

Farmacotherapie, samen een beslissing nemen: “Dokter al die medicatie, kan er niet een tabletje af?”

Marieke Henstra

Internist ouderengeneeskunde AMC

Dinsdag 14 maart 2017





Aantal ziekenhuisopnames door medicijngebruik fors gestegen

Gepubliceerd: 01 februari 2017 17:45

Laatste update: 01 februari 2017 17:45





Tweede Kamer der Staten-Generaal

2

Vergaderjaar 2016–2017

29 477

Geneesmiddelenbeleid

Nr. 413

**BRIEF VAN DE MINISTER VAN VOLKSGEZONDHEID, WELZIJN EN
SPORT**

Aan de Voorzitter van de Tweede Kamer der Staten-Generaal

Den Haag, 31 januari 2017



Ondanks alle inspanningen....

- Aantal geneesmiddel-gerelateerde ziekenhuisopnamen-> stijging 25%!
 - 2008: 39.000
 - 2013: 49:000
- Stijging in lijn met aantal acute opnamen
- Tgv veroudering populatie

Vraag:

Hoeveel medicijn gerichte opnames zijn potentieel vermijdbaar?

- <65: 25%
- ≥ 65 : 48%

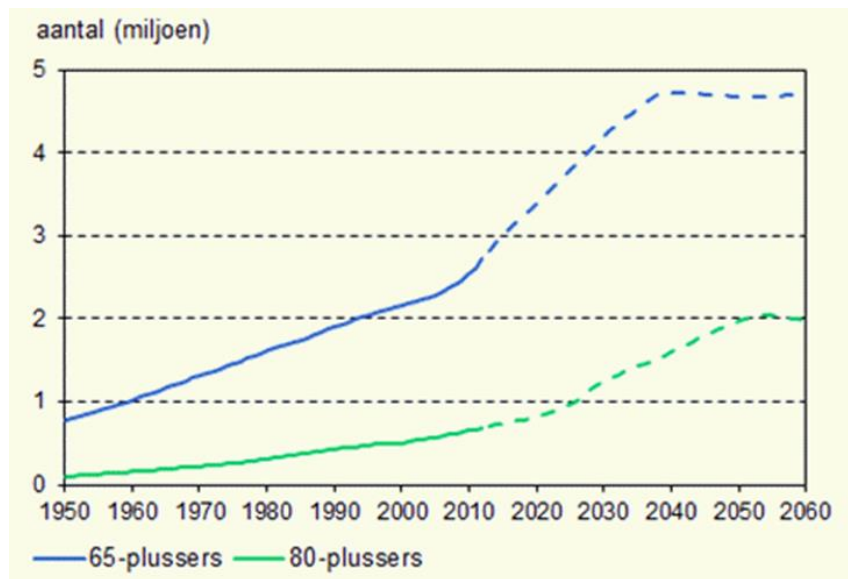
Voorbeelden

- Fracturen
- Nierfunctiestoornissen
- Hyper- of hypoglykemie



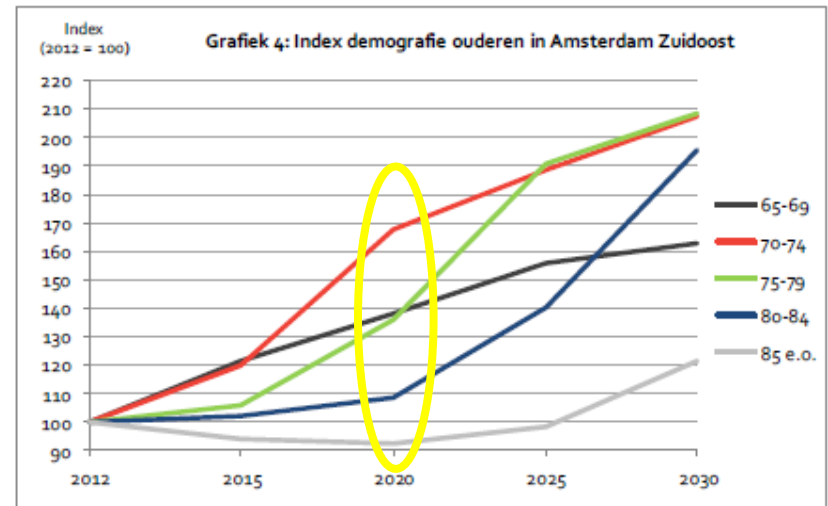
Vanaf 2020 grote groei 80+-ers

Nederland



CBS bevolkingsprognose 2013-2060

Amsterdam ZO



Kennis over ouderen is noodzakelijk

- Toename van ouderen (80+ 1950 tv 2015 van 1,0% naar 4,3%)
- Zorgverleners zullen meer worden geconfronteerd met kwetsbare ouderen
- Ze gebruiken steeds meer medicatie

Indeling

- **Spoedcursus ouderengeneeskunde**
- Polyfarmacie
- Voorschrijven, hoe doe je dat?
- Framacokinetiek en veroudering

Bevolkingspiramide

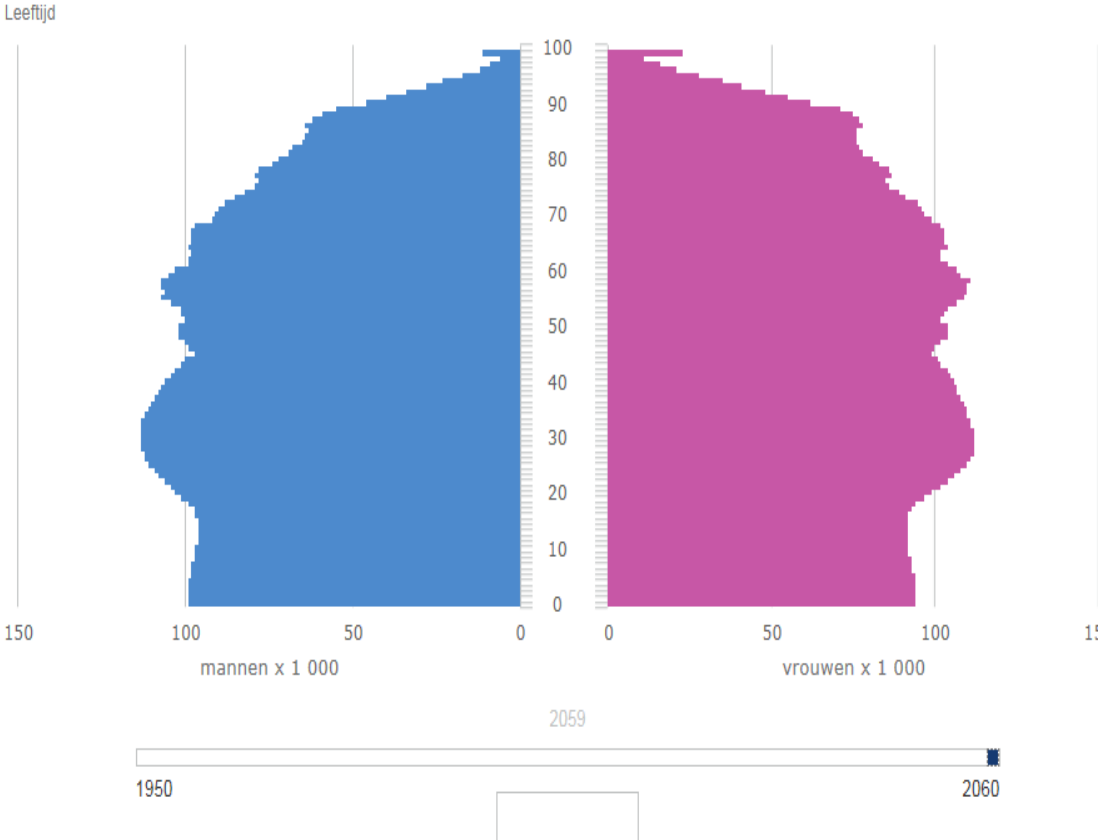


Arbeid en inkomen Economie Maatschappij Regio Cijfers

Bron: CBS

Leeftijdsopbouw Nederland 2059

Totaal: 18.040.000 inwoners



Wat is het gemiddeld te verwachten levensjaren van:



85,5 jaar

A. 2 jaar

B. 4 jaar

C. 5 jaar

Antwoord: B. 4,5



85,5 jaar

A. 3,5 jaar

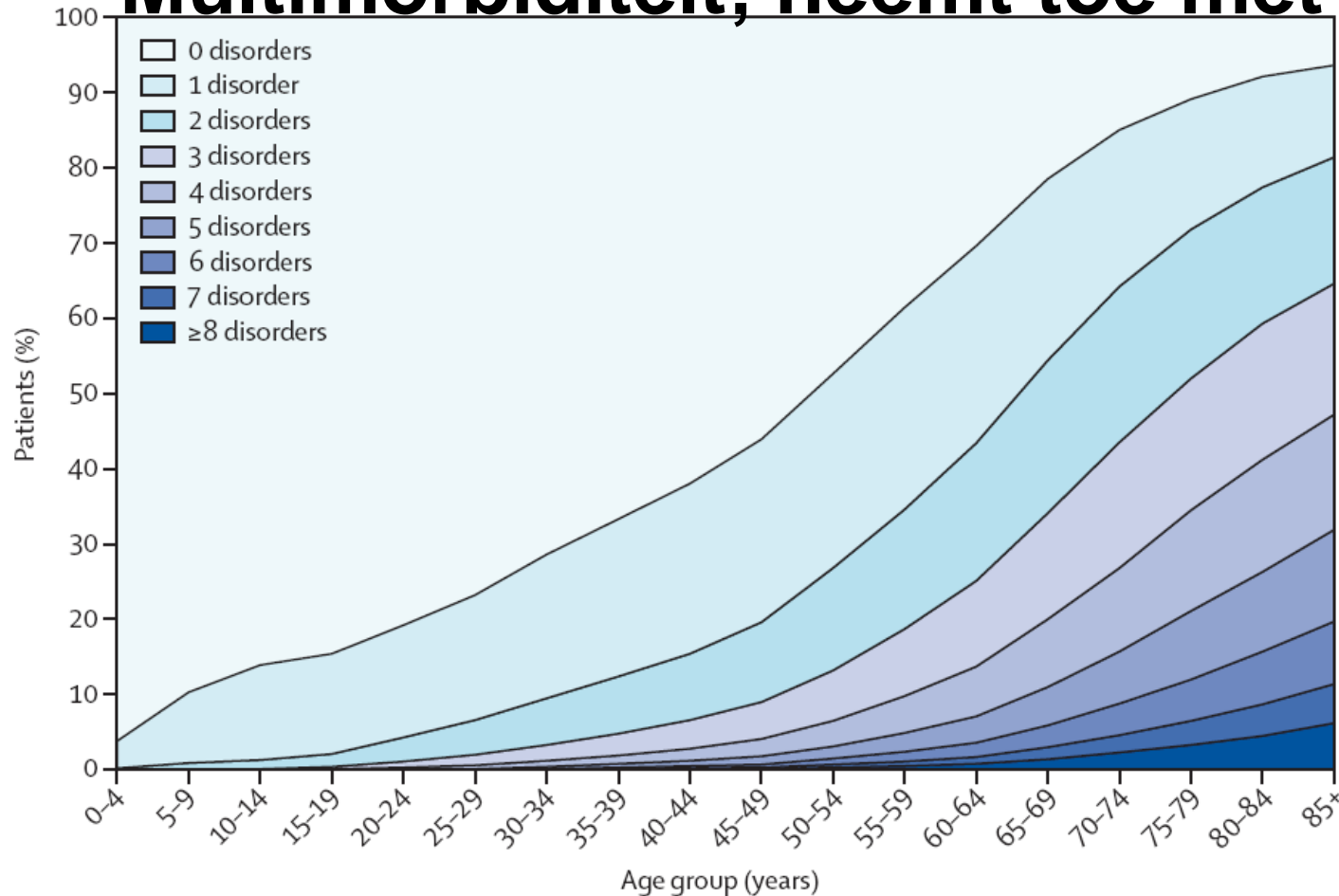
B. 4,5 jaar

C. 5,5 jaar

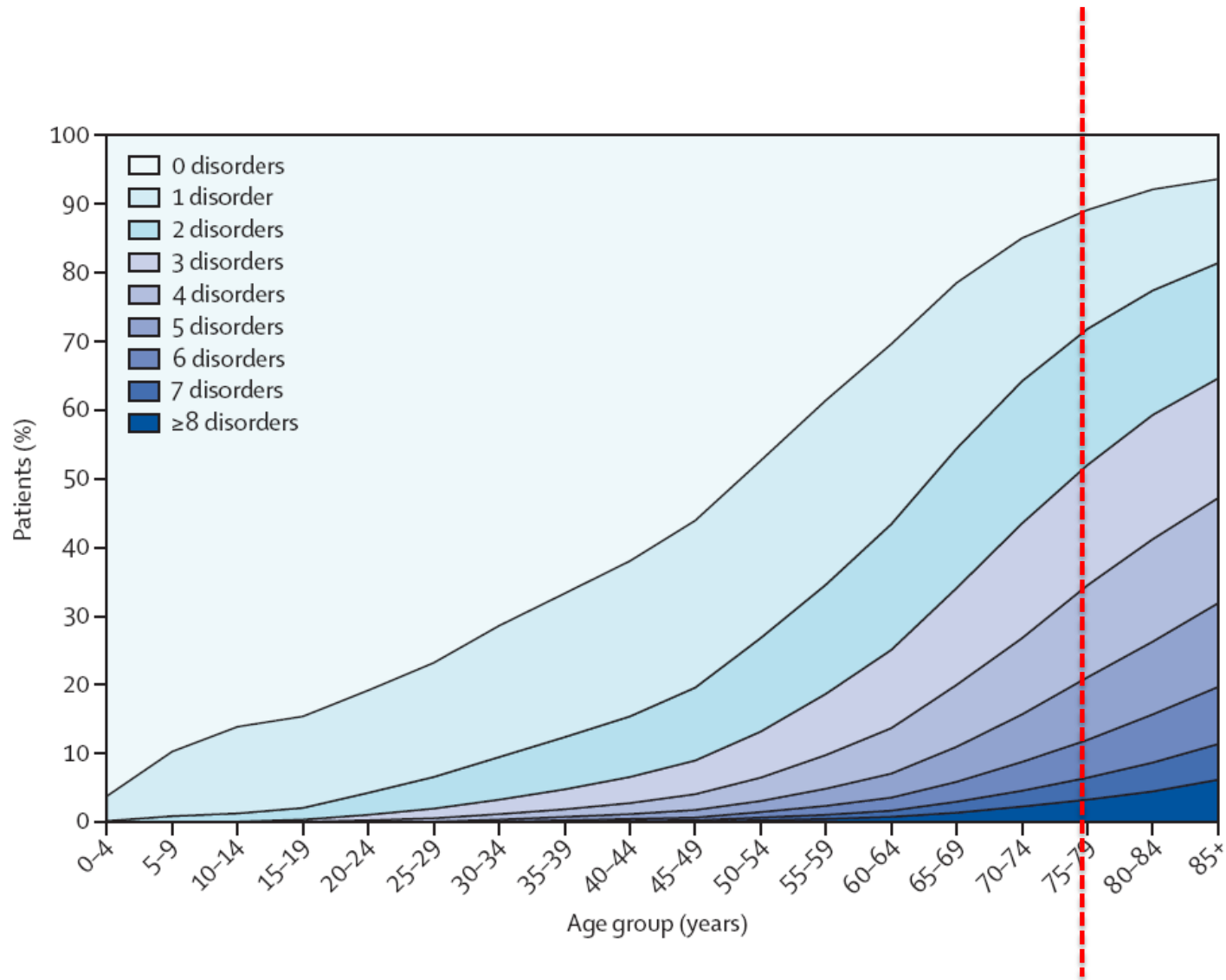
Antwoord: C. 5,5

Behandelen van ouderen: uitdagend...

Multimorbiditeit; neemt toe met leeftijd



Multimorbiditeit



75 jaar:
15% geen
40% 1 of 2
25% 3 of 4
20% 5->8

Behandelen van ouderen: uitdagend...

- Multipelen richtlijnen naast elkaar → polyfarmacie
- Geringe inclusie ouderen in geneesmiddelen trials (leeftijd, cognitie, multimorbiditeit, veranderde kinetiek)
- Geneesmiddelen trials vaak minder relevante uitkomstmaten voor ouderen
- Somatiek gecombineerd met cognitieve achteruitgang/psychiatrie, functieverlies en sociaal kader



Polyfarmacie

- Chronisch gebruik van ≥ 5 medicijnen

Aantal medicijnen	≥ 1	≥ 5	≥ 10
% Ouderen >65 jaar	90	40	12

Behandelen van ouderen: uitdagend...

- Geen richting gevende anamnese, atypische ziektepresentatie
- Vaak complicaties tijdens opname
- Weinig herstellvermogen
- Grote variatie binnen ouderenpopulatie: fit vs kwetsbaar:
DE oudere bestaat niet!
- Ouderen hebben vaak ander behandeldoel dan behandelaar
Niet levensduur maar (i)ADL zelfstandigheid meest belangrijk!
- Rekening houden met time to benefit



Gevolgen multimorbiditeit op behandeling

- Behandeladviezen van de ene aandoening kunnen strijdig zijn met de adviezen van een andere ziekte
- Het tegelijkertijd ontvangen van hulp van verschillende medisch specialisten en andere zorgverleners kan leiden tot niet goed samenhangende zorg, die soms zelfs een risico oplevert voor de patiënt

Een voorbeeld: Osteoporose en DM retinopathie

Richtlijn osteoporose:

muscle-strengthening exercise can improve agility, strength, posture and balance, which may reduce the risk of falls. In addition, exercise may modestly increase bone density'. Aanbeveling for all patients' : 'regular weight-bearing and musclestrengthening to reduce the risk of falls and fractures'.

Diabetes (Amerikaanse richtlijn)

'individuals with proliferative diabetic retinopathy **should avoid anaerobic exercise** and physical activity that involves straining, jarring, or Valsalva-like maneuvers'. 'active, strenuous activity may precipitate vitreous hemorrhage or traction retinal detachment'.



Wat willen ouderen zelf?

Table. Proportion of Participants With Different Health Outcome Rankings, Organized by Health Outcome Ranked as Most Important

Health Outcome Ranking				
First (most important)	Second	Third	Fourth	No. (%) ^a
Independence	Pain relief	Symptom relief	Staying alive	270 (76) ^b
	Symptom relief	Pain relief	Staying alive	104 (39) ^c
	Staying alive	Pain relief	Symptom relief	76 (28) ^c
	Staying alive	Symptom relief	Pain relief	38 (14) ^c
	Pain relief	Staying alive	Symptom relief	22 (8) ^c
Staying alive	Pain relief	Staying alive	Symptom relief	19 (7) ^c
	Symptom relief	Staying alive	Pain relief	11 (4) ^c
	Independence	Pain relief	Symptom relief	40 (11) ^b
	Independence	Symptom relief	Pain relief	13 (33) ^c
	Pain relief	Independence	Symptom relief	13 (33) ^c
Pain relief	Pain relief	Symptom relief	Independence	7 (18) ^c
	Symptom relief	Independence	Pain relief	5 (13) ^c
	Independence	Symptom relief	Independence	2 (5) ^c
	Independence	Symptom relief	Staying alive	26 (7) ^b
	Symptom relief	Independence	Staying alive	11 (42) ^c
Symptom relief	Independence	Staying alive	Symptom relief	7 (27) ^c
	Symptom relief	Staying alive	Symptom relief	4 (15) ^c
	Staying alive	Staying alive	Independence	3 (12) ^c
	Independence	Symptom relief	Independence	1 (4) ^c
	Independence	Pain relief	Staying alive	21 (6) ^b
	Staying alive	Independence	Pain relief	11 (52) ^c
	Independence	Staying alive	Pain relief	4 (19) ^c
	Pain relief	Independence	Staying alive	3 (14) ^c
	Pain relief	Independence	Staying alive	2 (10) ^c
		Staying alive	Independence	1 (5) ^c

76%



- Hoe ouder, hoe belangrijker ADL en iADL zelfstandigheid bij multimorbiditeit
- ‘Jongere ouderen’ met multimorbiditeit willen minder ziekte

Hofman et al. The influence of age on health valuations: the older olds prefer functional independence while the younger olds prefer less morbidity, 2015



Formuleer een behandeldoel

- Bloeddruk behandeling:
 - Wil ik een CVA voorkomen of wil ik voorkomen dat mijn patiënt valt door hypotensie?
- Proteïnurie:
 - ACE-i toevoegen als eiwitspaarder of PU accepteren zodat pt niet valt?
- Diabetes behandeling
 - Wil ik goede lange termijn regulatie of wil ik hypoglycemieën voorkomen?



Multimorbiditeit is meer dan somatiek alleen! 4 assen systematiek

- Somatisch
- Psychisch
 - Cognitie
 - Stemming
 - Angst
 - Delier
- Sociaal
- Functioneel
 - ADL/iADL zelfstandigheid
 - Mobiliteit
 - Voeding



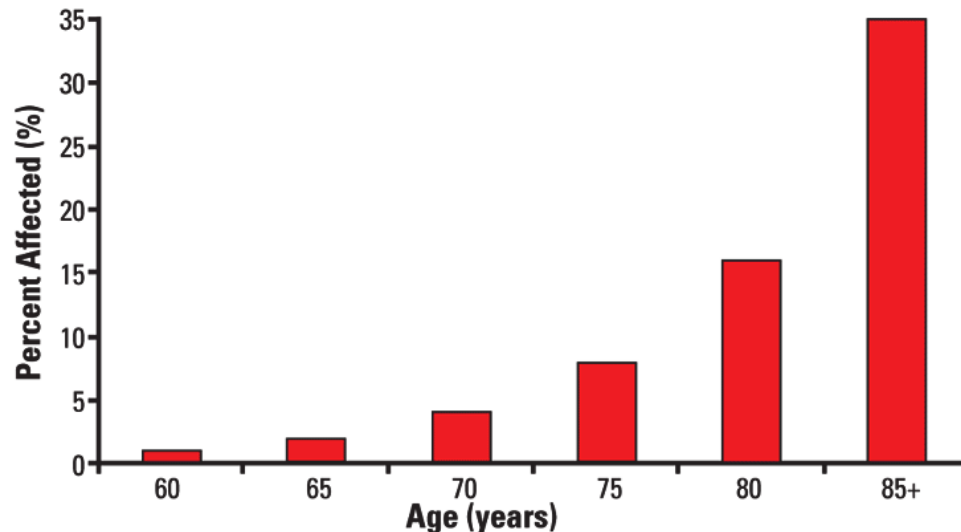
Gevolgen cognitieve stoornissen op behandeling

- Risico op therapieontrouw verdubbelt, mn bij thuiswonenden
 - Vergeten
 - Praxis
 - Moeite met opvolgen instructies
- Gevoeliger voor bijwerkingen, zowel fysiek als cognitief
- Trekken niet aan de bel

Vraag: hoe vaak komt dementie voor?

20%!

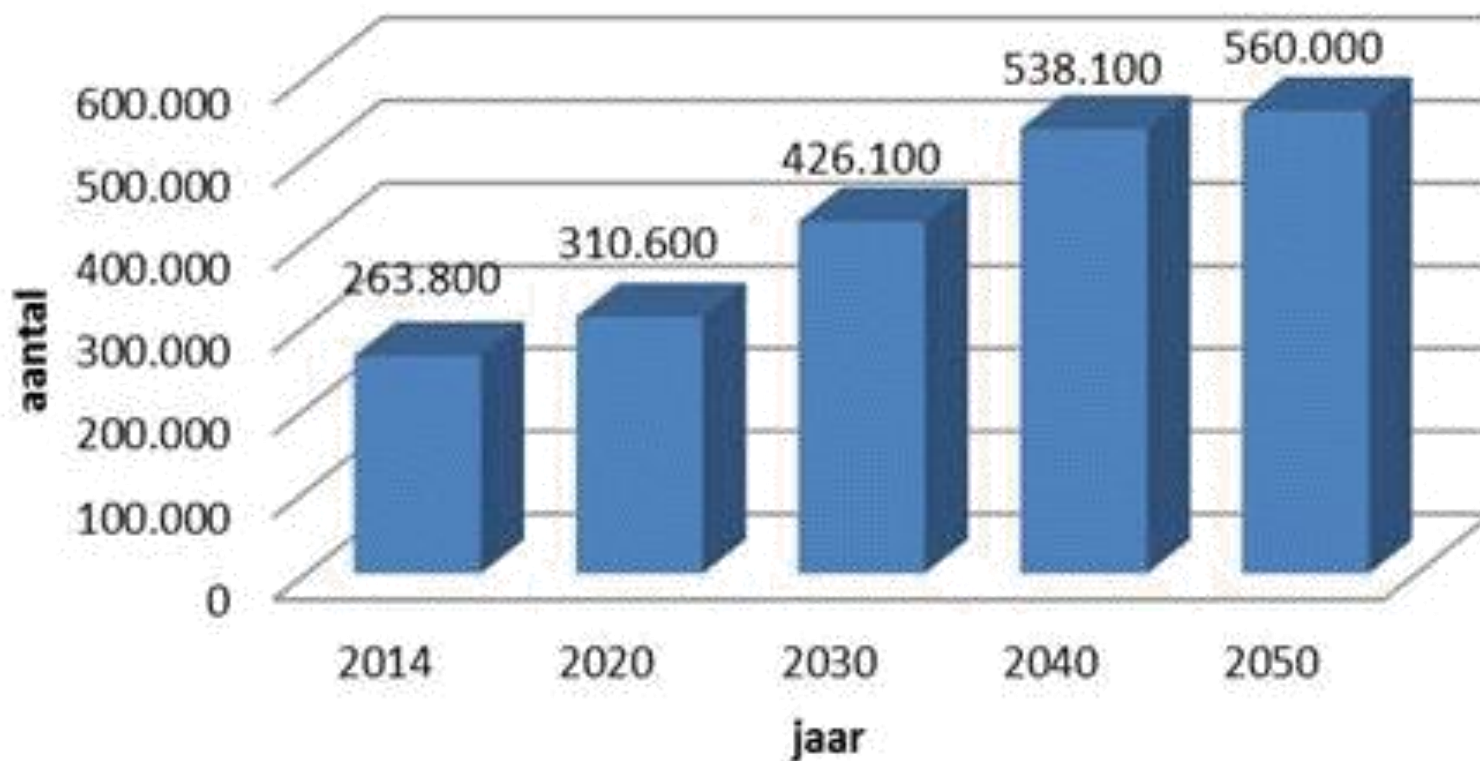
FIGURE 1
ALZHEIMER'S DISEASE DOUBLES IN FREQUENCY EVERY 5 YEARS AFTER 60 YEARS OF AGE



Cummings JL. *Primary Psychiatry*. Vol 15, No 2. 2008.



Prognose groei aantal mensen met dementie



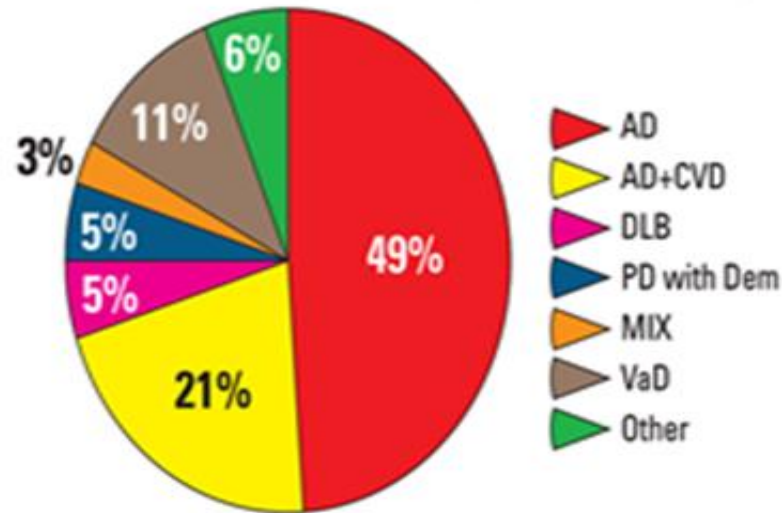
Bron: Alzheimer Nederland 2013



Welke vormen van dementie kent U?

- Ziekte van Alzheimer
- Vasculaire dementie
- Lewy Body Dementie
- Dementie bij de ziekte van Parkinson
- Frontotemporale dementie

FREQUENCY OF DEMENTIA TYPES (AUTOPSY SERIES)



AD=Alzheimer's disease; CVD= cardiovascular disease; DLB=dementia with Lewy bodies; PD=Parkinson's disease; Dem=dementia; MIX=Alzheimer's disease and cerebrovascular disease; VaD=vascular dementia.

Cummings JL. *Primary Psychiatry*. Vol 15, No 2. 2008.

McKhann et al; . . Alzheimer's & Dementia 2011;7;263-269

McKhann et al; . . Alzheimer's & Dementia 2011;7;263-269

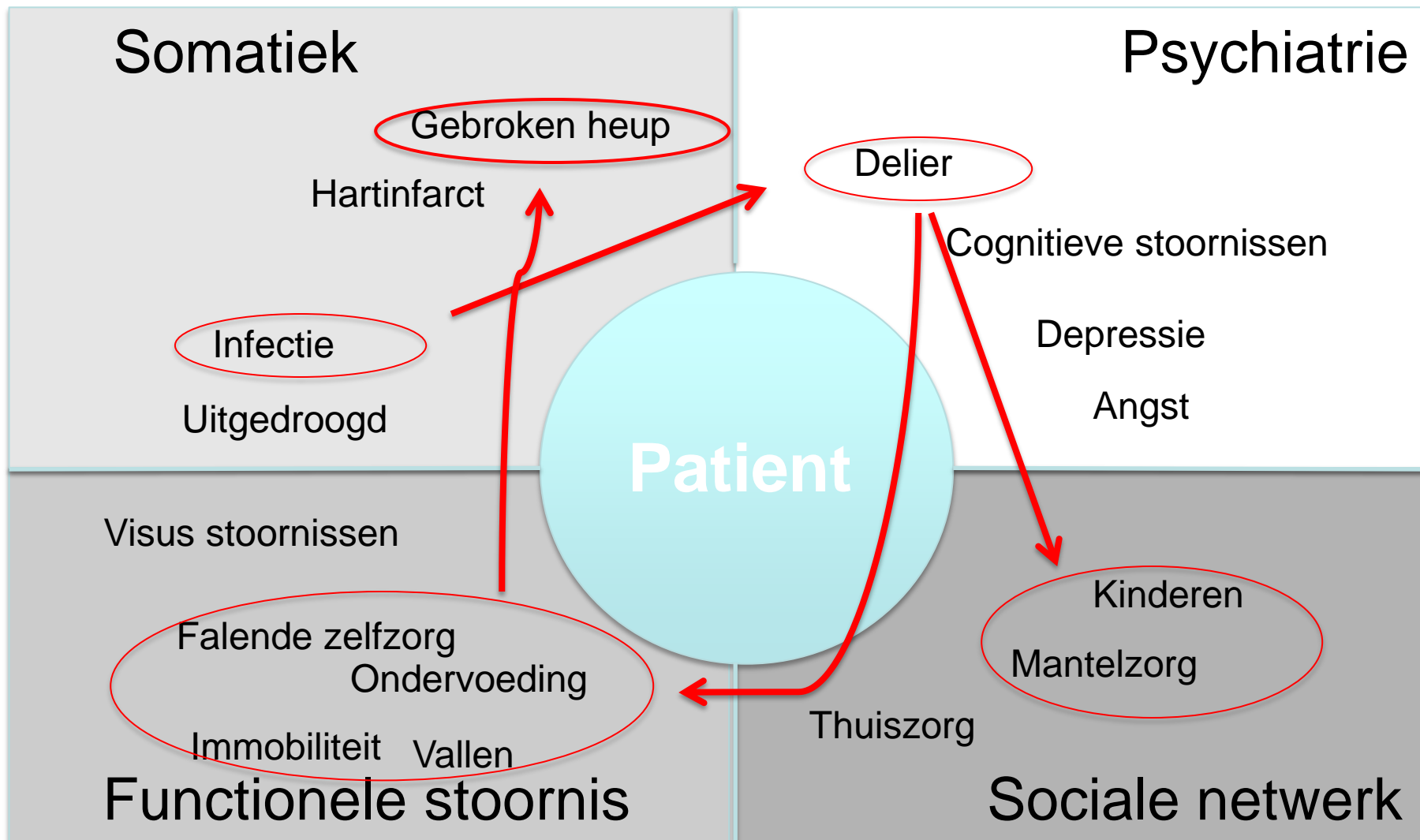


Gevolgen fysieke beperkingen

- Niet kunnen lezen van instructies
- Niet kunnen openen van flacons of strips
- Niet kunnen delen van tabletten
- Moeilijk kunnen omgaan met inhalatietoedieningsvormen
- Niet zelf kunnen toedienen van oogdruppels.



Oudere: meer dan somatiek alleen-> Interdependentie



Interactie somatisch, psychisch functioneren en sociale problematiek

Kwetsbaarheid en interdependentie



Centrale vragen



- Wat is het behandeldoel? Lange vs korte termijn?
- Welke oudere haalt benefit nog van bepaalde behandeling?
- Bij welke oudere weegt benefit van bepaalde behandeling (nog) op tegen de potentiële schade?

Grote variatie binnen ouderenpopulatie

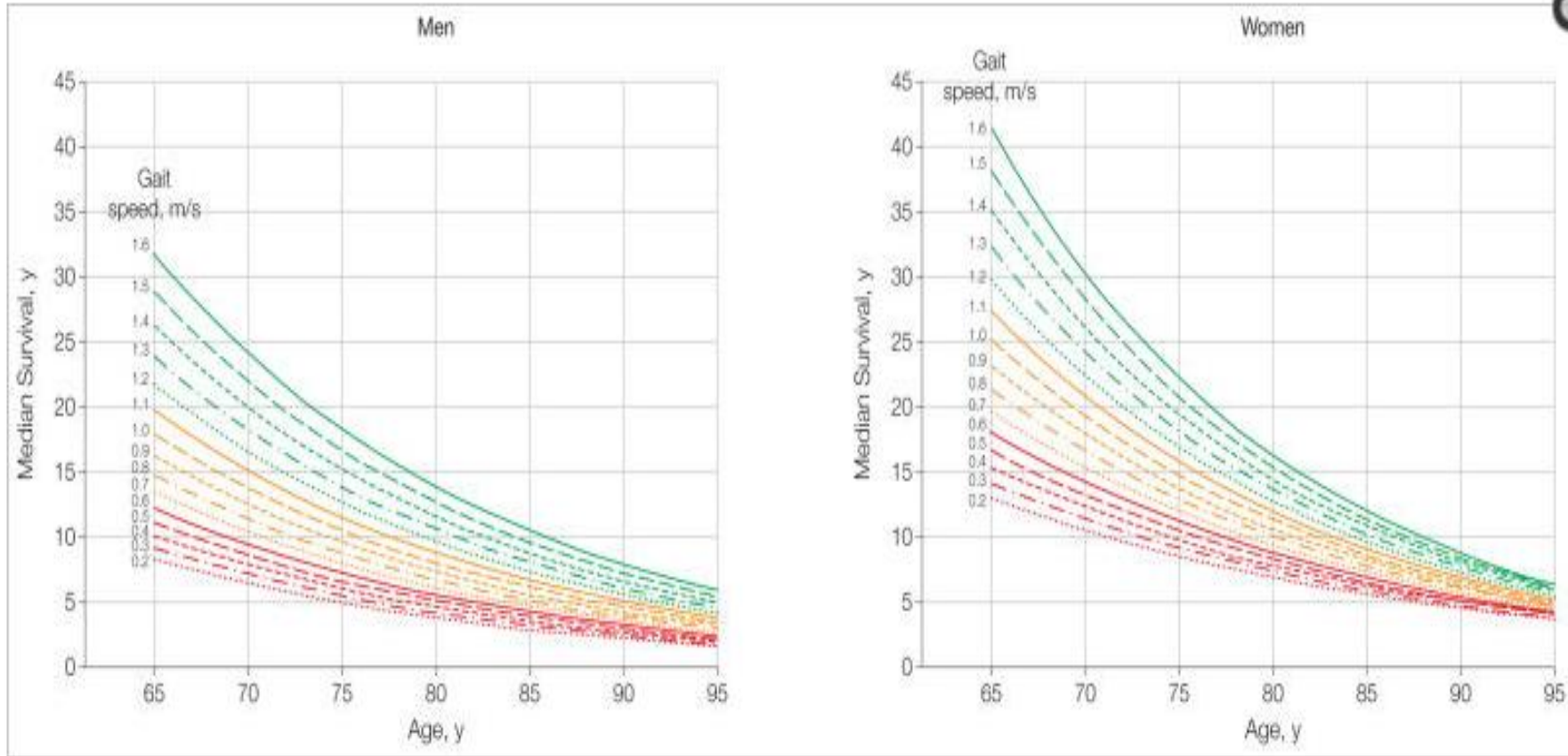


Kalenderleeftijd \neq fysieke functie

- Uitgaan van fysieke functie
ipv kalenderleeftijd voor behandelstrategie
- Kwetsbaarheid o.a. weerspiegeld door
 - Loopsnelheid
 - Handknijpkracht
 - (i) ADL afhankelijkheid



Lage loopsnelheid => hogere mortaliteit



Predicted Median Life Expectancy by Age and Gait Speed

Studenski S, Perera S, Patel K, et al. Gait speed and survival in older adults.

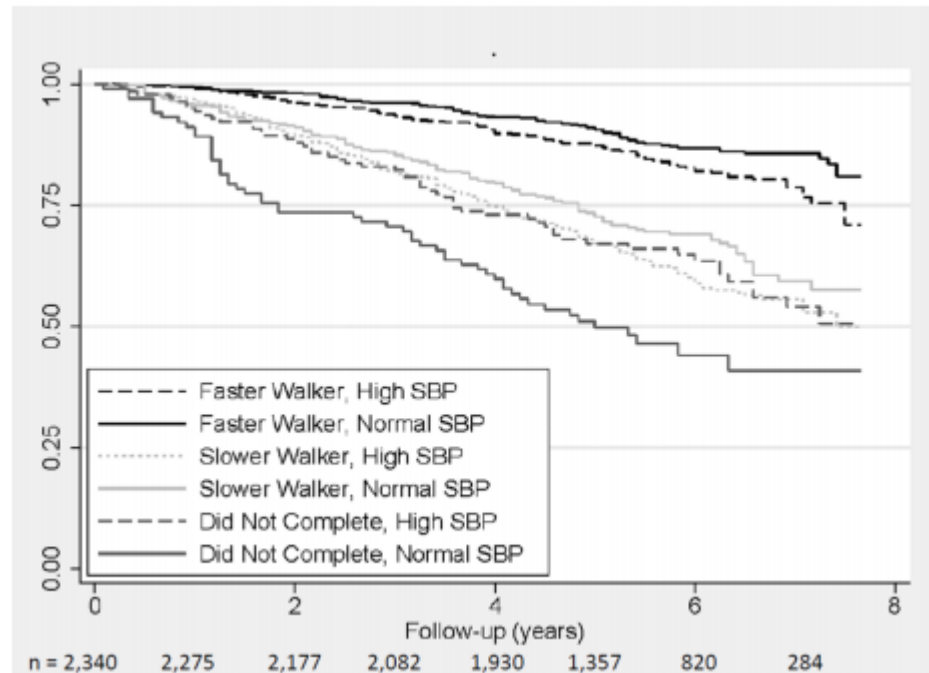


Loopsnelheid voorspelt ook

- (i) ADL afhankelijkheid
- Cognitieve achteruitgang
- Institutionalisering
- Vallen

Loopsnelheid gebruiken voor Streef RR?

- Kwetsbaren met lage bloeddruk hogere mortaliteit dan hoge RR
- Niet kwetsbaren met hoge RR hogere mortaliteit dan niet kwetsbaar en lage RR
- Lage bloeddruk bij kwetsbaren is schadelijk



Frailty volgens Fried

≥3 van onderstaande criteria:

- Onbedoeld gewichtsverlies
- Vermoeidheid
- Knijpkracht
- Loopsnelheid
- Verminderde lichamelijke activiteit

Loopsnelheid $\leq 0.8\text{m/s}$ identificeert dezelfde ptn als Fried

Fried et al J Gerontol A Biol Sci Med Sci. 2001 Mar;56(3):M146-56.
Sutorius et al. BMC Fam Pract. 2016 Aug 3;17:102_



Conclusies spoedcursus ouderengeneeskunde

- Hoog complex door multimorbiditeit
- Grote variatie binnen ouderenpopulatie, ook bij multimorbiditeit
- Bij multimorbide ouderen soms ander behandeldoel
- Kwetsbaarheid o.a. weerspiegeld door fysieke functie
- Biologische leeftijd belangrijker dan kalenderleeftijd

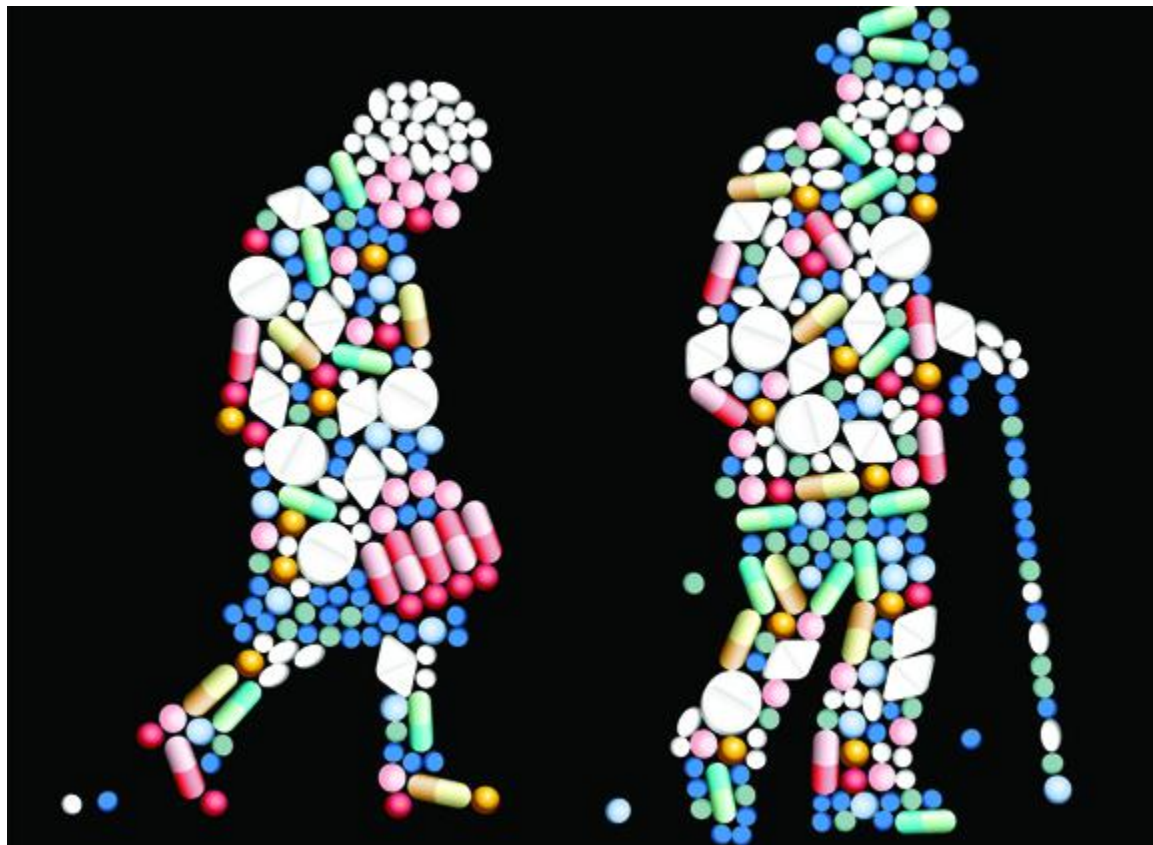
Vragen?



Indeling

- Spoedcursus ouderengeneeskunde
- **Polyfarmacie**
- Voorschrijven, hoe doe je dat?
- Farmacokinetiek en veroudering

Polyfarmacie



Polyfarmacie, waarom belangrijk?

Negatieve gevolgen

- Ondervoeding
- Therapie ontrouw
- Mortaliteit
- Onderbehandeling
- Overbehandeling
- ADE's en DDI's
- Ongeplande ziekenhuis opnames

Polyfarmacie, wat?

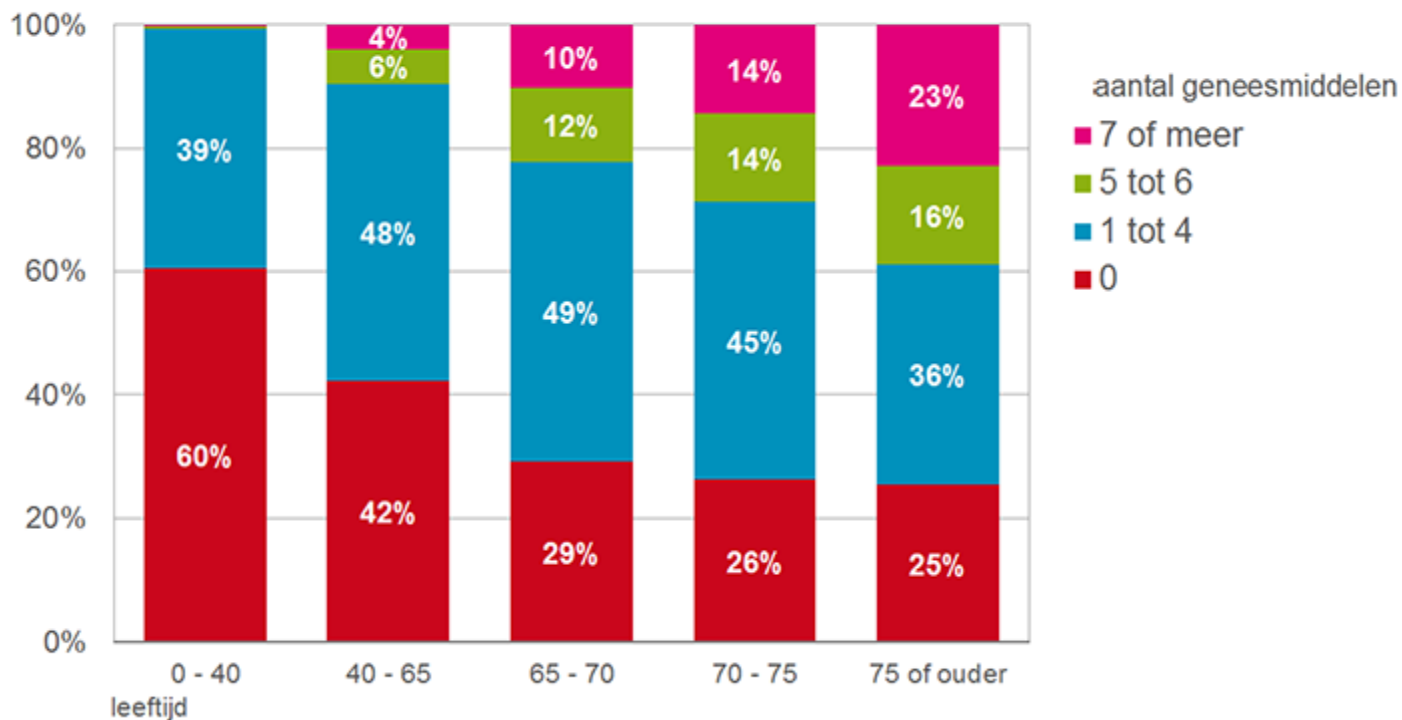
- Chronisch gebruik van ≥ 5 medicijnen

Aantal medicijnen	≥ 1	≥ 5	≥ 10
% Ouderen >65 jaar	90	40	12

- Polyfarmacie neemt toe
 - Meer ouderen
 - Ook bij ouderen primaire preventie

Aandeel polyfarmaciepatiënten neemt sterk toe met de leeftijd

figuur 1: Apotheekbezoekers naar aantal chronisch gebruikte geneesmiddelen per leeftijdscategorie, 2014.



Bron: Stichting Farmaceutische Kengetallen

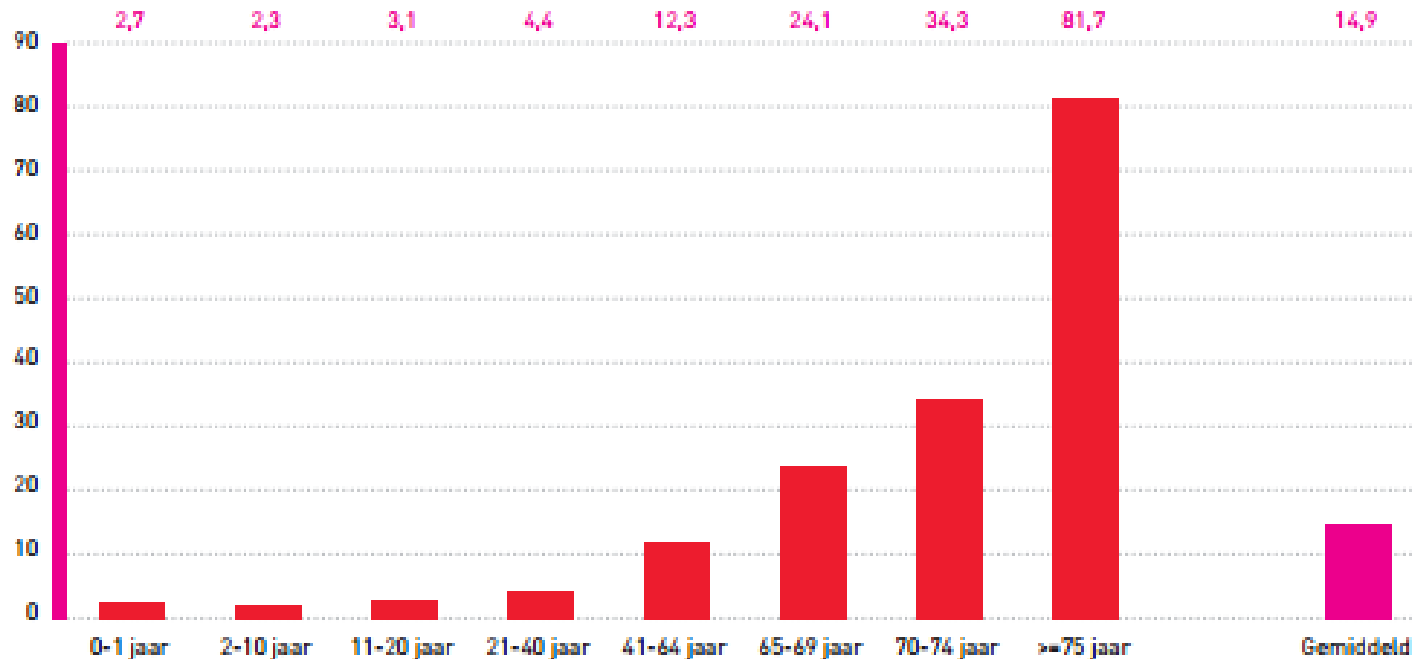


Wat gebruiken we?

- 40% van alle recepten openbare apotheek: cardiovasculair
- Vraag: hoeveel NL gebruiken CVD-medicatie?
- 4.4 miljoen (25% van de bevolking!)
- 1.7 miljoen astma/COPD
- 1.1 miljoen antidepressiva

75+ gebruikt ruim 5x meer chronische medicatie dan de gemiddelde Nederlander

1.2 Geneesmiddelengebruik naar leeftijd in 2014 (in voorschriften)



Openbare apotheken verstrekken aan personen van 75 jaar of ouder ruim 5 keer zo vaak een geneesmiddel als aan een gemiddelde Nederlander.

Bron: Stichting Farmaceutische Kengetallen. Data en feiten 2015

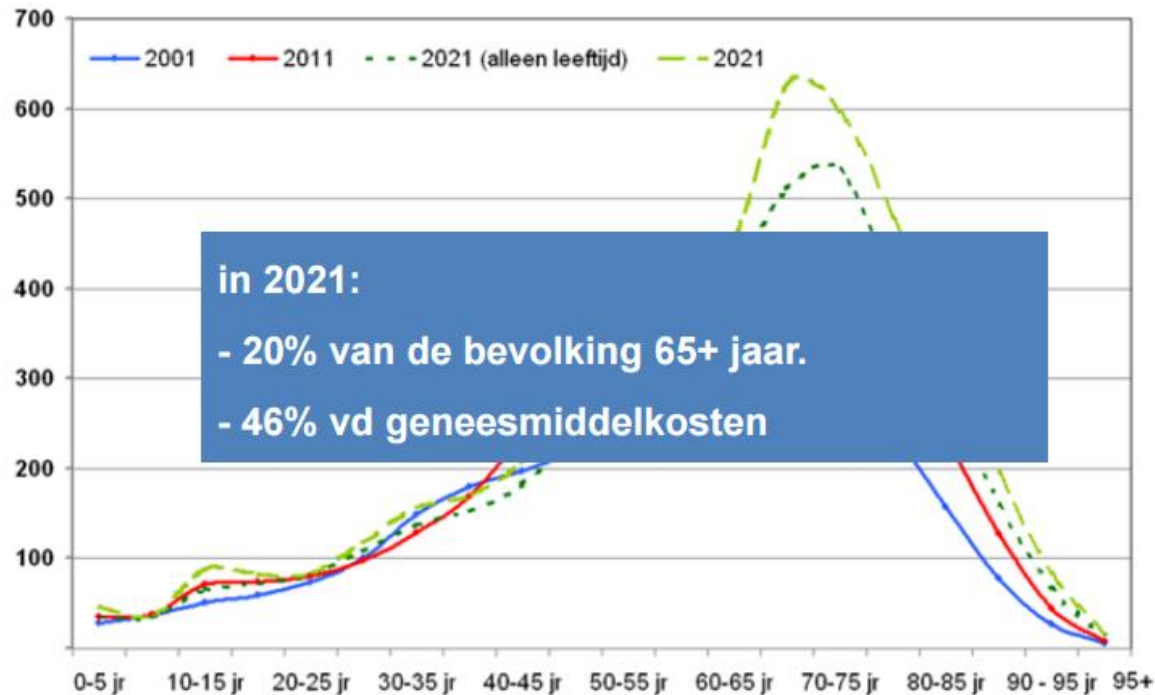
Het jaar 2014 in cijfers

<https://www.sfk.nl/nieuws-publicaties/data-en-feiten/data-en-feiten-2015>



Figuur 1: de totale geneesmiddelkosten (in miljoenen euro's) per leeftijdsklasse van vijf jaar in 2001, 2011 en 2021

Ter illustratie is in de figuur een lijn weergegeven (2021 alleen leeftijd) die de geneesmiddelkosten tonen als de bevolkingssamenstelling van 2021 is toegepast op de kosten per inwoner in 2011.



De veranderde bevolkingssamenstelling komt tot uiting in de geneesmiddelkosten in 2021.

Bron: Stichting Farmaceutische Kengetallen

Voorschijven → Centrale vragen

- Wat is het behandeldoel? Lange vs korte termijn?
- Welke oudere haalt benefit nog van bepaalde behandeling?
- Bij welke oudere weegt benefit van bepaalde behandeling (nog) op tegen de potentiële schade?
- **GEEN one-size fits all, maar tailor-made**



Voorschijf gedrag per arts verschilt

Het percentage polyfarmacie is in sommige huisartsenpraktijken **ruim 2 keer** zo hoog als in andere praktijken

Waarom?

- Richtlijn ontbreekt → eigen opvatting arts
- Bemoedienis overige zorgverleners verschilt: apothekers, medisch specialist

Vraag

Therapietrouw (TT)

- Hoe hoog TT bij één geneesmiddel?
 - <90%
 - > 90%
- Antwoord: 85%

- En bij twee?
75%
- Drie: 65%
- Vnl slechte compliantie bij antihypertensiva en statines

- Wat is bij ouderen de meest effectieve maatregel om TT bij antihypertensiva te verhogen?
- Reductie dosisfrequentie van 2dd naar 1dd

Vraag

Onderbehandeling

- Hoe vaak komt onderbehandeling voor (poliklinisch)
 - 10-20%
 - 30-40%
 - > 50%
- Antwoord: 32%
- NL thuiswonende ouderen: 60% inapropriate prescribing bij polyfarmacie

Indeling

- Spoedcursus ouderengeneeskunde
- Polyfarmacie
- **Voorschrijven, hoe doe je dat?**
- Farmacokinetiek en veroudering

Niet saneren maar het gebruik optimaliseren!



- Wat moet erbij?
- Wat moet er af?
 - Indicatie vervallen
 - Indicatie bestaat nog maar ‘verkeerde’ middel
 - Dosis aanpassen
 - Frequentie aanpassen: langwerkend vs kortwerkend

Hulpmiddel voor dokters: START/STOPP

- Tabel A:

Tabel A. Startcriteria voor voorschrijven van geneesmiddelen bij veelvoorkomende aandoeningen bij ouderen

Geneesmiddel	Wanneer toevoegen?	Aanvullende informatie
Cardiovasculair		
ACE remmer (of bij bijwerkingen een angiotensine II-antagonist)	Bij chronisch hartfalen	
	Bij diabetes mellitus met proteïnurie en levensverwachting vanaf 10 jaar	
	Na acuut myocardinfarct	
Statine	Bij een VG van coronair, cerebraal of perifeer arteriële symptomen of na acuut myocardinfarct of bij DM en een LDL > 2,5 mmol/l	Levensverwachting > 5 jaar
Antihypertensiva	Indien de systolische bloeddruk > 160 mmHg	
Diuretica	Bij chronisch hartfalen	

- Tabel B

Tabel B. Stopcriteria van potentieel ongeschikte geneesmiddelen bij oudere patiënten

Geneesmiddel	Wanneer potentieel ongewenst?	Waarom potentieel ongewenst?
Cardiovasculair		
Digoxine	In dosering > 0,125 mg/dag bij eGFR < 50 ml/min	Verhoogd risico op toxiciteit
Lis diuretica	Bij enkeloedeem zonder klinische tekenen van hartfalen	Niet bewezen effectief
	Als eerste lijns behandeling hypertensie	Onvoldoende effectief
Thiazidediuretica	Bij jicht in de voorgeschiedenis	Verhoogd risico op jichtaanval
Niet-selectieve bètablokker (<i>propranolol, carvedilol, oxprenolol, pindolol, labetalol, sotalol</i>)	Bij COPD	Verhoogd risico op bronchospasmen
Bètablokker	In combinatie met verapamil	Verhoogd risico op symptomatische hartblokkade



START/STOPP toegepast

- Ziekenhuis
 - Vergroot de kans op adequaat geneesmiddelgebruik; effect 6 maanden na deze interventie nog aanwezig
 - Binnen 72 h na opname: reductie aantal geneesmiddel-gerelateerde bijwerkingen ARR 9,3%, NNT 11
- Verpleeghuis:
 - afname gezien van het aantal valpartijen per patiënt per maand
 - vermindering van de gemiddelde geneesmiddelkosten

Criteria in 2015 herzien

STAND VAN ZAKEN

Onjuist geneesmiddelgebruik bij ouderen opsporen

DE HERZIENE STOPP- EN START-CRITERIA

Wilma Knol, Monique M. Verduijn, A.C.A.M. (Rian) Lelie-van der Zande, Rob J. van Marum, J.R.B.J. (Koos) Brouwers, Tischa J.M. van der Cammen, Mirko Petrovic en Paul A.F. Jansen

Veel voorkomend

- Lisdiuretica bij oedeem zonder hartfalen
- Ijzersuppletie danwel morfine preparaten zonder laxans
- Te intensieve RR bloeddrukregulatie
- Te intensieve DM regulatie
- Bisfosfanaten niet gestaakt na prednison

Samenvattend

- Grote variatie binnen ouderen populatie
- Voorschrijven=behandelen= shared decision making
- Formuleer samen een behandeldoel
- GEEN one-size fits all, maar tailor-made medicine



Vragen?



Indeling

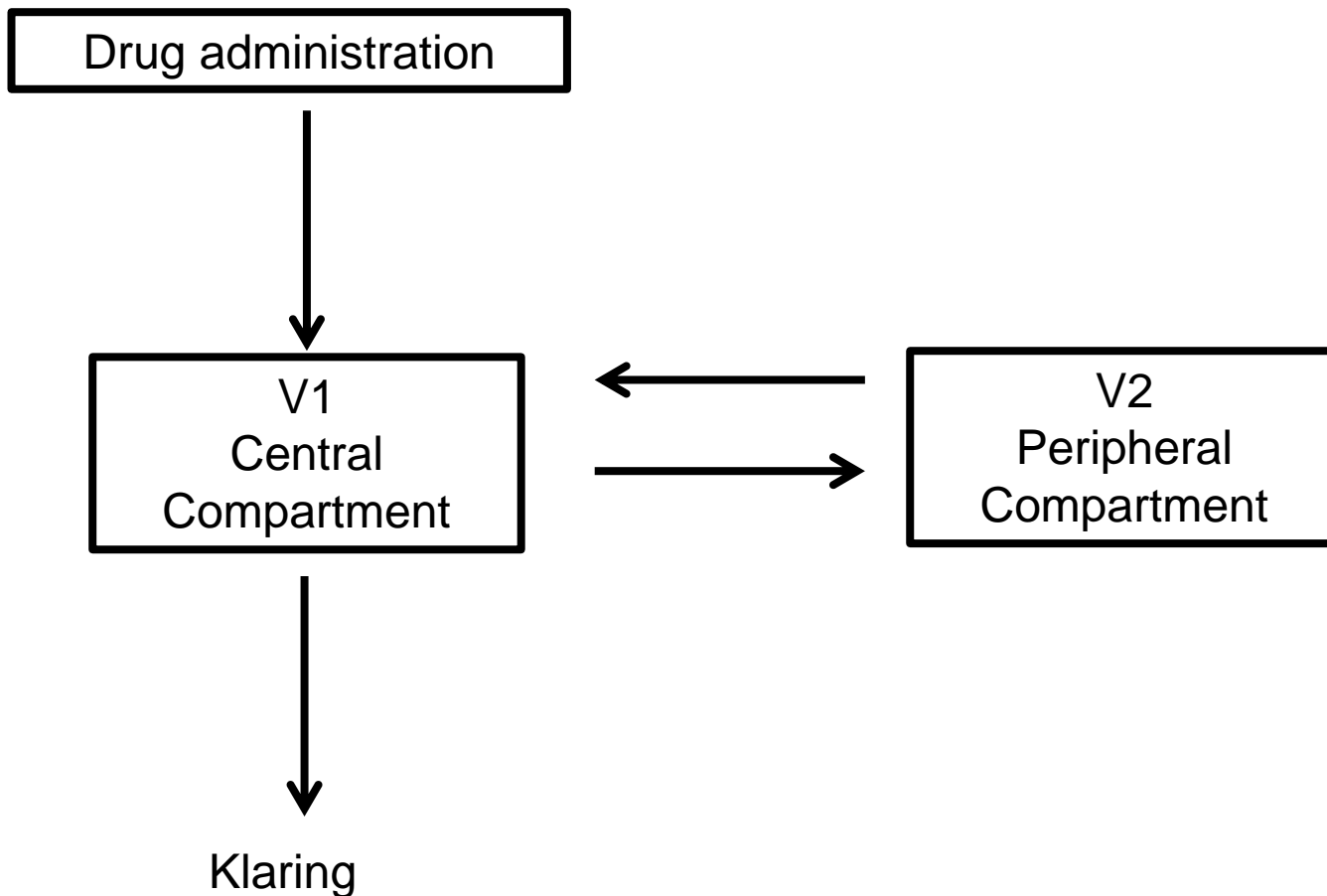
- Spoedcursus ouderengeneeskunde
- Polyfarmacie
- Voorschrijven, hoe doe je dat?
- **Farmacokinetiek en veroudering**

Farmacokinetiek

- Basisbegrippen
- Invloed van veroudering op kinetiek
- Invloed van hartfalen, lever- en nierfunctiestoornissen en ondervoeding op deze processen

Basisbegrippen

- Farmacokinetiek: Wat doet het lichaam met het medicijn?
- Farmacodynamiek: Wat doet het medicijn met het lichaam?



Centraal compartiment: Plasma (bloed) + Goed doorbloede organen: hart, long, lever, nier, hersenen

Perifeer compartiment: spier- en huidweefsel (vetweefsel, beenmerg, bot, haar)

Basisbegrippen kinetiek:

ADME

A: Absorptie

- Biologische beschikbaarheid
- Firstpass effect

D: Distributie Vd

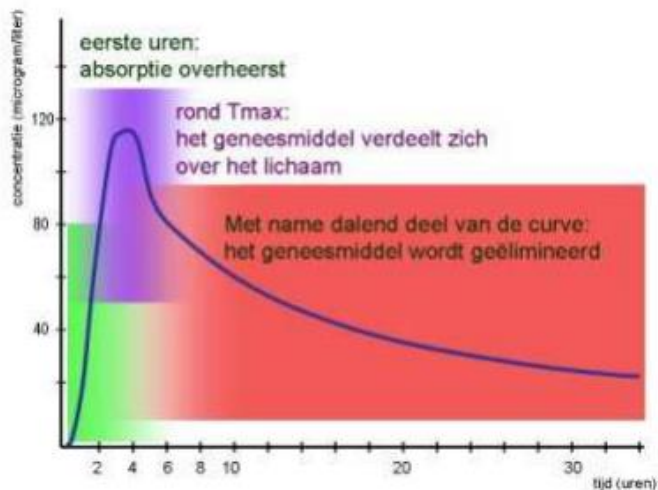
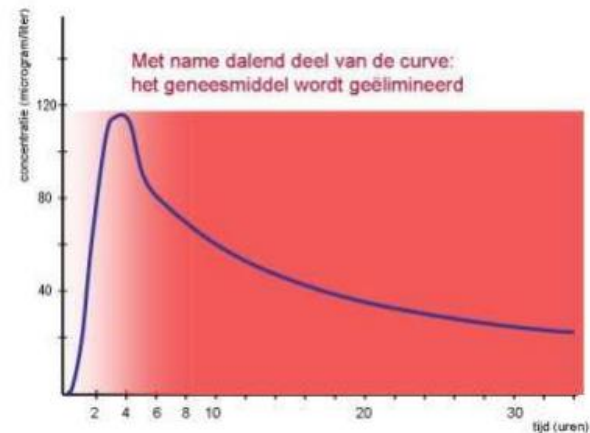
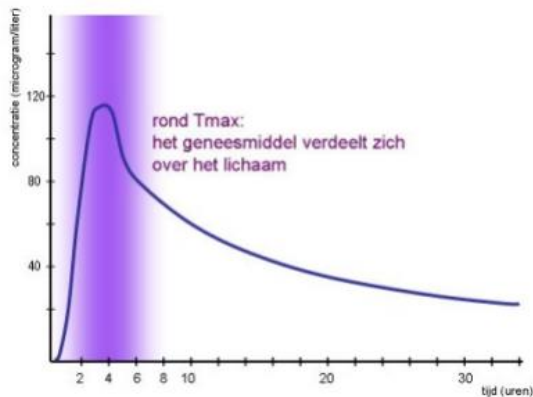
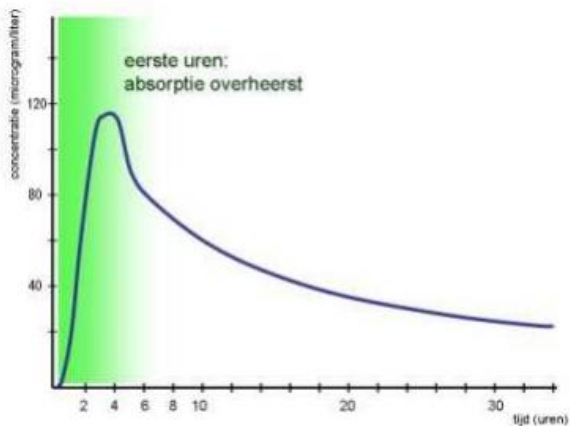
- Centraal compartiment vs perifeer compartiment
- Vuistregel Vd:
 - Waterminnende geneesmiddelen hebben een klein verdelingsvolume (bijvoorbeeld LMWH's, NOACs)
 - Vetminnende geneesmiddelen hebben een groot verdelingsvolume (benzodiazepines, neuroleptica)

M: Metabolisme

E: Excretie: Vnl renaal en hepatogeen

- Speeksel
- Ontlasting (via gal)





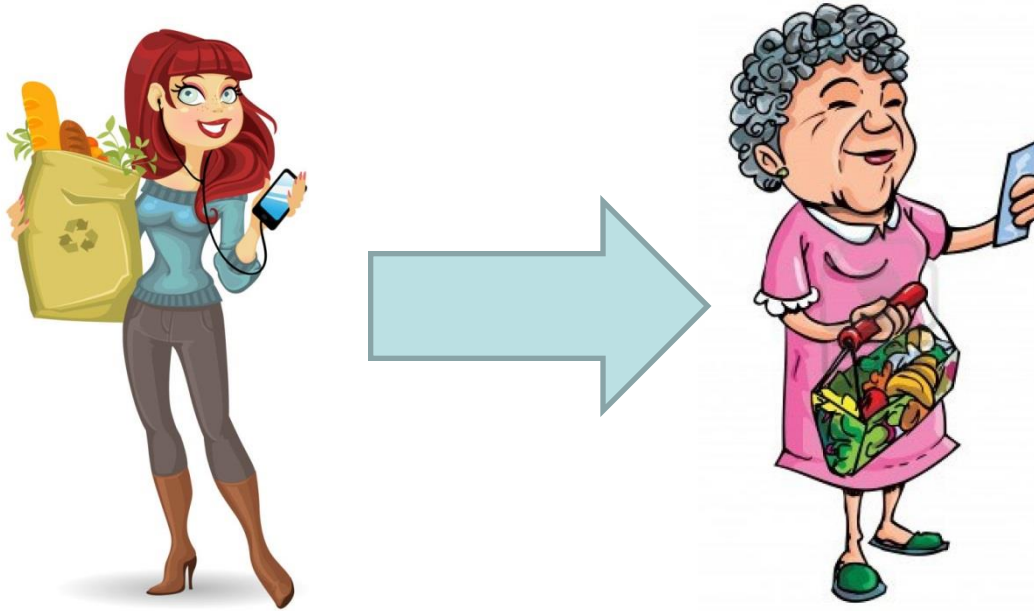
Absorptie: meer opname van geneesmiddel in plasma dan er verdwijnt door distributie en eliminatie, concentratie stijgt

Distributie: uiteindelijk verdwijnt meer geneesmiddel uit plasma dan er wordt opgenomen

Eliminatie: meer geneesmiddel verdwijnt dan er opgenomen wordt

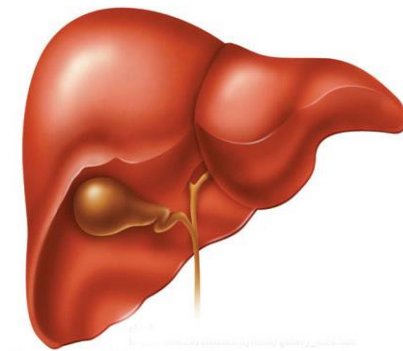


Veranderde lichaamssamenstelling



- Ouderen hebben meer lichaamsvet dan water
- Hoe lipofieler het medicijn, hoe langer de oudere het medicijn in het lichaam houdt.
- Hoe hydrofieler, hoe hoger de concentratie (digoxine)

Metabolisme



- Medicijnen worden omgezet in metabolieten via lever (en een beetje darm) enzymen: CYP P450 familie
- Totaal aantal CYP P450 enzymen daalt met 30% bij ptn > 70 jaar

Excretie

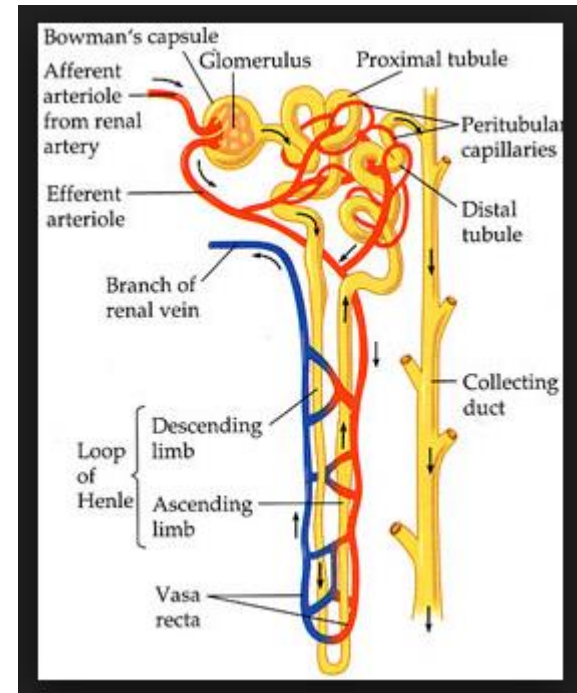
- Excretie: de hoeveelheid geneesmiddel per tijdseenheid dat door het lichaam uitgescheiden wordt
 - Mn renaal
 - Deels hepatogeen
 - Huid
 - Luchtwegen
 - Speeksel

Kinetiek en hartfalen

- Veranderingen in de circulatie van organen kan de absorptie, verdeling en eliminatie veranderd zijn.
- ↓ Absorptie door oedeemvorming
- ↓ darm- en leverenzymen (CYP450) door lokale hypoxie waardoor kan ook weefsel beschadiging

Kinetiek en nierfalen

- Minder doorbloeding
- Minder tubulaire functie
- Minder concentrerend vermogen
- Minder transport



Kinetiek en ondervoeding

- Veranderde verhouding vet en water
- Minder eiwit, waardoor minder medicijnen gebonden aan eiwit en dus beter verdelen
- Verminderde leverfunctie- en klaring

Conclusies

- Voorschrijven bij ouderen om meerdere redenen uitdagend!
- Grote variatie binnen ouderen
- Uitgaan van biologische leeftijd ipv kalenderleeftijd
- Farmacologische uitdagingen
- Shared decision making

Marieke Henstra

m.j.henstra@amc.nl

020-5669111 * 57442

