

Aparte clinical rules voor ouderen zijn niet nodig

Ouder maar niet anders



beeld: Shutterstock

M. ten Katen, BSc, student farmacie, onderzoekstagiaire,

drs. C.M.J. van der Linden, klinisch geriater, klinisch farmacoloog

A.M.J.W. Scheepers-Hoeks, MSc, apotheker-onderzoeker,

prof. dr. H.H.M. Korsten, anesthesioloog-intensivist en hoogleraar aan de Technische Universiteit van Eindhoven, faculteit Elektrotechniek, Signal Processing Group

R.J.E. Grouls, ziekenhuis-apotheker, klinisch farmacoloog

Allen werkzaam bij het Catharina-ziekenhuis Eindhoven

Correspondentieadres: rene.grouls@catharina-ziekenhuis.nl; c.c.: redactie@medischcontact.nl

Geen belangenverstrengeling gemeld.

Ouder worden gaat gepaard met allerlei fysiologische veranderingen, bijvoorbeeld in de nierfunctie. Toch zijn ouderen geen wezenlijk afwijkende patiëntengroep en het is dus niet nodig om voor hen aparte richtlijnen te ontwikkelen.

In het Catharina-ziekenhuis in Eindhoven ontwikkelt men medicatiebewakingssystemen die anders dan de huidige medicatiebewaking niet geneesmiddel- maar patiëntgeoriënteerd zijn. Hierover is eerder dit jaar een artikel in Medisch Contact verschenen. Het artikel gaat over het softwaresysteem Gaston dat *clinical rules* kan koppelen aan gegevens van

individuele patiënten. In aansluiting daarop gaan we nu in op de vraag of er aparte *clinical rules* moeten worden ontwikkeld voor patiënten van 65 jaar en ouder.

Het aantal en het percentage ouderen in Nederland neemt toe. De bevolking bestond op 1 januari 2007 voor 14 procent uit ouderen (2,4 miljoen mensen) en verwacht wordt dat dit in 2050 24 procent zal zijn. De effecten van geneesmiddelen kunnen bij ouderen anders zijn dan bij de rest van de bevolking. Een verhoogd risico op onder- of overdosering ontstaat bijvoorbeeld door de hogere prevalentie van (chronische) ziekten bij ouderen en de vaak daaraan verbonden polyfarmacie (zie tabel 1). Daarnaast kan het proces van veroudering leiden tot farmacokinetische en -dynamische veranderingen. Maar zijn deze veranderingen klinisch relevant? En is leeftijd de enige oorzaak van die veranderingen?

1. Risicofactoren voor onder- of overdosering bij ouderen

- multimorbiditeit en polyfarmacie
- immobiliteit
- slechte voeding- en vloeistofinname
- cognitieve achteruitgang
- onvermogen tot zelfzorg
- slechte therapietrouw

Om deze vragen te beantwoorden, hebben we via PubMed gezocht naar reviewartikelen vanaf 2002 van studies. Dit leverde zeventien bruikbare artikelen op. We geven hier een overzicht van de invloed van veroudering op de farmacokinetiek en farmacodynamiek van geneesmiddelen. De nadruk ligt op de klinisch relevante verschillen bij ouderen als groep ten opzichte van de rest van de bevolking.

Farmacokinetiek

Absorptie

Bij ouderen treden veranderingen in het gastrointestinale systeem op (zie tabel 2). Deze kunnen van invloed zijn op de absorptie van een geneesmiddel, maar er zijn weinig aanwijzingen dat dit leidt tot klinisch relevante verschillen. Vooral de recente overzichtsartikelen geven bewijs voor een onveranderde biologische beschikbaarheid. Dit geldt ook voor transdermale, subcutane en intramusculaire toedieningen.

Distributie

Veranderingen in de lichaamssamenstelling (zie tabel 2) kunnen de distributie van een geneesmiddel in het lichaam beïnvloeden. Door veroudering stijgt de hoeveelheid lichaamsvet bij vrouwen van gemiddeld 33 procent naar 45 procent en bij mannen van gemiddeld 18 naar 36 procent. Voor een lipofiel geneesmiddel kan dit leiden tot een lagere plasmaconcentratie en een langere werkingsduur. Zo kan de werkingsduur van bijvoorbeeld benzodiazepinen sterk toenemen. De hoeveelheid lichaamsvocht vermindert tot het tachtigste levensjaar met 10

tot 14 procent, wat kan leiden tot een hogere plasmaconcentratie van hydrofiele geneesmiddelen. Door de balans met een verminderde klaring heeft dit weinig effect op de halfwaardetijd van het geneesmiddel. Uiteindelijk is het significante effect van de veranderingen in lichaamssamenstelling minimaal en zijn de nodige dosisaanpassingen vaak niet klinisch relevant.

Naast de lichaamssamenstelling is ook de mate van plasma-eiwitbinding van invloed op de distributie van een geneesmiddel. De plasmaconcentratie albumine daalt door veroudering met 10 tot 20 procent, terwijl de concentratie α_1 -glycoproteïne stijgt of gelijk blijft. Het effect op de vrije concentratie van een geneesmiddel is echter minimaal door compensatie van de verminderde klaring en het constante evenwicht tussen gebonden en ongebonden fractie.

Metabolisme

Bij ouderen verandert de activiteit van cytochroom-P450-enzymen (CYP-enzymen) (zie tabel 2), de leverenzymen die een belangrijke rol spelen bij het metabolisme van veel geneesmiddelen. Het effect van veroudering op de CYP-enzymen blijkt kleiner dan het effect van comedatie en interindividuele variatie. Bovendien blijft de hoeveelheid van het belangrijke enzym CYP3A4, dat verantwoordelijk is voor metabolisering van de helft van de geneesmiddelen, onveranderd.

Excretie

Bij ouderen neemt door een aantal veranderingen de nierfunctie af (zie tabel 2). Dit leidt tot een verminderde excretie van geneesmiddelen die onveranderd en grotendeels renaal worden geklaard. Voorbeelden hiervan zijn antibiotica,

**Dosisaanpassingen
zijn vaak
niet klinisch relevant**

2. Farmacokinetische veranderingen bij ouderen

absorptie	distributie	metabolisme	excretie
maagzuursecretie ↓	lichaamsvet ↑	activiteit CYP-enzymen ↓	niergewicht ↓
zuurgraad ↓	lichaamsvocht ↓	zuurstofvoorziening lever ↓	aantal functionerende glomeruli ↓
maagdarmpmotiliteit ↓	plasmaconcentratie albumine ↓	leverdoorbloeding ↓	glomerulaire filtratiesnelheid ↓
maaglediging ↓	plasmaconcentratie α_1 -glycoproteïne ↑	levergrootte ↓	renale doorbloeding ↓
absorptieoppervlak ↓	vetvrij weefsel ↓		tubulaire reabsorptie ↓
doorbloeding ↓	lichaamsgewicht en -omvang ↓		tubulaire secretie ↓
dikte mucosa ↓	spiervolume en -massa ↓		
	intravasculair volume ↓		

diuretica en ACE-remmers. De klaring kan van het 25ste tot het 85ste levensjaar zelfs met 50 procent afnemen. Hierdoor wordt de halfwaardetijd van een geneesmiddel langer en neemt de plasmaconcentratie toe. Met name voor geneesmiddelen met een nauwe therapeutische breedte, zoals lithium, digoxine en aminoglycosiden, kan een dosisverlaging noodzakelijk zijn. De excretie van deze geneesmiddelen neemt nog sterker af in combinatie met geneesmiddelen of aandoeningen die de nierfunctie beïnvloeden. Het gebruik van bijvoorbeeld NSAID's en diuretica kan leiden tot een grotere afname van de nierfunctie. Om toxische spiegels van geneesmiddelen zoals lithium te voorkomen moet de voorschrijver alert zijn op dergelijke combinaties.

Door de verminderde nierfunctie neemt ook de excretie van creatinine af. De plasmaconcentratie creatinine blijft onveranderd door een verminderd spiergewicht bij ouderen. Dit maakt

de creatinineconcentratie sec niet bruikbaar voor een correcte afspiegeling van de nierfunctie. De creatinineklaring kan worden geschat met behulp van de Cockcroft-Gault-formule; dit geeft een indruk van de nierfunctie. Hiermee is een eventuele dosisaanpassing te berekenen. De recentere *Modification of Diet in Renal Disease*-formule (MDRD-formule) om de nierfunctie te bepalen, is nog niet gevalideerd voor hoge leeftijden.

Farmacodynamiek

De farmacodynamiek beschrijft de werking van geneesmiddelen op het lichaam. Lichamelijke veranderingen tijdens het proces van veroudering kunnen dit effect beïnvloeden (zie tabel 3). De β -adrenerge receptorfunctie neemt bij ouderen af, waardoor de werking van β -blokkers vermindert. Daarnaast is het myocard minder gevoelig voor catecholamines, zoals adrenaline. Door veranderingen in het centrale zenuwstelsel is de concentratie van acetylcholine en dopamine verlaagd. Dit veroorzaakt niet alleen vergeetachtigheid en bewegingsstoornissen, maar ook een toename van anticholinerge of extrapiramidele effecten en bijwerkingen van bijvoorbeeld tricyclische antidepressiva en antipsychotica.

Tevens neemt de gevoeligheid voor bepaalde geneesmiddelen toe. De effecten van bijvoorbeeld benzodiazepinen op het centrale zenuwstelsel zijn verhoogd. De verhoogde gevoeligheid voor geneesmiddelen kan worden veroorzaakt door de afname van homeostatische mechanismen. Een voorbeeld hiervan is de toegenomen gevoeligheid voor verapamil door een verminderde baroreceptorreflex.

Frail elderly

De vraag is of bij een specifieke groep ouderen, de *frail elderly*, wellicht meer klinische relevante verschillen door veroudering waarneembaar zijn dan bij de relatief jonge en gezonde ouderen.

De term 'frail' duidt op fysieke zwakte (fragiliteit). Fragiliteit kan op alle leeftijden voorkomen, maar bij ouderen is de prevalentie hoger. Deze conditie gaat gepaard met een hoge gevoeligheid voor ziekten, verminderde fysieke functie en een hoog risico op hospitalisatie en sterfte. Tabel 4 toont de factoren die een correlatie vertonen met fragiliteit. *Frail elderly* vormen een aparte groep ouderen bij wie de farmacokinetiek en -dynamiek sterker kunnen zijn veranderd. De afname in gewicht en vetvrije massa is groter en het vetgehalte lager, wat leidt tot een verhoogd risico op overdosering en

3. Farmacodynamische veranderingen bij ouderen

aantal β -adrenerge receptoren ↓
concentratie acetylcholine en dopamine ↓
aantal cholinerge en dopaminerge receptoren ↓
homeostatische mechanismen ↓
glucosetolerantie ↓
hersengewicht ↓
cerebrale doorbloeding ↓

4. Fragiliteit

leeftijd
bijwerkingen
verminderde mobiliteit
beperkende chronische ziekten
verwarring
ondervoeding
eenzaamheid
vallen
afhankelijkheid in dagelijkse activiteiten
incontinentie
cognitieve dysfunctie
zicht- en gehoorproblemen
vermoeidheid

Factoren die een correlatie met fragiliteit vertonen.

SAMENVATTING

- De belangrijkste farmacokinetische en -dynamische veranderingen door veroudering zijn klinisch relevante verschillen in de nierfunctie waardoor de uitscheiding van een aantal geneesmiddelen afneemt.
- Ouderen zijn gevoeliger voor bijvoorbeeld benzodiazepinen en voor anticholinerge en extrapiramidale effecten van tricyclische antidepressiva en antipsychotica.
- Bij de groep *frail elderly* zijn meer klinische relevante verschillen aangevoeld, maar deze groep is nog weinig onderzocht.
- Ouderen kunnen niet als homogene groep worden gezien vanwege de grote individuele verschillen; het ontwikkelen van aparte clinical rules voor deze groep is dus niet zinvol.

Ouderen kunnen niet worden opgevat als een homogene groep



De literatuurlijst en het MC-artikel 'De sluitsteen van de zorg' van dezelfde auteur kunt u vinden onder de digitale versie van dit artikel op www.medischcontact.nl.

bijwerkingen. Andere lichamelijke veranderingen zijn verlies van spiermassa en van functies van het neuro-endocriene systeem en het immuunsysteem. Verder kan de sterk verminderde voedingstoestand van invloed zijn op het levermetabolisme. Hierdoor kan de afbraak van bijvoorbeeld non-steroidal anti-inflammatoire drugs (NSAID's), benzodiazepinen en bètablokkers afnemen.

De glomerulaire filtratiesnelheid blijft op hogere leeftijd verminderen en ook neemt bij fragiele ouderen het niergewicht verder af. Dit is van invloed op de geneesmiddelen die grotendeels renaal worden geklaard. Verder kan fragiliteit de homeostatische mechanismen beïnvloeden.

Er zijn verschillende markers voor fragiliteit, zoals lage spiegels van cholesterol, albumine en ijzer; daarnaast kan tumornecrosefactor- α (TNF- α) de mortaliteit voorspellen.

Geringe verschillen

De meeste studies bij ouderen zijn cross-sectioneel opgezet, waardoor het moeilijk is om te bepalen of de resultaten voortkomen uit verschillen tussen onderzoeksgroepen of uit een verschil in leeftijd. De studies zijn vooral uitgevoerd bij relatief jonge en gezonde ouderen, zodat er weinig bekend is over de 'oude' en 'fragiele' ouderen, degenen bij wie de meeste invloed op de farmacokinetiek is te verwachten. Verder zijn de relevante eindpunten voor ouderen, zoals onafhankelijkheid, vallen en cognitieve en fysieke functie, moeilijk te bepalen.

Veel onderzoeken naar leeftijdsgerelateerde veranderingen zijn niet eenduidig en de meeste tonen slechts zeer geringe verschillen aan. Het effect van leeftijd *per se* is minder groot dan de individuele variatie van bijvoorbeeld geslacht, etniciteit en genotype. Bovendien bestaat er twijfel of de veranderingen in afwezigheid van ziekten wel zo groot zijn als verwacht. Is de verminderde renale klaring bijvoorbeeld wel toe te schrijven aan de leeftijd of hangt het samen met de prevalentie van nierziekten en met de invloed van medicijnen op de nierfunctie? Recente studies suggereren dat de glomerulaire filtratiesnelheid niet wezenlijk verandert als er geen nieraandoeningen zijn. Daarbij komt nog dat de meeste aandoeningen vaker voorkomen bij ouderen, wat leidt tot een verhoogd risico op veranderingen in farmacokinetiek of -dynamiek.

Niet generaliseren

Bij ouderen zijn een aantal veranderingen te zien in farmacokinetiek en -dynamiek. Vooral voor de nierfunctie en voor de werking van een aantal receptoren zijn klinisch relevante veranderingen beschreven. Dit kan invloed hebben op de werking van geneesmiddelen als digoxine, lithium en bètablokkers. Maar het effect van veroudering blijft moeilijk te bepalen en de invloed van individuele verschillen is groot. Meer onderzoek is nodig om de veranderingen duidelijk in beeld te brengen, en vooral de oude en fragiele ouderen verdienen hierbij aandacht. Op dit moment kunnen ouderen niet worden opgevat als een homogene groep en is generaliseren bij het beoordelen van het geneesmiddelgebruik niet mogelijk. Het is daarom niet zinvol om aparte *clinical rules* voor ouderen te ontwikkelen. 



Referenties

1. Korsten HHM, Grouls RJE, Minderman N. De sluitsteen van de zorg. *Medisch Contact* 2008; 10: 414-7.
2. RIVM. Nationaal Kompas Volksgezondheid - Bevolking - Vergrijzing. 25-2-2008. Ref Type: Generic.
3. ElDesoky ES. Pharmacokinetic-pharmacodynamic crisis in the elderly. *Am J Ther* 2007; 5: 488-98.
4. Bowie MW, Slattum PW. Pharmacodynamics in older adults: a review. *Am J Geriatr Pharmacother* 2007; 3: 263-303.
5. Schwartz JB. The current state of knowledge on age, sex, and their interactions on clinical pharmacology. *Clin Pharmacol Ther* 2007; 1: 87-96.
6. Noble RE. Drug therapy in the elderly. *Metabolism* 2003; 52 (10 Suppl 2): 27-30.
7. Hunter KF, Cyr D. Pharmacotherapeutics in older adults. *J Wound Ostomy Continence Nurs* 2006; 6: 630-6.
8. Turnheim K. Drug therapy in the elderly. *Exp Gerontol* 2004; 39 (11-12): 1731-8.
9. McLean AJ, Le Couteur DG. Aging biology and geriatric clinical pharmacology. *Pharmacol Rev* 2004; 2: 163-84.
10. Bsoul SA, Terezhalmay G. Drugs and the elderly patient. *Gen Dent* 2007; 3: 238-43.
11. Bressler R, Bahl JJ. Principles of drug therapy for the elderly patient. *Mayo Clin Proc* 2003; 12: 1564-77.
12. Crome P. What's different about older people. *Toxicology* 2003; 1: 49-54.
13. Turnheim K. When drug therapy gets old: pharmacokinetics and pharmacodynamics in the elderly. *Exp Gerontol* 2003; 8: 843-53.
14. Hilmer SN, McLachlan AJ, Le Couteur DG. Clinical pharmacology in the geriatric patient. *Fundam Clin Pharmacol* 2007; 3: 217-30.
15. Merle L, Laroche ML, Dantoine T, Charnes JP. Predicting and preventing adverse drug reactions in the very old. *Drugs Aging* 2005; 5: 375-92.
16. Cusack BJ. Pharmacokinetics in older persons. *Am J Geriatr Pharmacother* 2004; 4: 274-302.
17. Mangoni AA, Jackson SH. Age-related changes in pharmacokinetics and pharmacodynamics: basic principles and practical applications. *Br J Clin Pharmacol* 2004; 1: 6-14.
18. Shah RR. Drug development and use in the elderly: search for the right dose and dosing regimen (Parts I and II). *Br J Clin Pharmacol* 2004; 5: 452-69.
19. Burton DG, Allen MC, Bird JL, Faragher RG. Bridging the gap: ageing, pharmacokinetics and pharmacodynamics. *J Pharm Pharmacol* 2005; 6: 671-9.