



# Farmacotherapie bij ouderen.

Rob van Marum

Jeroen BOSCH  ZIEKENHUIS

VU 

VUmc 

**EMGO+**  
Institute for Health and Care Research

# Disclosure R v Marum

<b>(potentiële) Belangenverstrengeling</b>	<b>- Lid college ter beoordeling geneesmiddelen</b>
<b>Voor bijeenkomst mogelijk relevante relaties met bedrijven</b>	<b>- Lid Wetenschappelijke Raad Benu Apotheken</b>
<ul style="list-style-type: none"><li>• <b>Sponsoring of onderzoeksgeld</b></li><li>• <b>Honorarium of andere (financiële) vergoeding</b></li><li>• <b>Aandeelhouder</b></li><li>• <b>Andere relatie, namelijk...</b></li></ul>	<ul style="list-style-type: none"><li>• <b>ZonMw, KNMP</b></li><li>• <b>VWS</b></li><li>• <b>-</b></li><li>• <b>-</b></li></ul>

# De patiënt: 88 jaar

- Diabetes Mellitus type II, hypertensie, COPD, osteoporose, jicht, cataract-OK bdz, 2001 polsfractuur links, 2004 BPPD, 2006 pijnklachten bij polyneuropathie, decompensatio cordis, angina pectoris, CABG, fem-pop bypass links, visusdaling rechts tgv nastaar en beginnende diabetische retinopathie links, olecranonfractuur links wv osteosynthese, opname interne ivm sufheid bij opiaten, acuut op chronische nierinsufficiëntie.
- medicatie: Simvastatine 1dd 20mg, Alfacalcidol 0.25mcg 1dd1, Allopurinol 100mg 1dd1, Bumetanide om de dag 5mg en 2.5mg, Metoprolol ret 50mg 1dd1, Mono Cedocard 100mg 1dd1, Pantozol 40mg 1dd1, Acenocoumarol vv, Fentanyl pleister 25mcg/uur, Levemir 52EH om 22u, Novorapid 28-0-18EH, Seretide 2dd1, Ventolin zo nodig, Mentholgel vv, paracetamol 500mg 3dd2, Aranesp 30mcg/0.3ml 1x per 2 weken. Augmentin 500/125mg 2dd1.

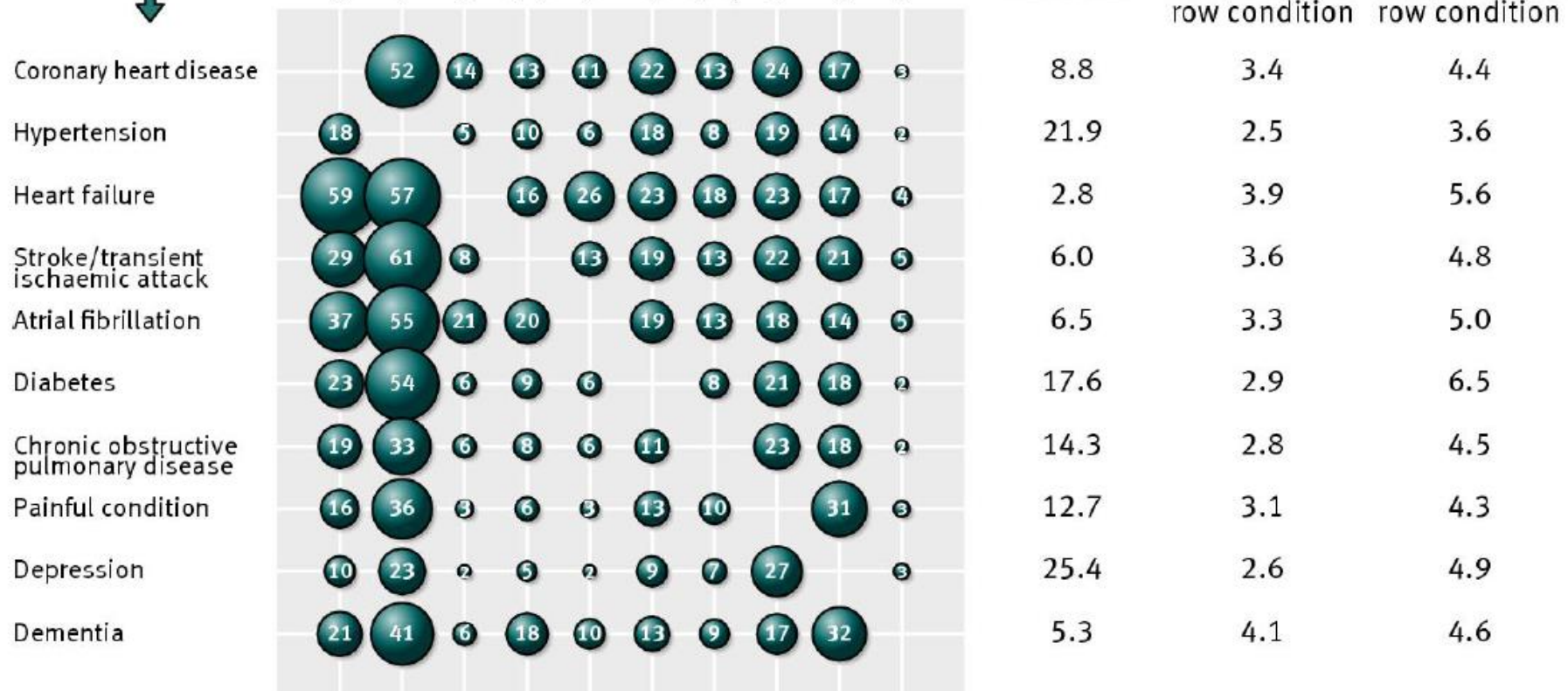
# Mogelijke problemen bij ouderen

- Multimorbiditeit
- Veranderde farmacokinetiek
- Veranderde farmacodynamiek
- Groot risico op interacties
- Therapietrouw wisselend
- Balans werkzaamheid – schade onduidelijk

Percentage of patients with the row condition who also have the column condition

↓

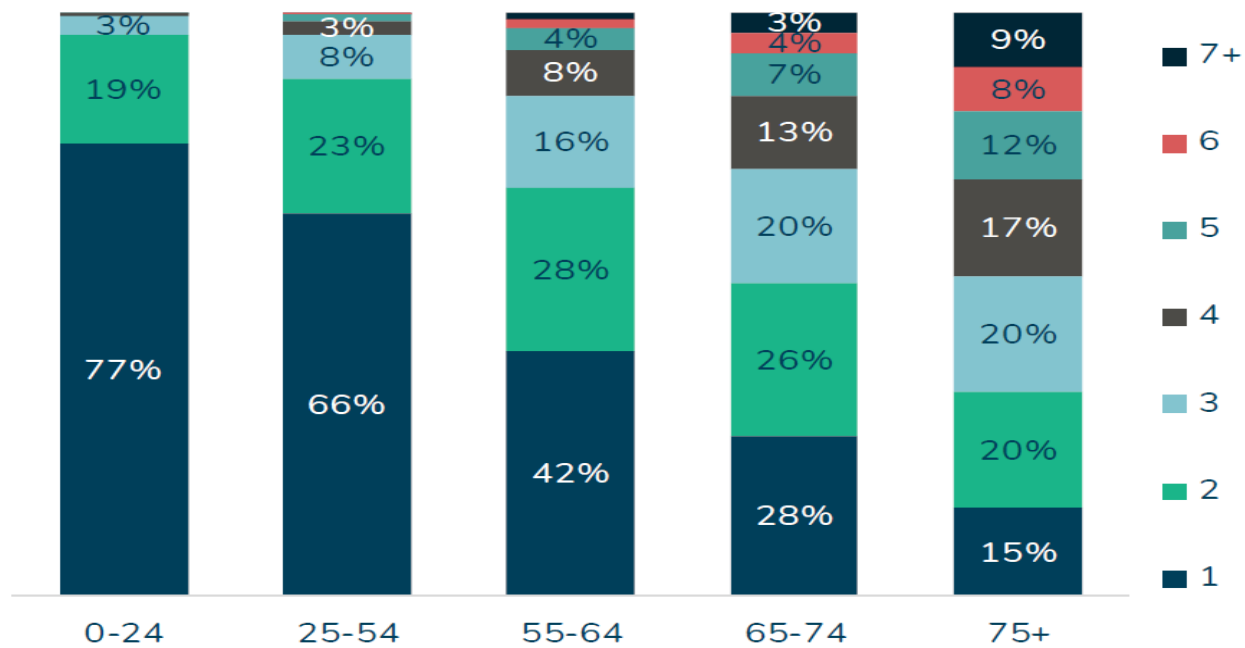
→  
 Coronary heart disease  
 Hypertension  
 Heart failure  
 Stroke/transient ischaemic attack  
 Atrial fibrillation  
 Diabetes  
 Chronic obstructive pulmonary disease  
 Painful condition  
 Depression  
 Dementia



\* Percentage who do not have one of 39 other conditions in the full count

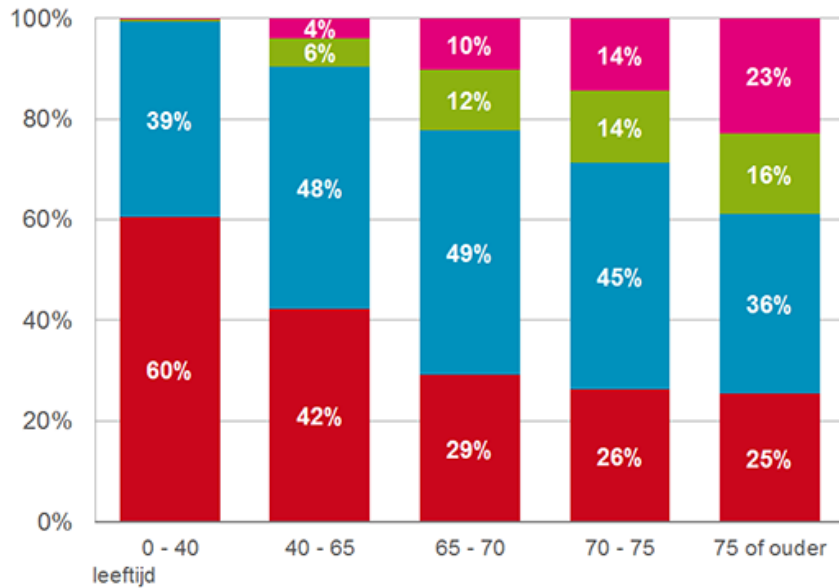
Comorbidity of 10 common conditions among UK primary care patients<sup>2</sup>

BMJ 2012;345:e6341 doi: 10.1136/bmj.e6341 (Published 4 October 2012)



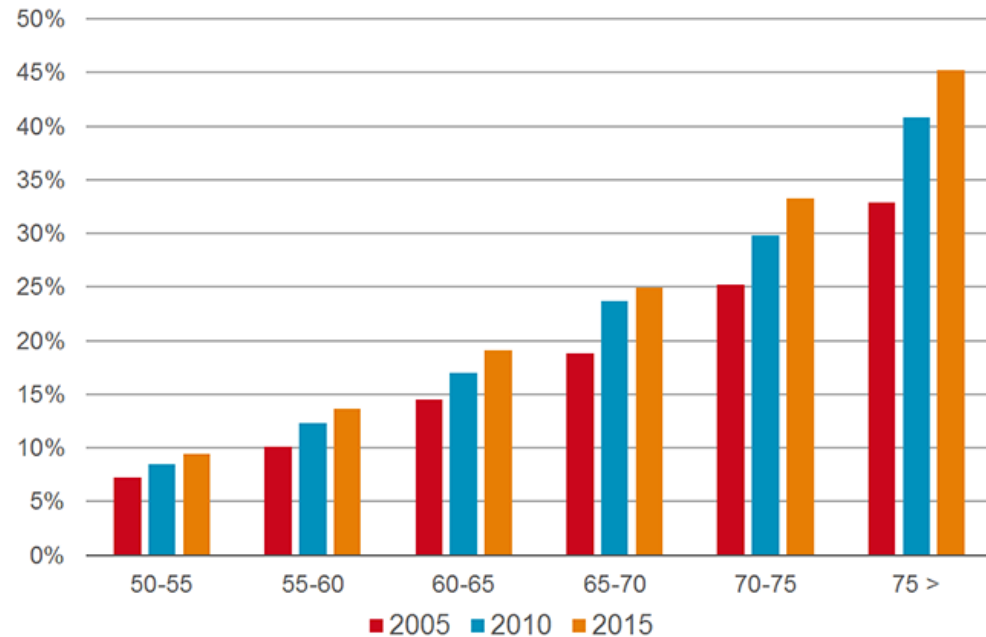
**Figuur 1.** Aantal chronische ziekten per leeftijdscategorie (% van mensen met tenminste 1 chronische ziekte); Nivel – Zorgregistraties eerstelijns, 2016.

# Polyfarmacie en leeftijd



aantal geneesmiddelen

- 7 of meer
- 5 tot 6
- 1 tot 4
- 0

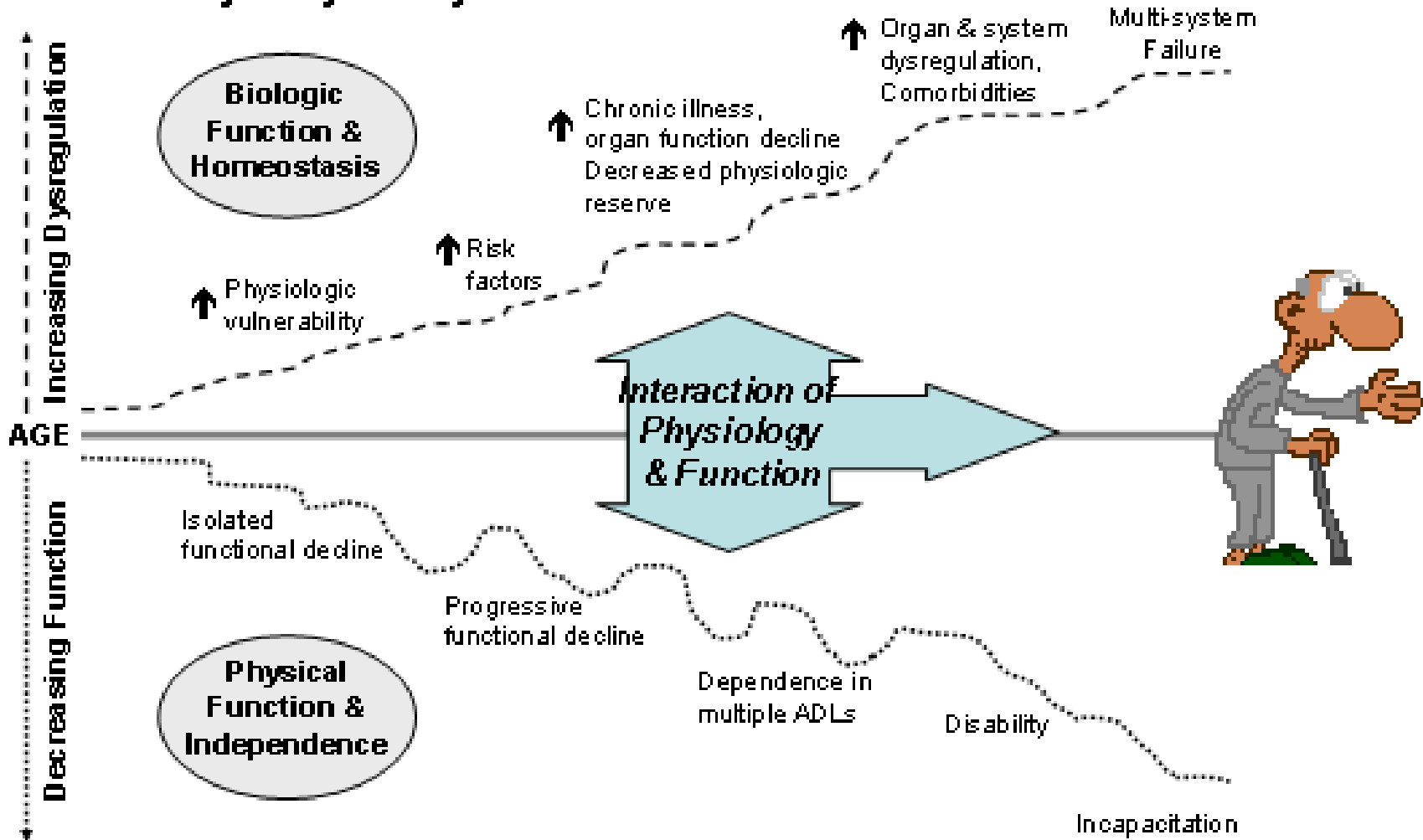


# “Frailty”

- **Frailty** is een instabiele gezondheidstoestand bij (vooral) ouderen met afgenomen reserves bij wie sprake is van gezondheidsproblematiek van multiële aard, welke gevolgen heeft voor het zelfstandig kunnen functioneren, met name op het gebied van zelfzorg.



# The Frailty Trajectory

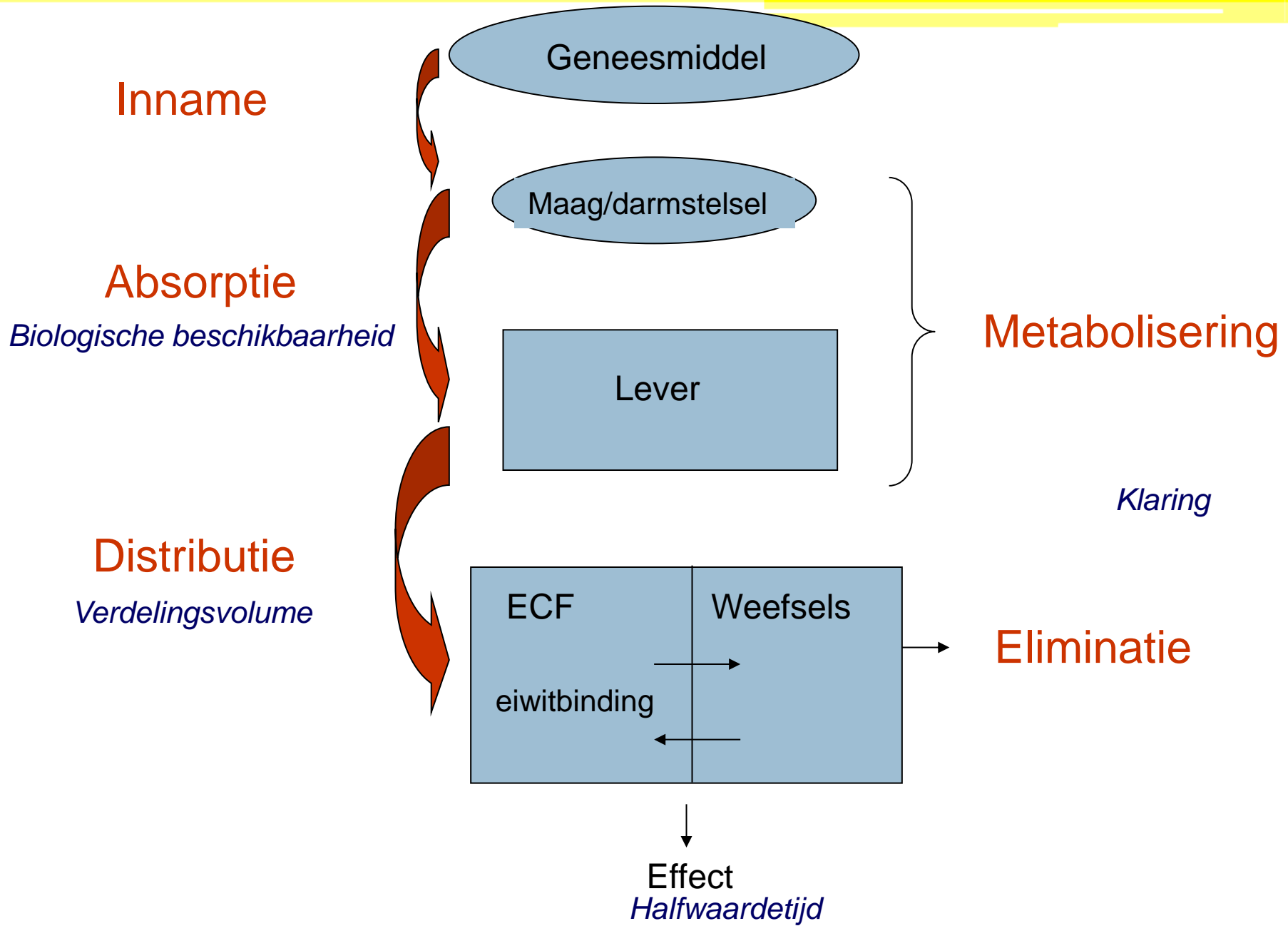


**CONTEXT: Physical & Social Environment, Economics, Services, Culture, Preferences**

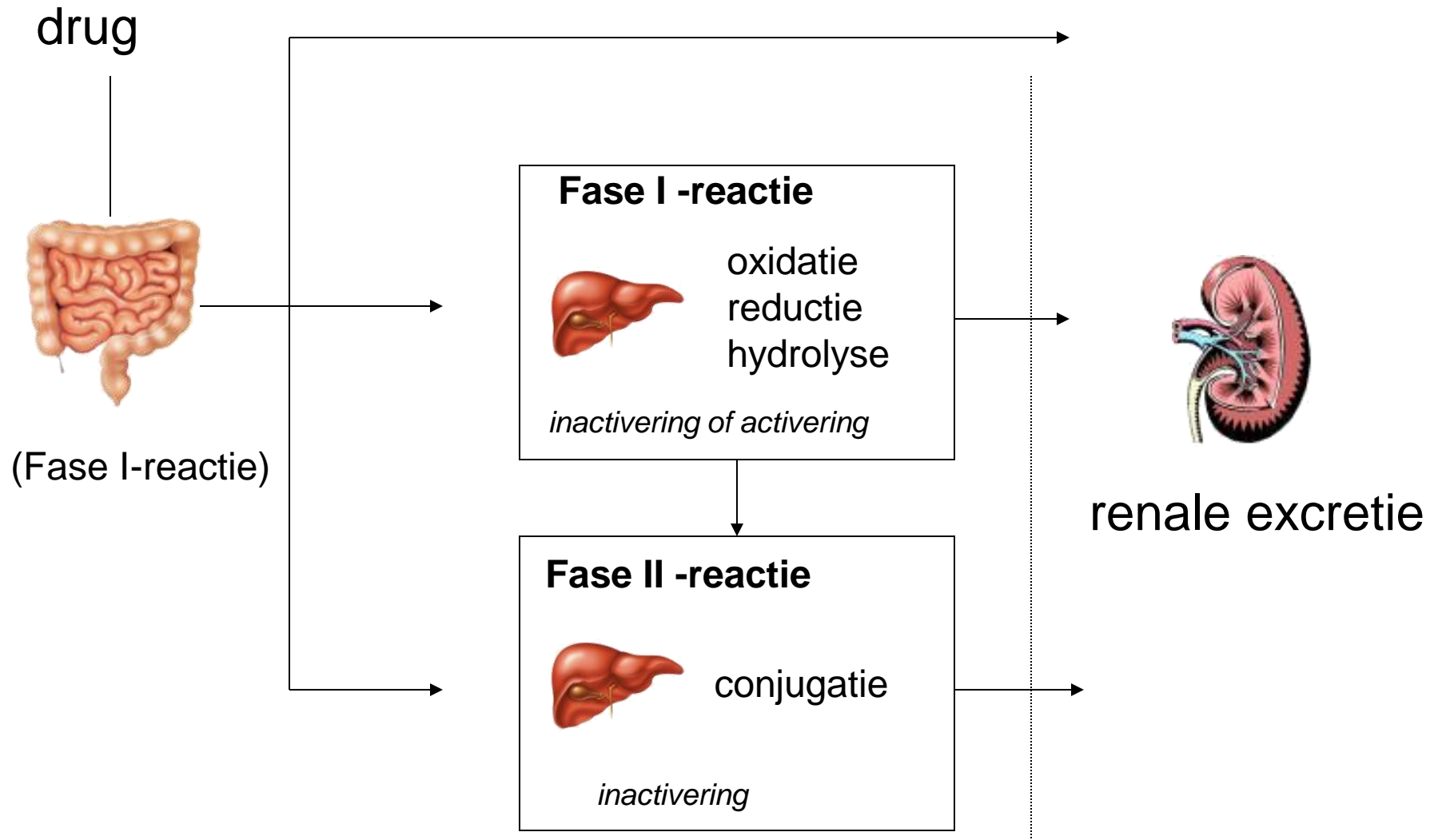
# De oudere patient bestaat niet



# KINETIEK

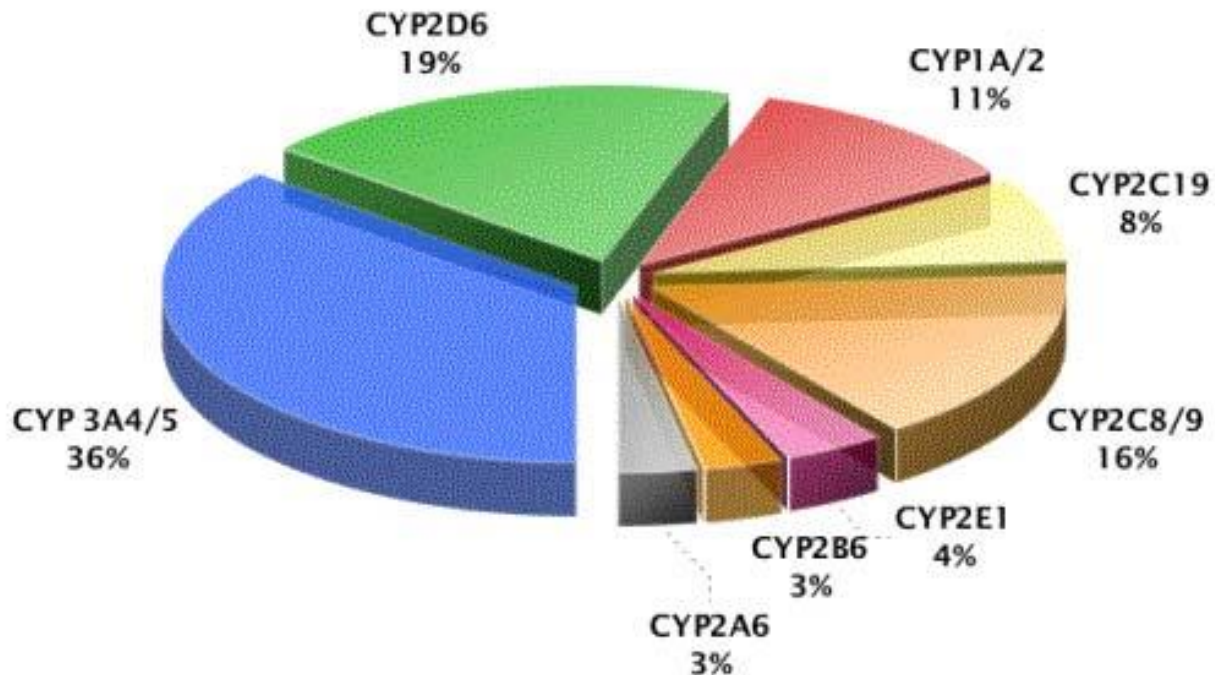


# Klaring geneesmiddel



# Cytochrome P450

Proportion of Drugs Metabolized by P450 Enzymes



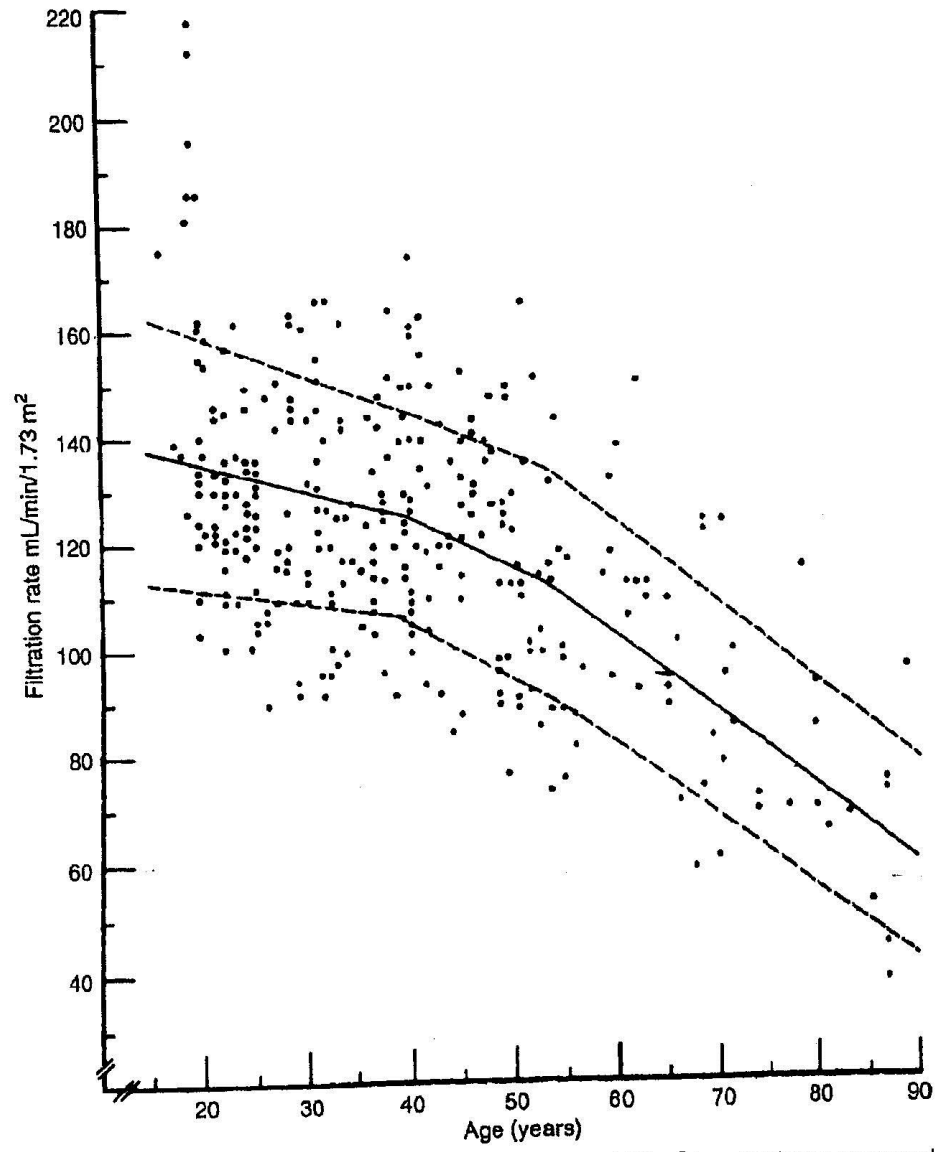
Adapted from: Wrighton SA et al. Crit Review Toxicology 1992;22:1-22.

Kashuba and Bertino. Mechanisms of drug interaction. In Drug Interactions in Infections Diseases. Humana Press. 2001.

# Klinisch relevante interacties

<u>CYP</u>	Substraat	Remmer	inductor
1A2	clozapine theophylline haloperidol	cimetidine fluvoxamine ciprofloxacin	<u>carbamazepine</u> roken st janskruid
2C9	Sulfonureumder. coumarinen AT2-antagonist.	miconazol amiodarone	st. Janskruid rifampicine
2D6	Antipsychotica TCA Beta-blokkers	SSRI's Amiodarone metoclopramide	rifampicine
3A4	carbamazepine ca-antagonisten statines	-azolen macroliden grapefruit amiodarone	st. Janskruid carbamazepine rifampicine

# Nierfunctie en leeftijd





# Interacties op niveau van de nier

- Digoxine en NSAID's
- Digoxine en diuretica
- lithium en NSAID's en diuretica
- ACE-remmers en NSAID's en (kaliumsparende) diuretica
- diuretica en NSAID's

# Interacties om te onthouden

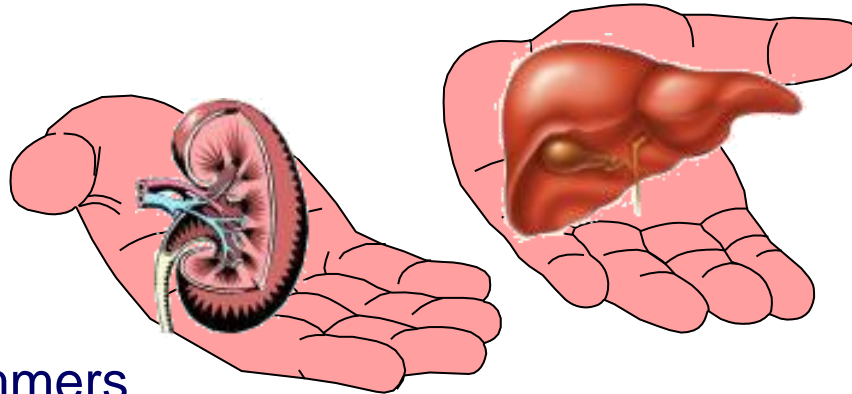
digoxine

lithium

ACE-remmers

diuretica

NSAID's



carbamazepine  
coumarinen

macroliden

Antimycotica (-azolen)

Antidepressiva  
(SSRI's)



# **FARMACODYNAMIEK**

# Terfenadine

The patient was a 29-year-old Michigan man who had been taking terfenadine twice daily for more than a year for allergic rhinitis. He had been in the habit of drinking grapefruit juice 2 to 3 times per week, and sometimes more often. In September of 1993, on a day on which he had consumed two glasses of grapefruit juice, he was mowing the lawn when he became ill, stumbled into the house, collapsed on the floor, and died at 4:35 PM.

**Clin Pharmacol Ther 1997; 61: 395-400**

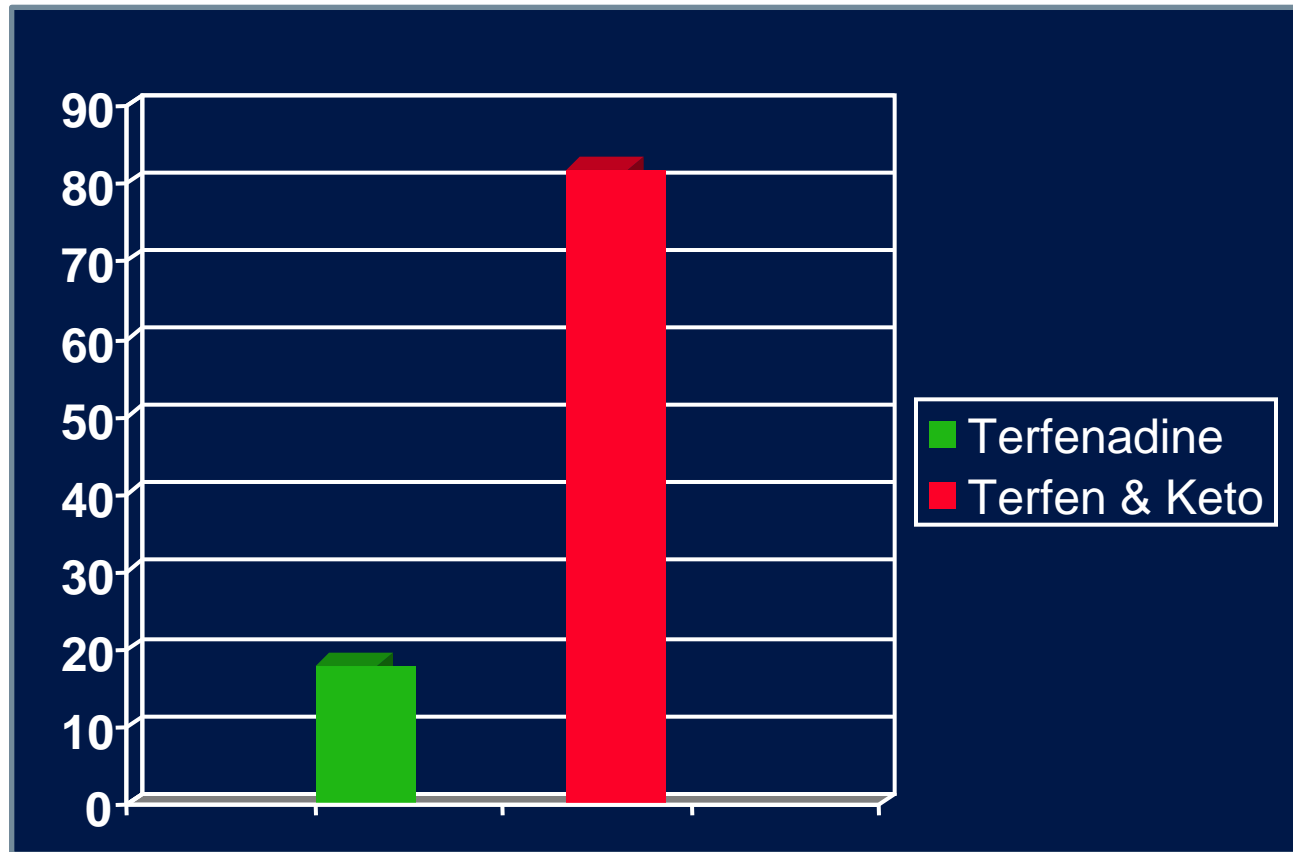


# terfenadine

- Potente  $I_{kr}$ -blokker
- Wordt snel vrijwel volledig gemetaboliseerd door Cyp3A4 tot fenoxfenadine dat niet cardiotoxisch is.
- Bij gebruikers verlengde QTc tijd met  $\pm 6$ ms
- Bij miljoenen patiënten in jaren 80-90 geen TdP

# QTc Changes with Terfenadine

## Effect of CYP3A4 Inhibition with Ketoconazole





NEDERLAND

BUITENLAND

SPORTWERELD

SHOWBIZZ

MEER AD ▾

GEZOND

GEZONDHEIDSZORG

# Antibraakmiddel eist 100 tot 150 levens

BEWAAR

GERELATEERD NIEUWS

Door: Ellen van Gaalen en Marcia Nieuwenhuis  
30-3-13 - 05:57 bron: Algemeen Dagblad



'Kans op plotselinge hartstilstand bijna vier keer groter'

© anp.

In Nederland overlijden jaarlijks mogelijk 100 tot 150 mensen na het gebruik van het antibraakmiddel Domperidon. Dit concluderen twee vooraanstaande wetenschappers op basis van hun onderzoeken naar een plotselinge hartdood. Farmaceut Johnson & Johnson bestrijdt de relatie tussen sterfgevallen en het medicijn, zo schrijft het Algemeen Dagblad.

Voor het eerst spreken de Nederlandse epidemiologen Miriam Sturkenboom en Sabine Straus zich uit over de mogelijke sterfgevallen na gebruik van



Herbeoordeling  
antibraakmiddel domperidon



Opnieuw twee doden na  
gebruik antibraakmiddel



15 procent nieuwe  
medicijnen niet goed getest

MEER OVER

GEZONDHEIDSZORG

GEZONDHEID

ADS DOOR GOOGLE

**Trage vetverbranding?**

Dit is een signaal van een verzuurd lichaam. Start meteen met ontzuren  
[www.zuremens.com](http://www.zuremens.com)

**Fotografie benodigdheden**

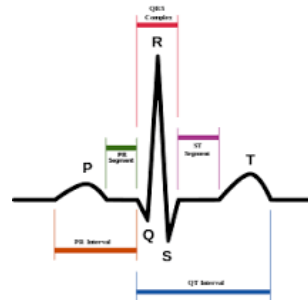
Topkwaliteit fotografie. Scherp ge- prijsde producten! Snelle levering.  
[www.folux.nl](http://www.folux.nl)



LEES HET AD MET KORTING  
+ 12 x 1/5 STAATSLOT

# FDA waarschuwingen

- 2007 Haloperidol
- 2011 citalopram
- 2011 quetiapine
- 2012 domperidon
- 2012 ondansatron
- 2013 azithromycine





# Risicofactoren TdP

- Vrouwelijk geslacht
- Hoge leeftijd
- Electrolytstoornissen
  - Hypokaliemie
  - Hypomagnesiemie
  - Hypocalciemie
- Hartafwijkingen
  - Bradycardie
  - Hartfalen
  - myocardinfarct
- Diureticagebruik
- Anorexia nervosa
- Nierfunctiestoornissen
- Leverfunctiestoornissen
- Ondervoeding
- Digitalistherapie
- Base-line QTc verlenging
- Recente conversie van AF met een QTc verlengend geneesmiddel
- Snelle iv infusie met een QTc verlengend geneesmiddel
- Long QT syndroom

# Receptor en bijwerkingen:

- **Anticholinerg**
  - Cognitie ↓
  - Urineretentie
  - Obstipatie
  - Wazige visus
  - Droge mond
  - Sufheid, slaperigheid
- **Dopaminerge blokkade**
  - Parkinsonisme
  - Verlies van initiatief
  - Versterking negatieve symptomen
- **$\alpha$ -Adrenerge blokkade**
  - Orthostase
  - Vallen
  - hypnosedatie
- **Histamine blokkade**
  - Sedatie
  - gewichtstoename

<b>Antipsychotica</b>							
<b>Haloperidol</b>	+	3A4, 1A2, 2D6	++++	+	nvt	+	-
<b>Risperidon</b>	+	2D6, 3A4	+++	+++++	nvt	++	+
<b>Quetiapine</b>	+	3A4	+	++	+	+	+++
<b>Olanzapine</b>	+	1A2, 2D6, 2C19	++	+++	++	+	+++
<b>Pipamperon</b>	?	?	++	+++	nvt	++	-
<b>Aripiprazol</b>	+	3A4, 2D6	+++	+++	?	++	++
<b>Clozapine</b>	+	1A2, 2C9, 3A4, 2C19	+	++	++	++	++++

# Geneesmiddelen met een sterk anticholinerg effect

**Anti-aritmica:** disopyramide.

**Anti-emetica:** cyclizine, dimenhydrinaat en meclozine.

**Antihistaminica:** clemastine, cyproheptadine, dexchlorfeniramine, meclozine en promethazine.

**Anti-Parkinsonmiddelen:** biperideen, dexetimide, orfenadrine, procyclidine en trihexyfenidyl.

**Klassieke antipsychotica (fenothiazine-afgeleiden):** chloorpromazine, alimemazine, thioridazine.

**Atypische antipsychotica:** clozapine en olanzapine.

**Spasmolytica:** atropine, oxybutynine en tolterodine.

**Tricyclische antidepressiva.**



## Home | links naar websites

[anticholinergic burden calculator](#)

[antidepressiva, hoe switchen?](#)

[antipsychotica, hoe switchen?](#)

[Bijwerkingen database](#)

[Deprescribing richtlijnen en algoritmes](#)

[HbA1c nieuwe waarde berekenen](#)

[interactietabel CYP enzymstelsel](#)

[levercirrose en geneesmiddelen](#)

[medicijnen fijnmalen](#)

[nierfunctie MDRD en CKD-epi](#)

[nierfunctie MDRD en CG](#)

[QT tijd en geneesmiddelen](#)

[Rij veilig met medicatie](#)

[FRAX: fractuurrisico inschatten](#)

[Number Needed to Treat berekening](#)



### Onderwijs/info

[Nascholing](#)

[Ephor nieuws](#)

[PDF voordrachten](#)

[Rapporten en info](#)

[Boeken](#)



### Hulp bij voorschrijven

[Ephor rapporten](#)

[Voorschrijfinstrumenten](#)

[Richtlijnen](#)

[standpunt Ephor/SIG Farmacotherapie  
ouderen](#)

[Antidepressiva](#)

[Antistollingsmiddelen](#)

[Benzodiazepinen](#)

[Bètablokkers](#)

[Calciumantagonisten](#)

[RAS remmers](#)

# Simpele model

**Hypertensie**



**Gemiddelde kinetiek parameters van een 50-jarige**



**Relatief voorspelbaar effect:**  
**Lagere bloedruk**



**Minder kans op sterfte**

# Werkelijkheid

**Hypertensie**



Gemiddeld  
parametrisatie



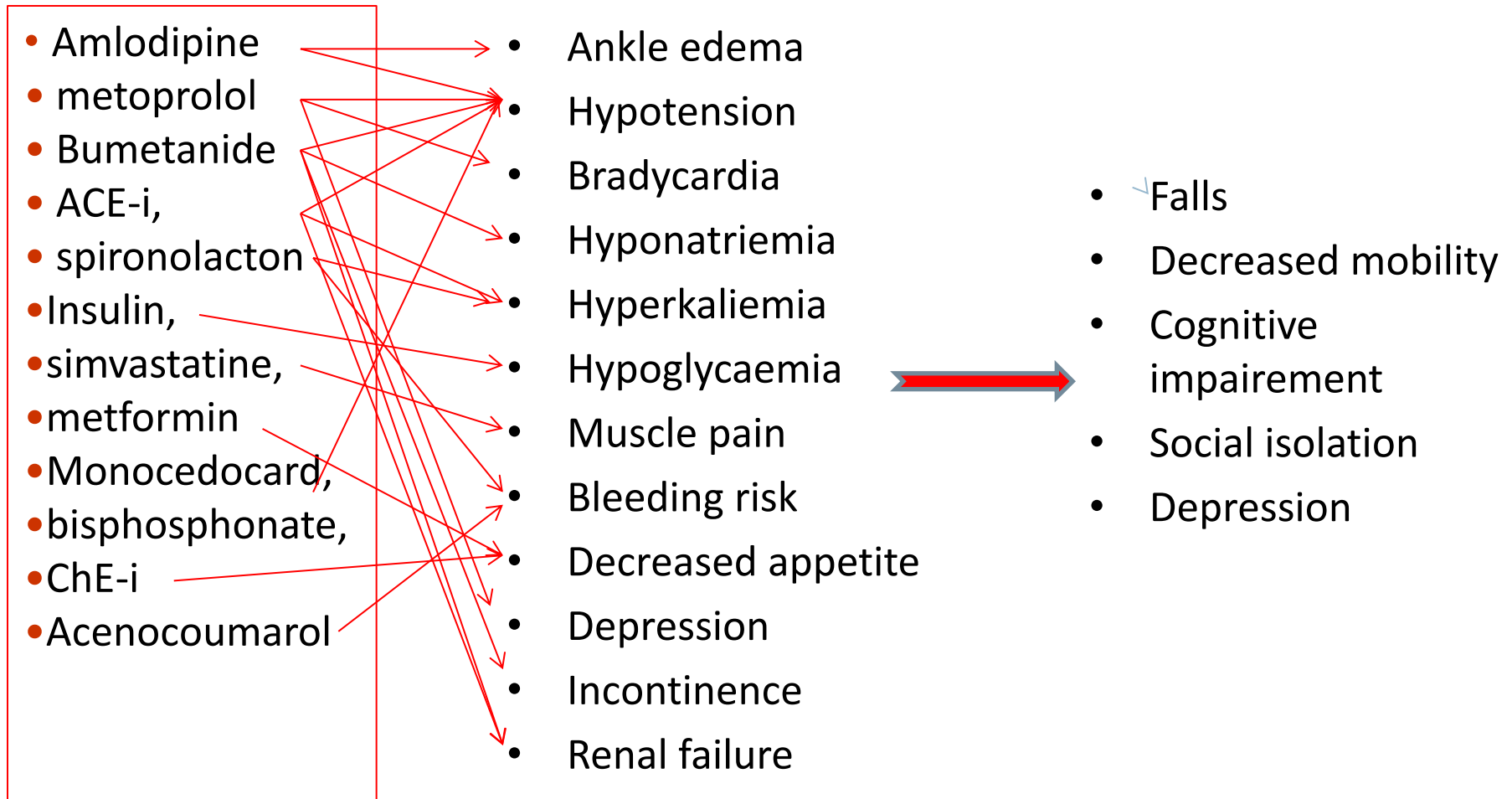
50-jarige

Relatief voorspelbaar  
effect: **Lagere bloeddruk**  
**+ vele bijeffecten**

**Vallen/nachtmerries/ moe  
Functioneel slechter  
Eerder dood?**

**Minder kans op sterfte ?**

# Adverse drug reactions





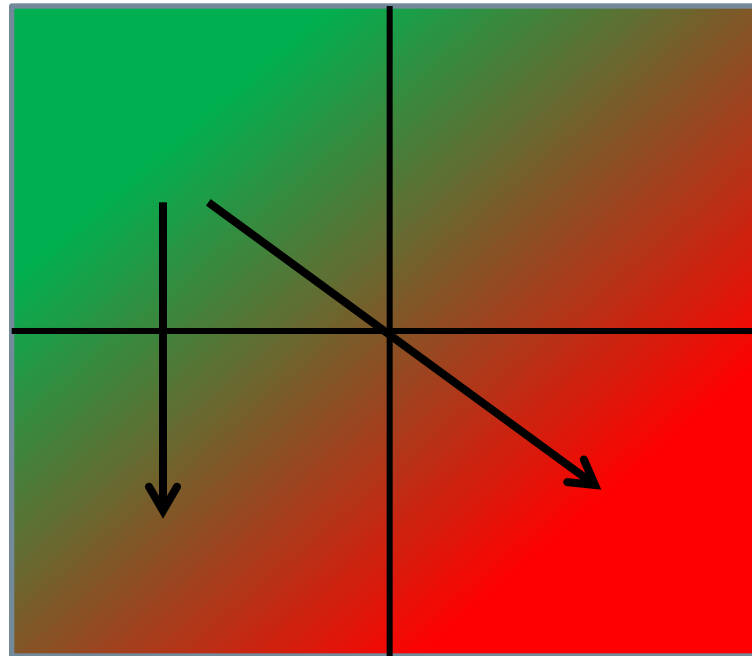
# Geneesmiddelen bij ouderen



NNT laag  
Veel effect

NNT hoog  
Weinig effect

Number Needed to Harm



NNH Hoog  
Weinig schade

NNH laag  
Veel schade

Number Needed to treat

# Therapietrouw

- 85% bij 1 geneesmiddel
- 75% bij 2-3 geneesmiddelen
- 65% bij 4 of meer geneesmiddelen
- ..% bij 16-20 geneesmiddelen
- Vooral bij gebruik van antihypertensiva en statinen grote therapie-ontrouw (40-70%)

# Problemen met trials

- 
- 
- 
- 
- 
- 
- 
- 
- 
- 
- 

**Foute far**  
**Ben Goldacre**

'Is het wel verstandig zo  
medicijnen te slikken?'

DE GEUS

AUP

**Het Pillenprobleem**  
Dick Bijl

Waarom we  
zoveel medicijnen  
gebruiken die  
niet werken.

**Truth About  
g Companies**

Copyrighted material  
of drug companies and their research and  
is... tough, persuasive and troubling."  
MAGLON, The New York Times

ANGELL, M.D.

Former editor in chief of The New  
England Journal of Medicine  
Member of the Public Health

Revised and updated  
that you can do to protect your interests

# Research priorities

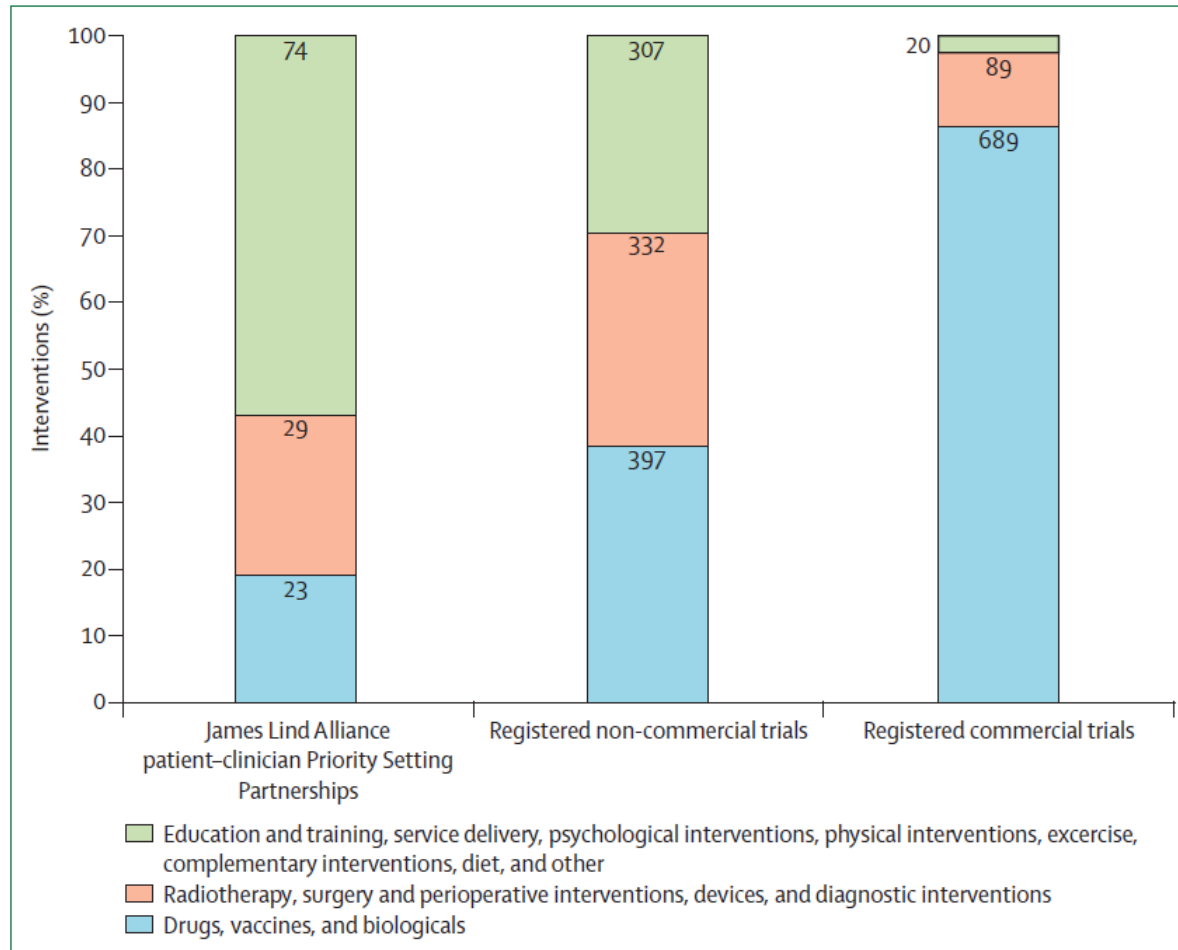


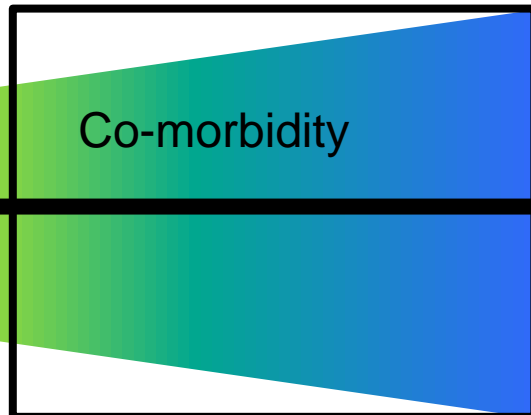
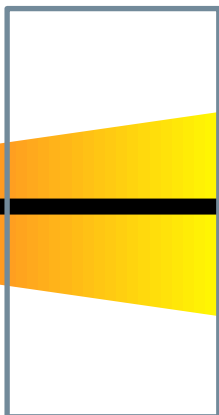
Figure 2: Interventions mentioned in research priorities identified by James Lind Alliance patient-clinician Priority Setting Partnerships<sup>90</sup> and in registered trials, 2003-12

Pre-clinical

Phase 1

Phase 2-3  
45-60 year

Phase 4  
70-100 year



age

Co-morbidity

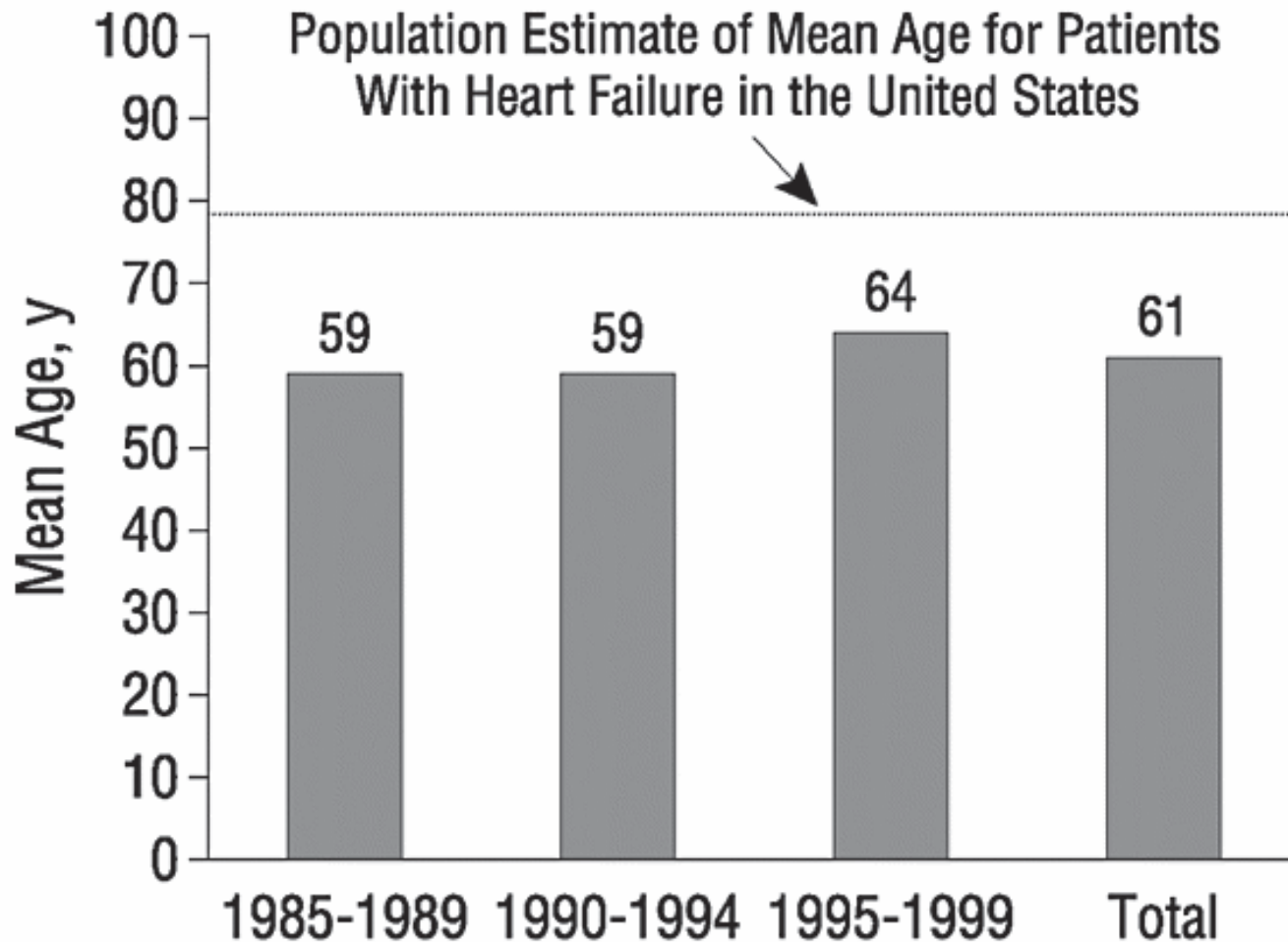


# The Persistent Exclusion of Older Patients From Ongoing Clinical Trials Regarding Heart Failure

**Table 3. Frequencies of Exclusion Criteria That Might Negatively Affect the Inclusion of Older Individuals in Ongoing Clinical Trials Regarding Heart Failure**

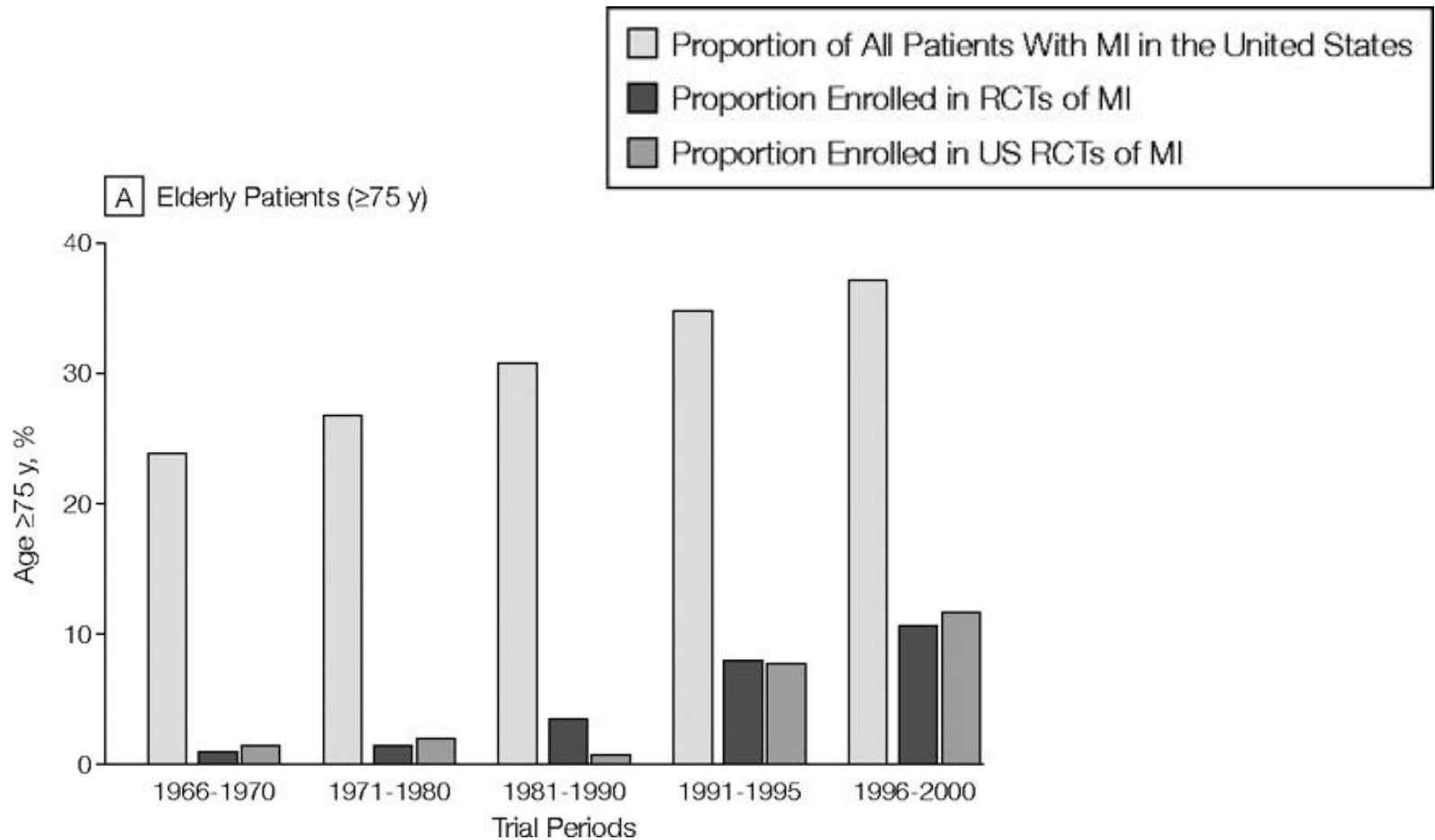
Exclusion Criterion	Frequency, No. (%)
Upper age limit	64 (25.5)
Reduced life expectancy	91 (36.3)
Total comorbidity	201 (80.1)
Generic	26 (10.4)
Specific	190 (75.7)
Specific disease exclusions	
Renal	100 (39.8)
Liver	54 (21.5)
Neurologic	73 (29.1)
Lung	61 (24.3)
Cancer	42 (16.7)
Psychiatric	22 (8.8)
Other	85 (33.9)
Cognitive impairment	32 (12.7)
Physical disability	35 (13.9)
Exclusion by drug treatment	47 (18.7)
Polypharmacy <sup>a</sup>	14 (5.6)
Specific drug treatment	46 (18.3)
Inability to attend follow-up meeting	24 (9.6)
Hearing or visual deficits	11 (4.4)
Communication barriers	5 (2.0)

## Mean age of patients enrolled in heart failure randomized controlled trials



Heiat, A. et al. Arch Intern Med 2002;162:1682-1688.

## Representation of Elderly Patients in Randomized Trials of MI



Lee, P. Y. et al. JAMA 2001;286:708-713.



# Factors Associated with Findings of Published Trials of Drug–Drug Comparisons: Why Some Statins Appear More Efficacious than Others

Lisa Bero<sup>1\*</sup>, Fieke Oostvogel<sup>2</sup>, Peter Bacchetti<sup>3</sup>, Kirby Lee<sup>4</sup>

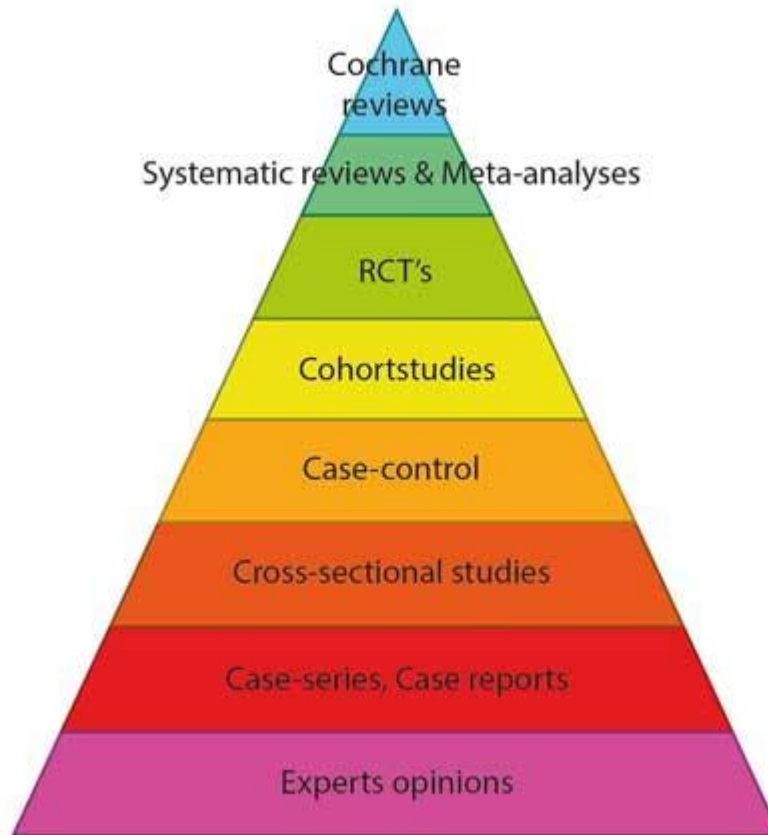
**Published:** June 5, 2007

- 192 trials
- Industrie-gesponsorde trials hebben 20x vaker een positieve uitkomst ten voordele van het eigen middel dan onafhankelijke studies

# Numbers needed to treat

Drug	Indication	Outcome	NNT?
acenocoumarol	AF prim prevention	CVA	37/ 1 year
	sec prevention	CVA	12/ 1 year
Statine	Prim prevention	CVA	143
	Prim prevention	MI	83
Antihypertensive 80+		CV mort/ morbid	36
		CVA	56
bisphosfonate	Sec prevention	Heup/ wervel	100 20
aspirine	prim prevention	CVA	125/ 1 year
	Sec prevention		30-40

# Evidence pyramide



# Evidence based medicine



Evidence based medicine is the conscientious, explicit, and judicious use of **current best evidence** in making decisions about the care of individual patients. The practice of evidence based medicine means integrating individual clinical expertise with the best available external clinical evidence from systematic research. By individual clinical expertise we mean the proficiency and judgment that individual clinicians acquire through clinical experience and clinical practice.

Evidence based medicine is not “cookbook” medicine. Because it requires a bottom up approach that integrates the best external evidence with individual clinical expertise and patients' choice, it cannot result in slavish, cookbook approaches to individual patient care.

Sackett DL, Rosenberg WM, Gray JA, Haynes RB, Richardson WS. Evidence based medicine: what it is and what it isn't. *BMJ*. 1996 Jan 13;312(7023):71-2.

# Kritiek op EBM

**Zonder context  
geen bewijs**

Over de illusie van  
evidence-based  
practice in de zorg



**V**olksgezondheid en  
**S**amenleving

Raad voor volksgezondheid en  
samenleving (2017)

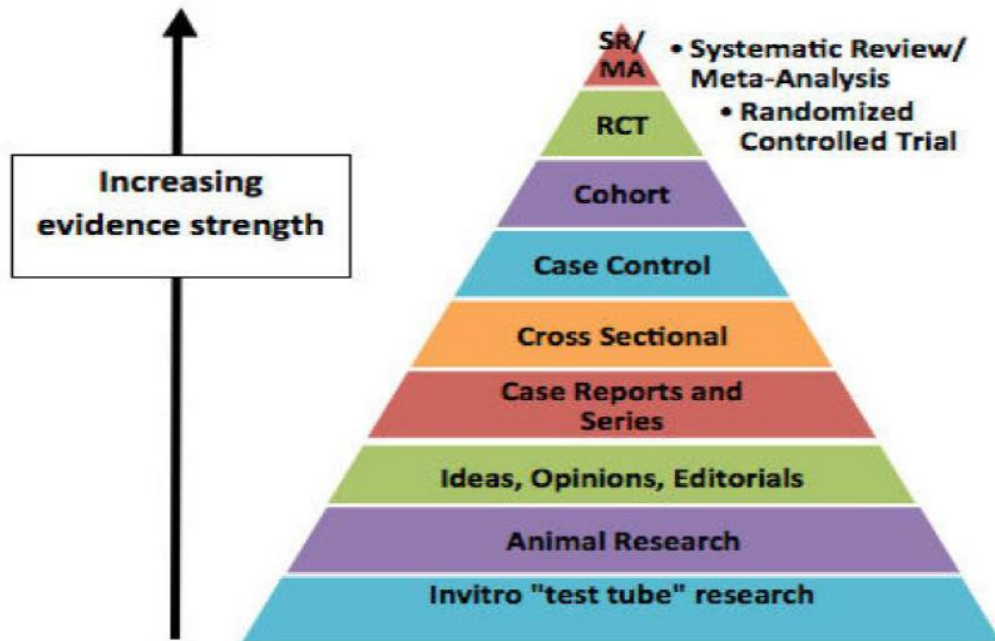
“Learn the rules like a pro, so you can  
break them like an artist” – Pablo Picasso

- Het idee van een eenduidige bewijshiërarchie, met de randomized controlled trial (RCT) als vlaggenschip, kan in twijfel worden getrokken. De standaardisering die inherent is aan RCT's is tevens zijn grootste zwakte, waaronder het onderbelichten van de variëteit tussen patiënten en de context van zorgpraktijken. **Resultaten van RCT's zijn hierdoor niet universeel geldig. Omgekeerd betekent dit dat zorg die volgens evidence-based principes niet is onderbouwd niet per definitie onbewezen is.**
- EBP en professionele richtlijnen zijn zelf een autoriteit geworden. Een onvoldoende kritische toepassing werkt ongewenste standaardisering van de zorg in de hand.

Het is een misverstand dat wetenschap alleen gaat over het 'ontdekken' van een vooraf gegeven werkelijkheid. Wetenschap gaat ook over het 'vormgeven' of 'ontwerpen' ervan (Dehue, 2016). Dit is de kern van het constructivistische perspectief op wetenschap. **Een voorbeeld hiervan zijn diagnoses. Dit zijn per definitie constructen of concepten. Ziekten bestaan niet a priori** (Smulders, 2016). De concepten waarmee we ze beschrijven zijn slechts hulpmiddelen om gericht onderzoek te doen en om het behandelbeleid te bepalen. Dit betekent in abstracto dat **feiten niet los bestaan van interpretaties en betekenissen**. Nietzsche verwoordde dit inzicht kernachtig: "Er zijn geen feiten, alleen interpretaties". Het belang van dit inzicht is groot. Diagnosen zijn niet neutraal, er gaan waarden en opvattingen achter schuil die ons perspectief op de feiten bepalen (Ralston et al., 2015). Ze zijn fluïde en dynamisch, kunnen veranderen onder invloed van wetenschappelijke en culturele ontwikkelingen. In de psychiatrie bijvoorbeeld is de DSM een veel gehanteerde classificatie van stoornissen die om de paar jaar wordt aangepast.

- Doordat het bewijs waar EBP vanuit gaat gebaseerd is op een reductie van de werkelijkheid en voorbij gaat aan de context waarin deze kennis wordt toegepast, bestaat er een intrinsieke kloof tussen de kennis en beslisregels van EBP en de werkelijkheid van de individuele patiëntenzorg. Deze kloof blijft ook bestaan als deze beslisregels zoveel mogelijk worden geïndividualiseerd door rekening te houden met patiëntenkenmerken, zoals in de klinische besliskunde. Dit stelt het feit dat sprake kan zijn van evidence-based handelen fundamenteel ter discussie. **Op zijn hoogst is sprake van een dunne basis waaraan ook andere kennisbronnen moeten worden toegevoegd, en op zijn minst wekt het spreken over evidence als basis voor het professioneel handelen of voor beleid valse verwachtingen of de suggestie van schijnzekerheid.**





- Aanbeveling 1: De Raad pleit voor context-based practice in plaats van evidencebased practice. Bewijs speelt weliswaar een rol als bron van informatie, maar doet dat naast vele andere bronnen van informatie. De concrete context bepaalt hoe deze kennisbronnen met elkaar worden verbonden.
- Aanbeveling 2: Gezamenlijke besluitvorming is essentieel om te bepalen wat goede zorg is. Zorgprofessionals stemmen het hanteren ervan af op de context van de patiënt en besteden meer aandacht aan luisteren dan aan zenden van informatie.
- Aanbeveling 4: Zorgprofessionals omarmen de onzekerheid over wat goede zorg is. Samen met relevante betrokkenen leren zij verschillende informatiebronnen op waarde te schatten en te integreren.

# Conclusie

- Er bestaat geen 'one size fits all' medicatieset voor 'de oudere patient'



EVIDENCE  
UNCERTAINTY  
EVIDENCE  
UNCERTAINTY  
EVIDENCE  
UNCERTAINTY

EVIDENCE  
EVIDENCE  
UNCERTAINTY  
UNCERTAINTY

