

Nieuwe initiatieven op het gebied van de gerontofarmacologie

Auteurs: R. van Marum

Een van de moeilijkste kanten van de ouderengeneeskunde is zonder meer de farmacotherapeutische behandeling. Met het stijgen van de leeftijd neemt de kans op comorbiditeit en de daarmee gepaard gaande polyfarmacie sterk toe. De combinatie van uitgebreide comorbiditeit, polyfarmacie en een toegenomen kwetsbaarheid door vermindering van de fysiologische reservecapaciteit van vele orgaansystemen, maakt de kans op medicatiegerelateerde problemen bij deze kwetsbare ouderen groot. Het in Nederland uitgevoerde HARM (*Hospital Admissions Related to Medication*)-onderzoek liet zien dat 6.1% van de acute ziekenhuisopnames van 65-plussers geneesmiddelgerelateerd is, tegen 3.8% van de opnames bij jongeren. Ook het percentage vermijdbaarheid van deze opnames is bij 65-plussers hoger (51% tegen 39% bij patiënten jonger dan 65 jaar).¹

Het probleem van deze leeftijdsgebonden toename van medicatiegerelateerde problemen is inmiddels ook niet aan de aandacht van beleidsmakers ontsnapt. In het rapport uit 2004 van de World Health Organization: "Priority Medicines for Europe and the World; A Public Health Approach to Innovation", worden ouderen als een speciale doelgroep benoemd.² Naar aanleiding van dit WHO-rapport heeft het Ministerie van VWS in december 2005 in Den Haag een conferentie georganiseerd met als titel "Medicinal Products for the Elderly".³

Belangrijke conclusies van deze conferentie waren:

-Er is een gebrek aan effectieve geneesmiddelen voor ziekten die veel bij ouderen voorkomen. Hierbij kan bijvoorbeeld gedacht worden aan behandeling van de ziekte van Alzheimer en het daarbij veel voorkomende zogenaamde "probleemgedrag", maar ook aan hartfalen, de ziekte van Parkinson of een probleem als chronische pijn. Het ontbreken van goede behandelingen kan ertoe leiden dat voorschrijvers hun toevlucht nemen tot het off-label voorschrijven van geneesmiddelen waarvan de veiligheid vaak aanvankelijk met name is onderzocht bij andere aandoeningen en patiëntenpopulaties. Een voorbeeld hiervan is het forse gebruik van met name bij schizofrenie geteste antipsychotica bij de behandeling van probleemgedrag bij dementie of het gebruik van tricyclische antidepressiva (m.n. amitriptyline) bij neuropathische pijn.

-Er zijn onvoldoende studies waaraan oudere patiënten en patiënten met comorbiditeit deelnemen. Ouderen blijken ook bij studies waarin de behandeling van juist voor deze ouderen relevante aandoeningen wordt onderzocht, frequent te worden uitgesloten van deelname aan deze studies. Zo blijkt bijvoorbeeld de gemiddelde leeftijd van patiënten in grote studies naar hartfalen rond de 60 jaar te liggen, terwijl de gemiddelde leeftijd van de populatie met hartfalen tegen de 80 jaar ligt. Verwacht mag worden dat dit leeftijdsverschil, dat niet alleen bij cardiologische diagnoses maar ook bij studies op het gebied van kankerbehandeling of pijnbestrijding gevonden wordt, consequenties voor de generaliseerbaarheid heeft. In studies waarin ouderen wel een belangrijk deel uitmaken van de onderzoeksgroep worden veelal dusdanig veel uitsluitingscriteria gehanteerd dat juist de patiënt met meerdere problemen en een grote zorgbehoefte wordt uitgesloten. Een voorbeeld van dit laatste is de vorig jaar in de *New England Journal of Medicine* gepubliceerde studie naar de effecten van behandeling van hypertensie bij patiënten van 80 jaar en ouder (de Hyvet-studie). Deze goed opgezette en belangrijke studie liet zien dat behandeling (met een diureticum en een ACE-remmer) van 80-plussers een positief effect had op het gecombineerde eindpunt 'cardiovasculaire gebeurtenissen'. Exclusiecriteria in deze studie waren onder andere: hartfalen waarvoor antihypertensive medicatie nodig was, een serumcreatinine boven de 150 $\mu\text{mol/l}$, de diagnose dementie en het nodig hebben van verpleging.⁴ Dit maakt de resultaten van de studie beperkt generaliseerbaar naar de praktijk van klinisch geriaters en specialisten ouderengeneeskunde. In de praktijk moet het door onder meer methodologische en praktische problemen niet realistisch worden geacht om te verwachten dat medicamenteuze interventies ook in de sterk heterogene populatie van

kwetsbare ouderen met behulp van gerandomiseerde dubbelblinde studies worden onderzocht. Voor studies naar effecten binnen deze populatie zullen andere modellen van evaluatie moeten worden ontwikkeld.

-Beschikbare medicatie wordt niet juist gebruikt. Er is zowel sprake van onder- als overgebruik. Hierbij moet wel worden opgemerkt dat het moeilijk is vast te stellen wat precies verstaan moet worden onder de term "juist gebruik". Veelal wordt hierbij uitgegaan van het volgen van door de beroepsgroepen opgestelde richtlijnen (o.a. NHG-standaarden en CBO-richtlijnen). Uitgaande van deze richtlijnen worden ook in Nederland veel oudere patiënten onderbehandeld.⁵ De generaliseerbaarheid van deze richtlijnen naar de populatie van kwetsbare ouderen blijft een punt van discussie. Echter, ook bij richtlijnen die niet ter discussie staan en waarvan ook of juist voor kwetsbare ouderen een meerwaarde is vastgesteld (denk aan het voorschrijven van maagbescherming bij gebruik van een NSAID, behandeling van osteoporose, depressie of pijn) wordt bij ouderen frequent niet voldaan aan de richtlijnen. Het niet volgen van richtlijnen kan daarbij leiden tot een toegenomen kans op toename van ziektelast en morbiditeit. Naar aanleiding van het HARM-rapport is door het Ministerie van VWS een expertgroep samengesteld die meer in detail heeft gekeken naar de oorzaken van de ziekenhuisopnames die genoemd werden in het HARM-rapport. Deze expertcommissie, de "Harmwrestling commissie" genaamd, heeft eind 2008 een rapport aan de minister van VWS aangeboden.⁶ In dit rapport wordt geconstateerd dat het merendeel van de ziekenhuisopnames-door-geneesmiddelen veroorzaakt wordt door een zeer beperkte groep (ongeveer 10) van goed bekende, "oudere" geneesmiddelen zoals NSAID's, orale antidiabetica, diuretica, digoxine etc. Geconstateerd moet worden dat veel van de ziekenhuisopnames voorkomen hadden kunnen worden als bestaande richtlijnen goed waren opgevolgd. Juist het gebruik van deze goed bekende middelen bij ouderen vraagt een zeer sterke, protocollaire bewaking op bijwerkingen, iets waarvoor in het rapport verdere concrete aanbevelingen worden gedaan.

Er blijken op kennisgebied veel lacunes te bestaan. Huidige behandelrichtlijnen zijn veelal gebaseerd op gegevens die verkregen zijn bij andere patiëntenpopulaties dan de geriatrische patiënt en zijn niet zonder meer van toepassing op deze patiënten. Meer kennis over de werking van geneesmiddelen bij deze ouderen, maar ook verspreiding van huidige kennis door scholing was volgens de deelnemers aan deze conferentie hard nodig.

Het Ministerie van VWS heeft in navolging op het WHO-rapport en de conferentie van VWS aan ZonMw verzocht een programmeringstudie uit te voeren. Hiervoor is aan de hand van bestaande rapporten de onderzoeksinfrastructuur op het gebied van ouderen in kaart gebracht.

De inventarisatie zal moeten leiden tot het onderzoeksprogramma "Priority Medicines in the Elderly". Dit onderzoeksprogramma, dat waarschijnlijk dit jaar van start zal gaan, zal een deel van de geconstateerde problemen moeten helpen oplossen. Een belangrijk onderdeel van dit programma is de voorgestelde oprichting van een kenniscentrum voor farmacotherapie bij ouderen. Binnen de kindergeneeskunde is al enkele jaren geleden een vergelijkbaar initiatief genomen. In 2005 werd met steun van het Ministerie van VWS het Nederlands Kenniscentrum Farmacotherapie bij Kinderen (NKFK) opgericht.⁷ Dit kenniscentrum heeft een vliegende start gemaakt en kan inmiddels gezien worden als het middelpunt van acties en kennis op het gebied van de pediatrie farmacotherapie. In navolging van dit initiatief werd tijdens de Geriatriedagen van 6 februari j.l in Rotterdam de oprichting van de geriatrische evenknie van het NKFK, het "EPHOR" (Expertisecentrum Pharmacotherapie bij Ouderen) bekend gemaakt.⁸ EPHOR is opgericht na uitgebreide consultatie van vele bij ouderen betrokken partijen in het land, onder andere via een invitationale conferentie bij ZONMw in het najaar van 2007. De ambities van dit expertisecentrum zijn groot. EPHOR wil bereiken dat de oudere patiënt beter farmacotherapeutisch wordt behandeld. Hiertoe worden initiatieven ontplooid op het gebied van patiëntenzorg, onderwijs en onderzoek. Met de oprichting van EPHOR en het hoge ambitieniveau wordt een risico gelopen door de oprichters. EPHOR zal nooit in staat zijn om alle genoemde problemen aan te pakken. Dat mag ook niet het doel zijn. Een centrum als EPHOR dient te functioneren als een katalysator van initiatieven op het gebied van de gerontofarmacologie. Er gebeurt inmiddels al veel op dit gebied in Nederland. Er lopen meerdere onderzoeken op het gebied van verbetering van onder andere medicatieveiligheid voor ouderen. Grote programma's vanuit ZONMw zoals het Nationaal Programma Ouderen, Doelmatigheid en Patiëntveiligheid zijn een belangrijke motor voor onderzoek bij ouderen gebleken. Er zijn daarnaast vele initiatieven op het gebied van training van en voorlichting aan voorschrijvers. Apothekers hebben het probleem van de medicatiereview inmiddels hoog op hun agenda

gezet en vele betrokken partijen (apothekers, artsen, verpleegkundigen, ouderenbonden) hebben zich geschaard achter het voornemen om te komen tot een richtlijn polyfarmacie bij ouderen, welke moet worden voorbereid door het Nederlands Huisartsen Genootschap en de Nederlandse Vereniging voor Klinisch Geriatrie. Juist nu het aantal initiatieven op het terrein van de gerontofarmacologie zo explosief stijgt, dreigt een overlap van initiatieven en een versnippering van kennis. Bij het vergroten van de effectiviteit van al deze initiatieven zou EPHOR een belangrijke rol kunnen spelen als brandpunt van kennis. Indien de oprichting van EPHOR alleen al zou leiden tot een meer doelmatige inzet van kennis en gelden, dan is er al sprake van een grote sprong vooruit.

Auteurs

R. van Marum

Literatuurlijst

1. http://www.nvza.nl/uploaddb/downl_object.asp?atoom=8895&VolgNr=83
2. Kaplan W, Laing R. Priority Medicines for Europe and the World (2004). http://whqlibdoc.who.int/hq/2004/WHO_EDM_PAR_2004.7.pdf
3. Ministerie van Volksgezondheid Welzijn en Sport, European Conference on the Development & Use of Medicinal Products for the Elderly (2005).
4. Beckett NS, Peters R, Fletcher AE. Treatment of hypertension in patients 80 years of age or older. *N Engl J Med.* 2008;358(18):1887-98.
5. Kuijpers MAJ, Marum RJ, Egberts ACG, Jansen PAF. Relationship between polypharmacy and underprescribing. *Br J Clin Pharmacol.* 2008;65(1):130-
6. http://www.knmp.nl/download-bestanden/knmp-vandaag-2/politiek/harm-wrestling-conceptrapport-gmt-2839029b-_tcm19-162846.pdf (concept rapport)
7. <http://www.nkfk.nl>
8. <http://www.ephor.nl>