) og diuretika er ofte involvert [24]. NSAID, koksiber og ACE-hemmere kan redusere nyrefunksjonen reversibelt ved å redusere nyreblodstrømmen og filtrasjonstrykk [37]. NSAIDs kan også svekke autoreguleringen av filtrasjonen i glomerulus [7]. De hyppigste forskrevet medisinene i Norge fra allmennleger som er klassifisert som uhensiktsmessig for eldre er NSAIDs i en skadelig kombinasjon med andre medisiner, og langtidsvirkende benzodiazepiner [30]. Bivirkninger av NSAIDs er hyppige hos eldre, disse inkluderer mage-tarm blødninger, nyresvikt, væskeretensjon, og økt blodtrykk. NSAIDs er ofte brukt som smertelindrende ved artrose og ved degenerative skjelettförändringer, andre tiltak som

vektreduksjon, fysisk aktivitet og bruk av paracetamol vil trolig kunne erstatte en stor del av NSAIDs forbruket [35].

For høye diuretikadoser kan medføre dehydrering, hyponatremi, hypotensjon og fall [35]. Kaliumsparende diuretika, kaliumpreparater, ACE-hemmere og angiotensin II-antagonister kan både utløse eller forverre en hyperkalemi. Der kombinasjonen av flere av disse øker risikoen. Betareseptorantagonister og NSAIDs kan også medvirke til økt serumkalium, spesielt i kombinasjoner med de forannevnte legemidlene [37]. Tiazid diuretika og en sjelden gang kaliumsparende diuretika, er en hyppig årsak for diuretika induert hyponatremi, spesielt sett hos eldre damer. Symptomer varierer fra kvalme og oppkast, til forvirring, anfall eller koma. For høy dosering av tiazider kan utløse urinsyregigt og forverre diabetes mellitus [35]. Diuretika anbefales å brukes med forsiktighet hos eldre for å unngå mangel på salt, hypotensjon og svekkelse av renal funksjon [24]. Men tiazider kan også hos eldre ha god antihypertensiv effekt i lave doser [35].

Aminoglykosid induert nefrotoksisitet (akutt tubulær nekrose) er spesielt høy hos eldre fordi disse legemidlene utskilles via glomerulær filtrasjon som er redusert.

Cephalosporiner kan også indusere renal sykdom [24]. Man kan se en reduksjon (fra diuretika) eller en økning (fra ACE-hemmere, NSAIDs, betablokkere) av serum kalium hos eldre.

Antibiotika, antikoagulerende, digoksin, diuretika, hypoglykemiske midler, antineoplastiske midler og NSAIDs er ansvarlig for 60% av alvorlige legemiddel rekasjoner som fører til sykehusinnleggelse, og er ansvarlig for 70% av alvorlige legemiddelrekasjoner som oppstår i sykehus [31]. Felles for disse legemidlene er at de har smalt terapeutisk vindu, og disse legemidlene er ofte brukt av eldre.

Cytotoksiske legemidler

De fleste cytotoksiske legemidler skilles ut via nyrene, utskillelsen vil derfor kunne være svekket hos eldre [24].

Legemidler med antikolinerge og antidopaminerge effekter

Antikolinerge effekter som munntørretthet, obstipasjon, urinretensjon, delirium, ortostatisk blodtrykksfall, svekket kognisjon er eldre spesielt følsom for. Både Acetylkolin og dopamin som er viktige neurotransmittere i hjernen, der Acetylkolin har betydning for hukommelse og læring, mens dopamin har betydning for motorisk kontroll, reduseres ved økende alder [34]. Det er derfor sett at eldre vil få lettere utløst kognitive bivirkninger ved tilførsel av legemidler med antikolinergeffekt (for eksempel tricykliske antidepressiva, høydosenevroleptika og noen typer antihistaminer) og parkinsonistiske bivirkninger ved antidopaminerge legemidler (lavdosenevroleptika og metoklopramid) [34].

Legemidler med antikolinerge effekter skal bli brukt med varsomhet til eldre. Tricykliske antidepressiva er foreksempel sett på som uegnet for eldre, og det anbefales at eldre i stede skal benytte selektive serotonin- og noradrenalinreopptakshemmere (SSRI og SNRI). SSRI og SNRI er foretrukket

selv om blødningsrisikoen øker hos pasienter som bruker Wafarin, uten at det gir utslag på INR [35].

Legemidler som kan indusere nyreskade

Aminoglykosider, ciklosporin A, røntgenkontrastmidler, ACE-hemmere, angiotensin II reseptor - blokkere. NSAIDs og Litium er legemidler som kan være spesielt nyretoksiske [7]. Røntgenkontrastmidler kan gi forverring av nyreskade. Risikoen er imidlertid relatert til dose, men er særlig stor ved diabetes og ved hypovolemi [37]. Ciklosporin A kan gi interstitiell betennelse og fibroseutvikling, og Litium over terapeutisk nivå kan gi polyuri, hyponatremi og hypovolemi [37]. Bruk av disse hos eldre bør i sær grad monitoreres eller unngås så langt det lar seg gjøre fordi eldre allerede har svekket nyrefunksjon.

Doseringsregler ved nedsatt nyrefunksjon

Ved medisinerer av eldre er det ofte nødvendig å dosere ut i fra kroppsvekten enn hos yngre fordi det ofte sees en reduksjon i kroppsmassen samt at ved kronisk sykdom og underernæring kan vekttapet bli betydelig [34]. Startdosen (metningsdose) bør være normal. Dette er spesielt viktig for legemidler der terapeutisk effekt må oppnås raskt, vedlikeholdsdosen må tilpasses totalclearance [37]. Ved tilstander som er ikke av akutt karakter er det viktig å starte med lav dose, som trappes langsomt opp [34].

Ved langtidsbehandling er det den gjennomsnittlige konsentrasjonen som øker når nyrefunksjonen reduseres. For de legemidlene som skilles kun ut renalt må vedlikeholdsdosen reduseres tilsvarende til reduksjonen i nyrefunksjonen. For legemidler med smalt terapeutisk indeks som er potensielt toksiske (eksempel

digoksin aminoglykosider) må dosejustering styres ved hjelp av plasmakonsentrasjonsmålinger der mulig og klinikken [37]. Ofte er det nødvendig å redusere døgndosen. Døgndosen reduseres enten ved å redusere dosen som tas hver gang, eller ved å øke doseintervallet [7]. Alle tilgjengelige midler bør benyttes for å vurdere behandlingseffekten, viktigst er den kliniske vurderingen, der man målrettet også leter etter aktuelle tegn på overdosering [34].

Tabell 2. Utvalgte legemidler som trenger dosejustering ved nedsatt nyrefunksjon

Legemiddel	Kommentar
ACE-hemmere	Fare for hyperkalemi
Aminoglykosider	Nyretoksisk, dosejustering ved hjelp av serumkonsentrasjonen
Barbiturater	Må vise forsiktighet. Dosejustering fra plasmakonsentrasjon.
Benzodiazepiner	Må vise forsiktighet. Reduser dose.
Betareseptorantagonister	Må vises forsiktighet ved nedsatt nyrefunksjon.
Bisfosfonater	Forsiktighet. Unngåes ed alvorlig nedsatt nyrefunksjon
Cefalosporiner	Reduser dose ved alvorlig nedsatt nyrefunksjon. Hovedsaklig renal eliminering.
Digoksin	Reduser dose. Juster ut fra serumkonsentrasjon.
Fenytoin	Må vise forsiktighet. Dosejustering fra plasmakonsentrasjon. Obs! Økt fri fraksjon i plasma gir økt effekt ved nedsatt nyrefunksjon
Litium	Nyretoksisk. Renal eliminering.

Legemiddel	Kommentar
NSAIDs	Lavest mulig dose ved lett nedsatt nyrefunksjon. Ved moderat nyrefunksjon unngå hvis mulig. Kontraindisert om alvorlig nedsatt nyrefunksjon
Opioider	Forsiktighet. Økt eller forlenget virkning. Økt cerebral følsomhet.
Tetracykliner	Nyretoksisk. Kontraindisert ved nedsatt nyrefunksjon.
Tiaziddiuretika	Unngå ved moderat og alvorlig nedsatt nyrefunksjon. Redusert diuretisk effekt.

Utvalget i tabellen er hentet fra Norsk legemiddelhåndbok [38].

Administrering av legemidler til eldre

Hos eldre er det sett at legemidler kan utløse slimhinneskade i spiserør og svelg der årsaken er at eldre ofte har tørre slimhinner og svelgvansker. Det er derfor anbefalt at tabletter svelges med rikelig drikke. Og det er spesielt viktig å huske på hos demente eldre, der tabletter kan bli værende i munnkaviteten i timer og forårsake erosjoner i munnslimhinnen, og sengeliggende pasienter. Lokalbehandling der det er mulig kan ofte være å foretrekke, eksempelvis behandling av glaukom med betareseptorantagonister øyedråper [35].

Konklusjon

Eldre personer har både strukturelle og funksjonelle aldersrelaterte endringer i nyrene. Tap av nyremasse er assosiert med tap av glomeruli. Tilbakeholdelse av natrium er svekket, noe som gjør eldre sårbar for forstyrrelse i væskebalansen. Svekkelse av kalium utskillelse gir sårbarhet for legemiddelindusert hyperkalemi. Og urinens konsentrasjonsevne reduseres.

Nyrefunksjonen bør kalkuleres fra formler basert på kreatinin, der det fortrinnsvis er anbefalt å bruke Cockcroft and Gault formelen da MDRD formelen overestimerer GFR, noe som kan føre til legemiddeltoksisitet. Monitorering av legemiddelbehandlingen er viktig etter behandlingsstart, både med serum konsentrasjon, biokjemiske parametre, men aller viktigst kliniske endringer. Hyppig revurdering av legemiddelbehandlingen og seponering om mulig er anbefalt. Symptomer på bivirkninger kan være annerledes hos eldre enn hos yngre, og kan forveksles med symptomer på sykdom. Oppmerksomheten rundt hvilke legemidler en pasient bruker, oppstart av nye legemidler, og dose endringer kan være med å redde liv. To huskeregler innen geriatrien og farmakologien vil være en beskyttende faktor for eldre ved legemiddelhåndtering «start low, go slow» og «en liten pille, til en liten dame».

Bibliografi

1. Klotz, U., *Pharmacokinetics and drug metabolism in the elderly*. Drug Metabolism Reviews, 2009. **41**: p. 67-76.
2. Engedal, K., *Alderspsykiatri i praksis* 2008, Tønsberg: Nasjonal kompetansesenter for aldring og helse.
3. Turnheim, K., *When drug therapy gets old: pharmacokinetics and pharmacodynamics in the elderly*. Experimental Gerontology, 2003. **38**: p. 843-853.
4. Spigset, O., Slørdal, L., *Grunnleggende farmakokinetikk - eliminasjon*. Tidsskr Nor Lægeforen, 2005. **125**(9): p. 1181-1182.
5. Rang, H.P., Dale, M.M., Ritter, J.M. & Flower, R.J. , *Rang and Dales Pharmacology*. 6 ed 2007, Philadelphia: Churchill Livingstone Elsevier. 829.
6. Spigset, O., *G2 Farmakokinetikk og doseringsprinsipper*, in *Norsk legemiddelhåndbok* 2010, Foreningen for utgivelse av Norsk legemiddelhåndbok: <http://legemiddelhandboka.no/Generelle/88526>.
7. Åsberg, A., *Legemiddeldosering ved nedsatt nyrefunksjon*. Norsk Farmaceutisk tidsskrift, 2010. **4**: p. 22-24.
8. McLean, A., Le Couteur, D.G., *Aging Biology ang Geriatric Clinical Pharmacology*. The American Society for Pharmacology and Experimental Therapeutics, 2004. **56**(2): p. 163-184.
9. Os, I., *Glomerulær filtrasjon*, 2013, Store norske leksikon: Store medisinske leksikon.
10. Hammerlein, A., Derendorf, H., Lowenthal, D.T., *Pharmacokinetic and Pharmacodynamic Changes in the Elderly*. Clin Pharmacokinet, 1998. **35**: p. 49-64.

11. Bressler, R., Bahl, J.J., *Principles of drug therapy for the elderly patient*. Mayo Clinic Proceedings, 2003. **78**: p. 1564-1577.
12. Zhou, X.J., Rakheja, D., Xueqing, Y., Saxena, R., Vaziri, N.D., Silva, F.G., *The aging kidney*. Kidney International, 2008. **74**: p. 710-720.
13. Sand, O., Sjaastad, Ø.V., Haug, E., *Menneskets fysiologi*. Vol. 4. 2001, Oslo: Gyldendal Norske Forlag. 600.
14. Guyton, A., Hall, J., *Textbook of Medical Physiology* 11 ed2006, Pennsylvania: Elsevier Saunders. 1116.
15. Lindeman, R.D., *Assessment of renal function in the old - special considerations*. Clinics in laboratory medicine, 1993. **13**: p. 269-277.
16. Hartmann, A., et. al., *Stadieinndeling og måling av nyrefunksjon ved kronisk nyresykdom*. Tidsskr Nor Lægeforen, 2006. **126**: p. 198-200.
17. Os, I., *kreatinin-clearance*, in *Store norske leksikon*2013, Store norske leksikon: Store medisinske leksikon.
18. Cockcroft, D.W., Gault, M.H., *Prediction of Creatinine Clearance from Serum Creatinine*. Nephron, 1976. **16**: p. 31-41.
19. Levey, A.S., Bosch, J.P., Lewis, J.B., Greene, T., Rogers, N., Roth, D., *A more accurate method to estimate glomerular filtration rate from serum creatinine: a new prediction equation. Modification of Diet in Renal Disease Study Group*. Annals of Internal Medicine, 1999. **16**: p. 461-470.
20. Fliser, D., Ritz, E., *Serum Cystatin C concentration as a marker of renal dysfunction in the elderly*. American journal of Kidney Diseases, 2001. **37**: p. 79-83.
21. Thue, G., Løge, I., *Cystatin C*, in *Norsk Elektronisk legehåndbok*2013, Norsk Elektronisk Legehåndbok: Norsk Elektronisk Legehåndbok.

22. Miletic, D., Fuckar, Z., Sustic, A., Mozetic, V., Stimac, D., Zauhar, G.,
Sonographic Measurement of Absolute and Relative Renal Length in Adults. J Clin Ultrasound, 1998. **26**(4): p. 185-189.
23. Martin, J.E., Sheaff, M.T., *Renal ageing*. Journal of Pathology, 2007. **211**:
p. 198-205.
24. Muller, W., Platt, D., *Age-dependent changes of the kidneys: Pharmacological implications*. Gerontology, 1999. **45**: p. 243-253.
25. Fuiano, G., Sund, S., Mazza, G., Rosa, M., Caglioti, A., Gallo, G., Natale, G., Andreucci, M., Memoli, B., De Nicola, L., Conte, G., *Renal hemodynamic respons to maximal vasodilating stimulus in healthy older subjects*. Kidney International 2001. **59**: p. 1052-1058.
26. Neugarten, J., Gallo, G., Silbiger, S., Kasiske, B., *Glomerulosclerosis in aging humans is not influenced by gender*. American Journal of Kidney Diseases, 1999. **34**(5): p. 884-888.
27. Fliser, D., Bischoff, I., Hanses, A., Block, S., Joest, M., Ritz, E., Mutschler, E., *Renal handling of drugs in the healthy elderly: Creatinine clearance underestimates renal function and pharmacokinetics remain virtually unchanged*. Eur J Clin Pharmacol, 1999. **55**: p. 205-211.
28. Straand, J., Rokstad, K.S., *Elderly patients in general practice: diagnoses, drug and inappropriate prescriptions. A report from the Møre & Romsdal Prescription Study*. Family Practice, 1999. **16**: p. 380-388.
29. Kristjansson, S.R., Wyller, T.B., *Avslutning av forebyggende legemiddelbruk hos eldre*. Tidsskr Nor Lægeforen, 2010. **130**: p. 1726-8.
30. Brekke, M.e.a., *Pharmacologically inappropriate prescriptions for elderly patients in general practice: How common? Baseline data from The*

- Prescription Peer Academic Detailing (Rx-PAD) study*. Scandinavian Journal of Primary Health Care, 2008. **26**(80-85).
31. Routledge, P.A., O'Mahony, M.S., Woodhouse, K.W., *Adverse drug reaction in elderly patients*. British Journal of Clinical Pharmacology, 2004. **57**: p. 121-126.
 32. Ebbesen, J.e.a., *Drug-Related Deaths in a Department of Internal Medicine*. ARCH INTERN MED, 2001. **161**: p. 2317-2323.
 33. Gallagher, P., Barry, P., O'Mahony, D., *Inappropriate prescribing in the elderly*. Journal of Clinical Pharmacy and Therapeutics, 2007. **32**: p. 113-121.
 34. Wyller, T.B., Laake, K., *Dosering av legemidler til gamle*. Tidsskr Nor Lægeforen, 2001. **121**: p. 2298-9.
 35. legemiddelhåndbok, N., *Bivirkninger hos eldre*, in *Norsk legemiddelhåndbok2012*, Foreningen for utgivelse av Norsk legemiddelhåndbok: <http://legemiddelhandboka.no/Generelle/153222>.
 36. Bystad, C., Sager, G., *Rasjonell og sikker farmakoterapi for eldre*. Tidsskr Nor Lægeforen, 2013. **133**: p. 268.
 37. legemiddelhåndbok, N., *Nedsatt nyrefunksjon*, 2012, Foreningen for utgivelse av Norsk legemiddelhåndbok: <http://legemiddelhandboka.no/Generelle/88650>.
 38. legemiddelhåndbok, N., *Tabell 1 Dosering ved nedsatt nyrefunksjon*, in *Nors legemiddelhåndbok2012*, Foreningen for utgivelse av Norsk legemiddelhåndbok: <http://legemiddelhandboka.no/Generelle/88701>.